

11282  
2  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
"Salvador Zubirán"  
(Sede Sur)**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**REPERCUSIONES DE LA DESNUTRICION CALORICO-  
PROTEICA GRAVE SOBRE LA BIOTRANSFORMACION DE  
FARMACOS (REACCIONES DE FASE I Y II) Y SU EXCRECION  
RENAL, EN PACIENTES PEDIATRICOS.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS  
MEDICAS**

**PRESENTA**

**M. Pediatra y M. en C. ISMAEL LARES-ASSEFF**

**TUTOR: DR. MIGUEL ANGEL MONTOYA  
CO-TUTOR: DR. JOAQUIN CRAVIOTO M.**

**México, D. F., 1995.**

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*Yahveh es mi pastor, nada me falta.  
Por prados de fresca hierba me apacienta.*

*Hacia las aguas de reposo me conduce,  
y conforta mi alma;  
me guía por senderos de justicia,  
en gracia de su nombre.*

**Salmo 23 1-3**

***A la memoria de mis queridos padres,  
quienes me impulsaron y me dieron testimonio  
de amor y servicio por los demás.***

***Gral. de Brigada Eduardo Lares Victoria  
María Luisa Asseff Ruaik***

***Su camino de Fé abrió e hizo crecer mi fé  
en el Espíritu.***

***A quienes son la razón e inspiración de mi existencia***

***Mi esposa Clementina***

***Mis hijos: Ismael Eduardo***

***María Luisa***

***Vania Guadalupe***

***Alexis***

***Talía Adriana***

***Misael y***

***Josué***

***Dichoso el que teme al señor.  
Su mujer como vid fecunda  
en medio de su casa;  
sus hijos, como renuevos  
de olivo alrededor de su mesa.***

***Salmo 128, 1-3***

***A mi maestro y amigo***

***Joaquín Cravioto***

***Mi reconocimiento y gratitud a quien  
depositó en mi; confianza, enseñanza,  
oportunidades y apoyo.***

***Gracias por su ejemplo, por su gran  
orientación en mi formación científica; sobre  
todo por enseñarme que la meta a alcanzar  
es la humildad.***

A mis colaboradores, quienes con su fé, entrega y dedicación contribuyeron a la realización de este proyecto, así como a la creación del laboratorio de farmacocinética; programa de la optimización terapéutica de medicamentos de más uso en pediatría y geriatría; y de los departamentos de farmacología y toxicología y genética toxicológica del INP.

*Pilar Santiago*  
*Sixto Hernandez*  
*Patricia Marroquín*  
*Mireya Morlán*  
*Eduardo Ramirez*  
*Dora Ma. Frayre*  
*Miguel Angel Jiménez*  
*Alma Faisal*  
*Alejandra Toledo*  
*Guadalupe Angélica Camacho*  
*Gabriela Pérez Guillé*  
*Adriana Hinojoza*  
*María del Carmen López H.*  
*Adriana Zamarroni*  
*Hugo Juárez*

*Janett Flores*  
*Aurora Belmont*  
*Francisca Trujillo*  
*Adrian de Jesus Guillé*  
*Elna Berúmen*  
*Miriam Colín*  
*Margarita Jiménez*  
*Teresa Garnica*  
*Eugenia Lezcano*  
*Dora Luz Martinez*  
*Eduardo Terrón*  
*Silvia Palacios*  
*Emilio Ramirez*  
*Mauro Román*  
*Guadalupe Sánchez*

**Mi agradecimiento especial a:**

*Dr. Samuel Zaltzman*  
*Dr. Fernando Villegas*  
*Dr. Bernardo Molina Zapata †*  
*Dr Javier Espinosa*  
*Q.F.B. Rosa Eugenia Reyes R.*  
*Dra. Alejandra Soria H.*

*Carlos Alvarez*  
*Humberto Garnica*  
*Jesus Feist*  
*Isaías Martinez*  
*Ricardo Campos*

*Psicóloga Namiko Matsubara*  
*Psicóloga Dolores López Malagón*  
*Ts. Guadalupe Fernández*  
*Sra. Silvia Avila*  
*Sr. Hannar Barajas G.*  
*Sr. Guadalupe Martínez H.*

**A mis maestros**

**Patricia Ostrosky,**

**Quien me animó, estimuló, y orientó a la culminación de éste trabajo como tesis doctoral. Gracias por brindarme su amistad, y por darme la oportunidad de participar en trabajos colaborativos que han abierto nuevas perspectivas para la Farmacocinética y la Genética Toxicológica.**

**Gracias por su apoyo para la creación del Laboratorio de Genética Toxicológica del INP.**

**Miguel Angel Montoya.**

**Gracias por sus consejos, asesoría y apoyo incondicional, especialmente por su amistad.**

**A los Doctores**

**Enrique Hong W.  
José Santos Atherton y  
Vicente Díaz**

**Miembros del comité tutorial, por sus valiosas aportaciones.**

**- Al Dr. Bartolomé Pérez-Ortíz, por su valiosa ayuda y apoyo para la realización de este proyecto.**

**- A los niños de México, especialmente a los niños que participaron en este proyecto, quienes representan la finalidad de nuestro trabajo:**

**"Contribuir en la medida de nuestras capacidades y esfuerzo, para aliviar el dolor humano".**

***Mi gratitud***

***a las autoridades del***

***- Hospital del Niño de la IMAN***

***- Hospital del Niño DIF***

***- Instituto Nacional de Ciencias y Tecnología de la  
Salud del Niño-DIF (INCYTAS - DIF)***

***- Unidad de Investigación en Salud Infantil del INP  
(UISI - INP)***

***- Instituto Nacional de Pediatría***

***Mi gratitud especial al Dr. Silvestre Frenk***

***Quienes apoyaron y dieron oportunidad a mi  
formación profesional y científica, y a mi trabajo dentro  
de la investigación.***

# CONTENIDO

	<b>pagina</b>
Summary	1
Resumen	2
I. Antecedentes	3
1.1. Prevalencia	3
1.2. Mortalidad	4
1.3. Concepto	5
1.4. Etiología	5
1.5. Patogenia	6
1.6. Patología	13
1.6.1. Consideraciones Generales	13
1.6.2. Dilución y Composición Corporal	14
1.7. Cambios enzimáticos	22
1.8. Cambios farmacocinéticos en niños desnutridos	24
1.9. Estados de enfermedad que alteran la farmacocinética	25
II. Justificación	27
2.1 Utilidad clínica de los resultados	29
III. Objetivos	30
IV. Hipótesis general	30
V. Hipótesis Particulares	30
VI. Diseño Experimental	31
VII. Criterios de Inclusión y Exclusión	32
VIII. Definiciones Operacionales	35
IX. Material y Métodos	35
9.1. Población a estudiar	35
9.2. Estudios Farmacocinéticos	36

	<b>pagina</b>
9.3. Modelos farmacocinéticos y ajuste de datos experimentales	37
9.3.1. Modelos Compartimentales	38
9.3.2. Modelos No Compartimentales	42
9.4. Metodos Analíticos	43
9.4.1. Antipirina	43
9.4.2. Metronidazol	45
9.4.3. Cloranfenicol	47
9.4.4. Gentamicina	48
X. Procesamiento Farmacocinético	49
XI. Procesamiento Estadístico.	50
XII. Consentimiento informado y Riesgo Etico.	51
XIII. Glosario de Terminos	52
XIV. Resultados	55
14.1. Farmacocinética de la antipirina	55
Modelos compartimentales	
Modelos no compartimentales	
14.2. Farmacocinética del metronidazol	61
Modelos compartimentales	
Modelos no compartimentales	
14.3. Farmacocinética del cloranfenicol	67
Modelos compartimentales	
Modelos no compartimentales	
14.4. Farmacocinética de gentamicina	72
Modelos compartimentales	
Modelos no compartimentales	
XV. Discusión	78
15.1 Enzimas del citocromo P450 y el sistema de Oxigenasas de Función Mixta.	81
15.2 Diferencias interespecie y efectos de la dieta sobre los enzimas P450.	82

	<b>pagina</b>
15.3 Otros efectos de los alimentos sobre el metabolismo de fármacos.	84
15.4 Efecto de los macronutrientes de la dieta, ayuno y restricción de energía.	84
15.5 Reacciones de Fase I y Desnutrición Estudios in vivo de la depuración hepática a través de los estudios farmacocinéticos.	86
15.5.1 Antipirina	86
15.5.2 Metronidazol	90
15.6 Reacciones de Fase II y Desnutrición	93
15.6.1 Cloranfenicol.	93
15.7 Excreción renal de fármacos y Desnutrición	95
15.7.1 Gentamicina.	95
XVI. Conclusiones	99
XVII. Referencias	101
XVIII. Tablas.	119

## Summary

Protein-energy malnutrition being a pluricausal disorder could alter the body pharmacokinetic processes as a consequence of the changes produced by the syndrome in body composition, renal function, absorption by the gastrointestinal tract, enzymatic alterations in the liver that are involved in biotransformation, etc. Knowledge on the functional status of metabolic pathways for the processes of biotransformation, absorption, storage and elimination of medical drugs through pharmacokinetic studies in severe malnourished human individuals would provide the pediatrician or general practitioner of medicine, with scientific data to guide him/her on the better rational use of drugs both at the level of the individual patient or in populations where clinical malnutrition is still highly prevalent.

The particular aims of the research were: 1) To explore through pharmacokinetic models the metabolic pathways including the elimination of medical drugs. 2) with the obtained information design treatment regimens that enhance the safe use and improved the efficacy in the malnourished population.

**MATERIAL AND METHODS:** For each one of the four drugs tested (antipyrine, methronidazole, chloramphenicol and gentamycin) 10 clinically severe malnourished children, generally with added pathology, were included. The pharmacokinetic study was carried out after the children were free from other pathology than severe malnutrition. The pharmacokinetic test was repeated when they were considered as nutritionally rehabilitated. The medical drug was a treatment dose given by the oral route. A one or a two compartment model was entertained. The drug and its metabolites were identified employing microanalytic techniques of HPLC and radioimmuno-analysis.

**RESULTS:** It was found that the metabolic way of oxidative biotransformation in the liver was altered by the presence of malnutrition. CLT of antipyrine and methronidazole were significantly reduced ( $p < 0.05$ ). The half-life time of elimination was also significantly less when the child was severely malnourished than when he was nutritionally rehabilitated. There were not statistically significant differences in the other pharmacokinetic parameters ( $K_{el}$ ,  $K_{ab}$ , ABC), neither were differences in the hepatic conjugation of chloramphenicol nor were renal excretion differences between the severely malnourished and nutritional rehabilitation phases of the disorder.

**CONCLUSIONS:** 1.- Severe Clinical Protein-Energy Malnutrition (SPEM) alters the oxidative pathways of reactions of phase I by reducing the functional capacity of the participant enzymatic system (C-P450 complex). 2.- SPEM does not change the mechanism of conjugation and renal excretion of the medical drugs studied. 3.- The decrease in oxidative capacity should be translated in the medical management of the malnourished children as the need of reducing the dose and/or increasing the intervals among fractions of the total dose.

**RESUMEN:**

**ANTECEDENTES.-** La desnutrición calórico-protéica grave (DCPG) es una condición en la cual ocurren simultáneamente muchas deficiencias nutricionales constituyéndose en un problema de salud pública. Este síndrome pluricarencial puede alterar los procesos farmacocinéticos como consecuencia de los trastornos en el aparato digestivo, función renal, composición corporal, así como trastornos enzimáticos a nivel hepático, algunos de los cuales tienen que ver con la biotransformación. El conocimiento de la funcionalidad de las vías metabólicas para la biotransformación y excreción de los fármacos a través de los estudios farmacocinéticos, permitirá orientar hacia el uso más racional de los medicamentos en poblaciones pediátricas donde la prevalencia de la desnutrición continúa siendo elevada. Nuestros objetivos fueron: 1.- Explorar a través de modelos farmacocinéticos, las vías metabólicas y de excreción de fármacos. 2.- Con el conocimiento farmacocinético generado, diseñar regímenes de tratamiento que permitan mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos estudiados.

**MATERIAL Y METODOS.-** Población. Se estudiaron 10 pacientes en edad pediátrica para cada uno de los fármacos considerados dentro del estudio, (antipirina, metronidazol, cloranfenicol y gentamicina). Los pacientes habían ingresado a la sala de nutrición del INP con diagnóstico de DCPG y otras patologías agregadas. Farmacocinética. El estudio cinético se realizó después de administrar una dosis única terapéutica de los medicamentos estudiados en los diferentes grupos, y una vez que los pacientes habían superado los cuadros agregados a la DCPG, tanto en la etapa de desnutrición como durante la recuperación. Se emplearon modelos farmacocinéticos compartimentales. Las muestras biológicas se procesaron empleando microtécnicas analíticas por HPLC y Radioinmunoanálisis.

**RESULTADOS.-** La principal vía de biotransformación hepática (oxidativa) se encontró alterada. Las depuraciones  $CL_T$ , tanto de la antipirina como del metronidazol fueron significativamente menores ( $p < 0.05$ ) y el tiempo de vida media de eliminación  $t_{1/2}$  el, más prolongado, durante la etapa de desnutrición grave que durante la recuperación nutricional. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de los parámetros farmacocinéticos:  $K_{el}$ ,  $K_{ab}$ ,  $ABC$  y  $V_d$ . Así mismo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) en la capacidad de conjugación hepática (cinética del cloranfenicol), ni de la excreción renal de fármacos (cinética de gentamicina).

**CONCLUSIONES.-** 1.- La DCPG altera la vía oxidativa de las reacciones de Fase I, reduciendo la capacidad funcional de los sistemas enzimáticos participantes (complejo del C-P450). 2.- Los mecanismos de conjugación y excreción de fármacos no se alteran por efecto de la DCPG. 3.- La disminución de la capacidad oxidativa, obliga a reducir la dosis y/o a ampliar los intervalos de administración de aquellos fármacos que se eliminan por esta vía con el fin de mejorar su eficacia y seguridad.

## I. ANTECEDENTES.

La desnutrición calórico-protéica grave, es una condición en la cual ocurren simultáneamente muchas deficiencias nutricionales constituyéndose en un problema de salud pública <sup>1</sup>, y en la práctica , explica las altas tasas de morbilidad y mortalidad de la población infantil en los países del tercer mundo <sup>2-3</sup>.

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 de 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 en la correcta distribución de los alimentos disponibles <sup>1</sup>.

En general el marasmo predomina en áreas urbanas, en tanto que el kwashiorkor prevalece en las áreas rurales, con tendencia a ser desplazado por el marasmo a medida que disminuye la alimentación al seno materno y las condiciones ambientales no se modifican.

### 1.1. Prevalencia

No se conoce con exactitud el número de casos de desnutrición calórico-protéica grave, en relación a la población de alto riesgo en un período determinado. Sin embargo, estimaciones efectuadas en diferentes regiones preindustrializadas, varían de 0.5 a 7 % en niños menores de 5 años <sup>4</sup>.

Según encuestas realizadas en el país se estima que de los niños menores de 4 años de edad, sólo 22% de quienes viven en zonas rurales y 40% de los que habitan en áreas urbanas tienen peso normal. En zonas rurales, el 49% son desnutridos de 1er. grado, 25% lo son de 2do. y 2.5% de tercer grado. En áreas urbanas los porcentajes son 42, 15 y 0.8% respectivamente <sup>5</sup>.

La desnutrición en el niño preescolar constituye un índice indirecto de la calidad de la organización social de los países, así, mientras que en las naciones de tercer mundo es altamente prevalente, en los países con una organización social adecuada no se encuentra en forma primaria

## 1.2 Mortalidad

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

Estudios sobre 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 niños de cero a cinco años <sup>6</sup>.

En México, los índices de mortalidad en menores de un año son, según el área geográfica, 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 mortalidad de niños de uno a cuatro años son de 10 a 30 veces más elevados en el mismo sentido <sup>3</sup>.

### **1.3 Concepto**

Se conoce con el nombre de desnutrición calórico-protéica, al conjunto de síntomas y signos clínicos y bioquímicos que se observan en niños a consecuencia de una ingestión deficiente, acompañada en ocasiones por utilización de dietas de variados contenidos calóricos 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.

Entre los muchos factores del ambiente del niño, la nutrición ha sido aceptada casi como un requisito para su crecimiento y desarrollo óptimos. En la actualidad, nadie puede negar que la ingestión de una dieta adecuada en calidad y cantidad es un factor relevante en la vida del ser humano desde su concepción hasta su muerte. La nutrición es quizá el factor ubicuo que afecta el crecimiento, la salud y el desarrollo.

### **1.4 Etiología.**

A nivel comunal, la desnutrición calórico-protéica debe considerarse como un trastorno causado por el hombre, quien al permitir el mantenimiento de un sistema social inadecuado, en forma consciente o inconsciente, permite que se produzcan individuos desnutridos, generación tras generación, mediante la interacción de una serie de mecanismos sociales entre los que destacan un acceso limitado a bienes y servicios, una movilidad social limitada y la restricción de oportunidades experienciales en etapas cruciales de la vida <sup>7</sup>.

Para entender la desnutrición se requiere de una trama ecológica de referencia en la que los aspectos sociales, psicológicos y culturales de la conducta

humana, sean apropiadamente relacionados con el ambiente físico en el que vive el ser humano <sup>4</sup>.

### 1.5 Patogenia.

Independientemente de la etiología de la desnutrición, su proceso patogénico es en esencia, el mismo: *balance negativo* <sup>8</sup>.

Los nutrientes calorígenicos, plásticos o reguladores tienen un metabolismo que se caracteriza por ser armónico y solidario para todos ellos, gracias a lo cual la energía química se transforma en metabólica y conduce a la realización del trabajo celular que caracteriza a la vida en sus múltiples expresiones <sup>9</sup>. En el terreno pediátrico, parte muy importante de ese trabajo se refiere a las funciones de crecimiento y desarrollo <sup>10-12</sup>.

Las relaciones de proporción entre los diversos componentes del complejo nutricional están condicionadas entre sí. Por ejemplo, si en el aporte energético de una dieta, 50% de las calorías son proporcionadas por los hidratos de carbono, 15% por las proteínas y 35% por las grasas, efectos semejantes en la nutrición final pueden obtenerse con una dieta isocalórica que contenga 70% de su energía aportada por los hidratos de carbono, 10% por las proteínas y el 20% por las grasas, a condición de que en la dieta haya más tiamina, de que las proteínas sean de mayor valor biológico y de que las grasas, mejoren también.

En la desnutrición ocurren muy diversas circunstancias que pueden destruir las relaciones armónicas de proporción entre los componentes de la dieta. A veces, ésta es completa y equilibrada en sus componentes, pero insuficiente en su aporte energético. Si en estos casos, el impulso constitucional de crecimiento no es frenado, el paciente continuará creciendo a expensas de sus propias proteínas, especialmente de las musculares. En otras ocasiones, el niño

utilizará las proteínas de la dieta como vehículo de energía y no como elemento plástico y el resultado será un déficit secundario de proteínas, que impedirá el crecimiento.

Todo lo anterior confirma que las funciones de nutrición son "armónicas y solidarias entre sí" <sup>13</sup>, y explican la enorme variedad de cuadros clínicos que puede revestir el padecimiento, de acuerdo al equilibrio que se establezca en un momento dado entre requerimiento y aporte de nutrientes. Debe recordarse que existe una serie de cambios metabólicos colaterales, que pueden entrar en juego en un momento dado.

Así pues, *la expresión clínica de la carencia es inespecífica* pero está condicionada a las prioridades de requerimientos y, por lo tanto, varía de acuerdo a la edad del paciente, al tejido considerado y al estado previo de nutrición.

La utilización de los nutrientes parece estar sujeta a la jerarquía o prioridad de las funciones. De acuerdo a la urgencia bioquímica, metabólica o funcional, determinados tejidos se ven preservados por más tiempo por efecto de la desnutrición; ello sería la expresión de mecanismos homeostáticos de intensidad y de duración variables. Mientras la mayoría de los tejidos del organismo del desnutrido crónico tienden a la atrofia, el tejido nervioso, las glándulas suprarrenales o el esqueleto, no muestran esa tendencia.

Es probable que además del crecimiento general, sean la piel y sus estructuras accesorias las que primero muestren el impacto del balance negativo; junto con ellas, los músculos aumentan su contenido acuoso y disminuyen en tonicidad; pero no ocurre lo mismo con el músculo cardíaco. Los tejidos hematopoyéticos tampoco se ven afectados muy pronto dentro de la

desnutrición sin complicaciones, y así, en el preescolar crónicamente desnutrido es de regla una anemia hipervolémica, normocítica y normocrómica y la excepción, la hipoplasia medular. La neutropenia nutricional parece ser un nuevo ejemplo de esa jerarquía funcional, que determina la prioridad en la satisfacción de los requerimientos <sup>14</sup>.

Por lo tanto, en los procesos patogénicos de la desnutrición, pueden distinguirse las siguientes etapas <sup>12,15-17</sup>.

**I. Balance negativo** Corresponde básicamente a un período agudo que origina homeostasis inmediata. Se traduce por un equilibrio que puede verse como "disarmonía" en relación con los patrones considerados como normales.

La pérdida de peso, los fenómenos de dilución y atrofia de las masas musculares, etc., ilustran esa situación.

**II. Detención de crecimiento y desarrollo.** Ya se aprecia clínicamente en la etapa subaguda del proceso. Es la expresión de una homeostasis mediata y puede interpretarse como una tendencia a mantener la armonía bioquímica, funcional y anatómica previamente alcanzada. Dentro de este grupo se catalogan a los siguientes fenómenos: detención del crecimiento en talla, del desarrollo óseo y de la conducta neuro-motora y retraso en la iniciación de los fenómenos puberales <sup>18-20</sup>.

**III. Adaptación.** Interpretada en el mismo sentido en que Selye consideraba a este término <sup>21</sup>, significa cronicidad y por lo tanto podría hablarse de *homeostasis tardía*.. Los siguientes fenómenos participan en esa situación: piel

atrófica, caída del cabello, facies de Cushing, metabolismo bajo, temperatura corporal disminuída, anemia normocítica y normocrómica, gamaglobulina elevada y, tal vez, algunos aspectos neuróticos de la conducta.

**IV. Homeorresis.** Cuando los factores etiológicos continúan actuando en forma moderadamente intensa, de modo que en la homeostasis tardía no se establece un nuevo y final equilibrio. El peso queda en concordancia con la talla, a partir de ese momento el crecimiento físico será de acuerdo al nivel somático alcanzado.

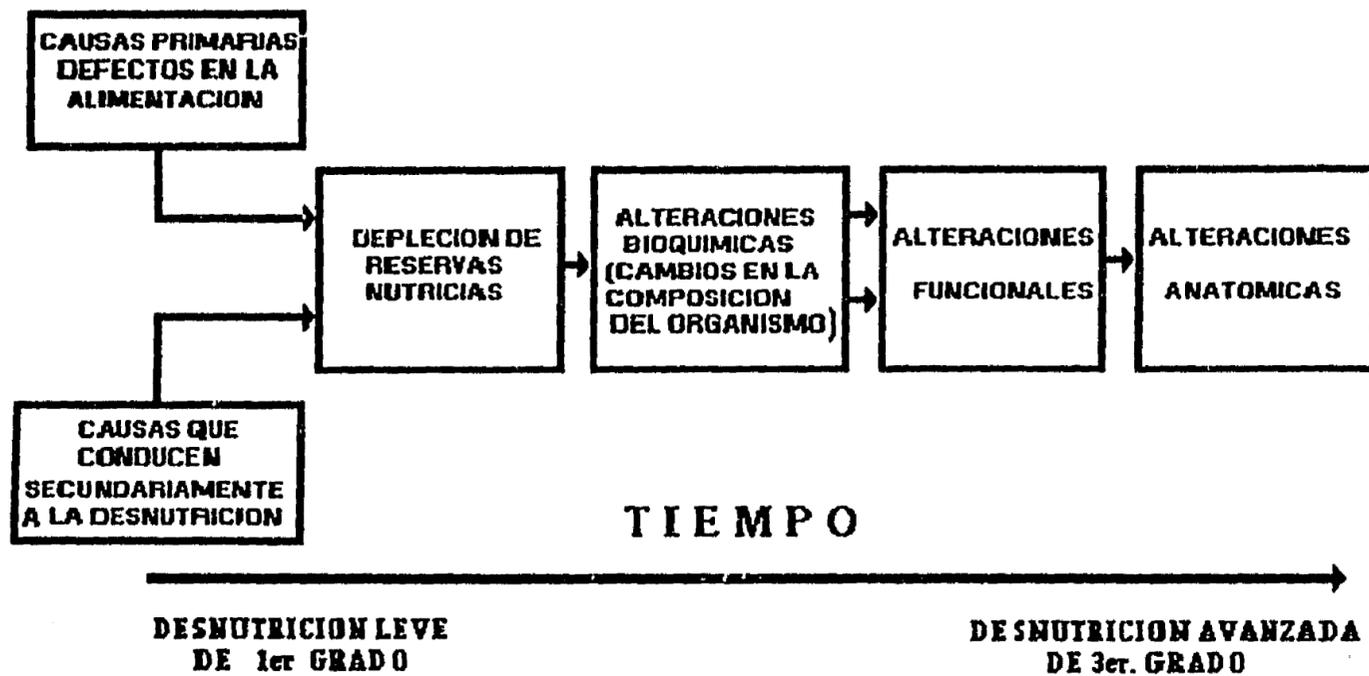
El equilibrio así logrado a expensas de talla baja es fundamental en la supervivencia de los desnutridos y aunque no se le ha prestado la debida atención, es de observación universal 22-26. Por su importancia Ramos Galvan y Pérez Ortíz 26-28 juzgaron prudente darle el nombre de homeorresis (el alcanzar un nuevo equilibrio) para diferenciarlo de la homeostasis (el mantener un equilibrio previo).

El desnutrido puede lograr la homeorresis en cualquier momento, una vez que el sujeto ha pasado de la homeostasis mediata a la tardía y, se verá más adelante, mientras más pronto la logre mejor será el pronóstico de su función y menor el daño final en su crecimiento físico. Gradualmente se reúnen datos para caracterizar bioquímica y enzimáticamente al sujeto en situación de homeorresis 17, 29-30 pero la experiencia clínica parece demostrar que en los grupos de desnutridos existen tres momentos de la vida en los que el fenómeno se presenta con mayor frecuencia: al nacimiento, al final de la edad preescolar y al iniciarse la pubertad.

En cada una de sus etapas, el proceso patogénico antes descrito demuestra que el desnutrido no es exactamente igual al niño normal de la misma edad biológica que podría calcularse para el primero. Según sus logros en el desarrollo físico y funcional, la experiencia de la desnutrición causa impactos bioquímicos y de otra naturaleza que caen definitivamente fuera de lo que podría llamarse "normal" para cualquier edad, y ello por los factores etiológicos desencadenan un nuevo equilibrio dinámico, que hace posible la vida del desnutrido <sup>15</sup>. Waterlow comparte esos puntos de vista <sup>31</sup> afirmando que: " ... el niño en carencia protéica crónica es por supuesto muy pequeño, tal vez sólo tiene la mitad del peso que le correspondería para su edad. También es diferente al niño normal en su composición general, pero más importante aún es el hecho de que la distribución de las proteínas corporales se encuentra alterada". En la literatura se acumulan hechos que demuestran la alteración dinámica en el patrón protéico del desnutrido.

La conclusión que se deriva de las reflexiones anteriores es la siguiente: en la desnutrición crónica existe una alteración del patrón protéico del organismo y ese patrón de distribución no es estático, sino que varía de acuerdo a la intensidad y a la duración de la deficiencia protéica y de la ingestión energética.

Es evidente que todos éstos fenómenos se originan y conducen a cambios en la composición química, a modificaciones funcionales y alteraciones morfológicas, que Jolliffe ha resumido en su conocido esquema <sup>8</sup> (fig. 1) y los mismos fenómenos se consideran cuando se señala que la patología de la desnutrición crónica se caracteriza por: dilución, cambios en la función y atrofia <sup>32</sup>.



**FIG. 1 PATOGENIA DE LA DESNUTRICION**

De acuerdo a la velocidad con que evolucionan los fenómenos antes mencionados, la desnutrición puede ser aguda, subaguda o crónica.

La *desnutrición aguda* es rápida en aparecer y en evolucionar; si se la trata adecuadamente también es rápida en curar. Difícilmente pasa de ser una desnutrición de primer grado, pero su pronóstico no es necesariamente benigno.

La *desnutrición subaguda* se instala con menos rapidez que la anterior y aunque la mayoría de los daños que causa son reversibles, debe saberse que en el paciente pediátrico ya se aprecia la desaceleración o regresión del crecimiento. Por eso requiere de acción más prolongada para lograr la curación del enfermo.

La desnutrición subaguda puede ser de primero o segundo grado; sólo por excepción alcanza un tercer grado de intensidad.

La *desnutrición crónica* se instala con lentitud y progresa también lentamente. Si se desea rehabilitar al enfermo es necesario un tratamiento

sostenido por un plazo muy largo <sup>33</sup>. La duración que logre el equilibrio dinámico entre requerimientos tisulares del desnutrido y el aporte de nutrientes, establece un nuevo elemento de valor clínico, especialmente en el pronóstico de la función <sup>8</sup>.

En la práctica la desnutrición mixta es la forma más frecuente de presentación <sup>34</sup>. Cualquiera que sea la causa, la nutrición inadecuada conduce a la depleción tisular de las reservas energéticas o autofagia, suceso crucial en el padecimiento. El organismo dispone de su propia grasa y masa muscular, acompañándose necesariamente de cambios bioquímicos. Si el catabolismo persiste se presentan modificaciones funcionales que pueden dañar las estructuras anatómicas <sup>35,36</sup>.

Los procesos fisiopatológicos de la desnutrición calórico-protéica severa se caracterizan por alteraciones sistémicas que se manifiestan por cambios en la composición corporal <sup>37</sup> con alteraciones bioquímicas, pudiendo conducir a trastornos funcionales <sup>38,39</sup> y finalmente a lesiones de las estructuras, las cuales pueden estar sujetas a cambios irreversibles. Esta secuencia de hechos se observan en los casos en que los factores desencadenantes han persistido durante un tiempo prolongado o son de tal intensidad que hacen que el organismo pase de una a otra etapa rápidamente. Por lo general las etapas no están nítidamente separadas inbricándose una con otra, y la muerte puede aparecer en cualquier momento por un episodio intercurrente de tipo infeccioso o por desequilibrio hidroelectrolítico <sup>10</sup>. Distintos órganos y tejidos sufren las consecuencias de la desnutrición a diferentes tiempos y velocidades, al parecer relacionados con la jerarquía funcional y anatómica que tienen en el organismo <sup>40-42</sup>.

La desnutrición calórico-protéica grave determina una disminución en la capacidad inmunológica <sup>43-45</sup>, haciendo que el sujeto que la padece sea más vulnerable a los procesos infecciosos , determinando así la presencia de enfermedades concomitantes que obligan al uso terapéutico de medicamentos.

## 1.6 Patología.

### 1.6.1. Consideraciones Generales

En forma esquemática, la patología de la desnutrición puede resumirse en dos fenómenos: dilución y atrofia <sup>46-49</sup>. A ellos se agregan modificaciones en la función, que en la mayoría de las ocasiones no representan "disfunción" sino mecanismos de homeostasis puestos en juego por un organismo privado de nutrientes (fig. 2)

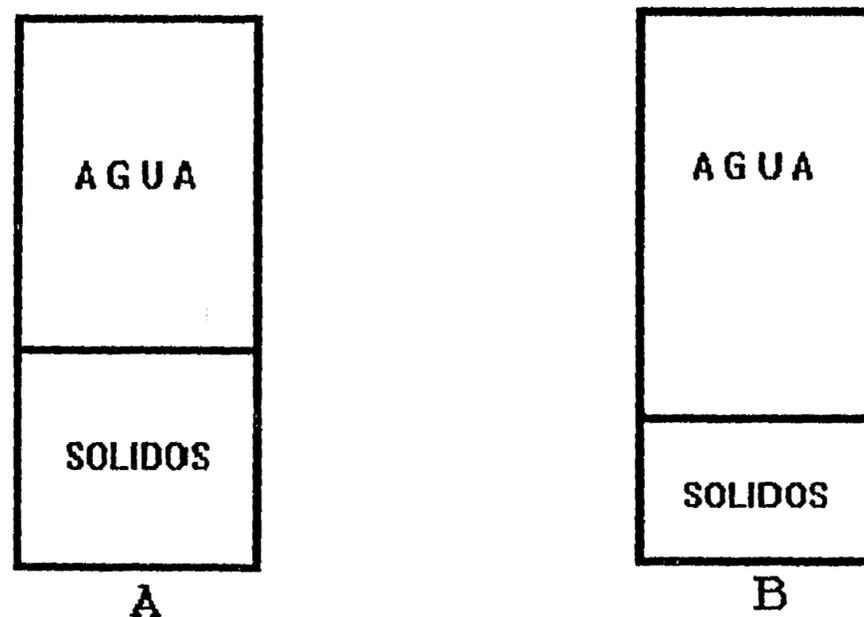


fig.2 Composición relativa del organismo del niño eutrófico y del desnutrido.

A. Niño eutrófico. B. Niño desnutrido.

La demostración obvia de estas alteraciones consiste en el análisis químico del organismo del niño como un todo <sup>50-51</sup> lo que en cierta forma queda fuera del alcance y de la filosofía misma de la pediatría; sin embargo, en la literatura médica, las primeras descripciones sobre la anatomía química de los desnutridos datan de principio de siglo y se deben a Klose, Camerer, Somerfeld, Steinitz, Ohlmuller y otros más, sobre cuyos trabajos Garrow hizo una revisión <sup>52</sup>. De ellos puede concluirse que si bien el desnutrido ha perdido mucho peso, lo ha perdido aún más en sólidos que en agua y que esos pacientes tienen, en valores relativos, más agua que los recién nacidos.

Mejores estudios realizados por pediatras alemanes en el campo de la anatomía química del desnutrido, han eliminado toda duda sobre la existencia de la "dilución" en esa enfermedad <sup>50-57</sup>. De esos datos se concluye que si en el niño normal el agua representa 78% del "peso libre de grasa", en los desnutridos de tercer grado las cifras varían entre 81 y 87%.

Así pues, puede afirmarse que dilución y atrofia son ciertamente expresiones "anatómicas" de la patología del desnutrido y que la vida en esa realidad somática sólo es posible por complicados ajustes homeostáticos en la fisiología del paciente.

#### **1.6.2. Dilución y Composición Corporal.**

### **AGUA Y ELECTROLITOS**

**AGUA TOTAL.** Usando métodos de dilución se ha demostrado el aumento del agua en el organismo; primero en adultos y después en niños; todos los estudios de ese tipo coinciden en sus resultados, que se confirman al

comprobarse, de manera constante, una disminución hasta cifras normales a medida que los pacientes se recuperan. Schneider et al., por ejemplo, se valieron del óxido de deuterio como marcador y encontraron que el agua total en niños sanos que sirvieron de testigos, representaba 64% del peso corporal, mientras que en los edematosos era del 80%, para descender al 70% durante la recuperación <sup>52</sup>.

Hasta la fecha, el mejor estudio ha sido realizado por Smith <sup>54</sup>, empleando tritio en un grupo considerable de pacientes edematosos; el autor encontró en ellos 82% del peso constituido por agua; después de un mes de que desapareció el edema, la cifra descendió a 70% y después de 50 días a 64%. Otras investigaciones, <sup>55</sup> confirman esos resultados.

*Agua extracelular.* Las alteraciones antes citadas afectan en grado variable a ambos espacios, el extra y el intracelular, si bien por razones concebibles de homeostasis, el espacio extracelular es el más afectado. De este modo, Kerpel-Fronius y Kovach <sup>53</sup>, demostraron desde 1948 que a medida que la desnutrición es más acentuada y la pérdida de peso es mayor, es también mayor el espacio extracelular, lo que ha sido confirmado por numerosas investigaciones <sup>58-65</sup>.

*Líquidos intracelulares.* Frenk y Metcoff <sup>62</sup>, han demostrado que en piel y músculo de los preescolares gravemente desnutridos hay un exceso del contenido total de agua. El fenómeno es obviamente más acentuado en los pacientes que muestran edema, pero está presente en los marasmáticos y aún se observa en el cuadro clínico de "deshidratación". Esta sobrehidratación abarca los compartimientos intra y extracelulares, como lo demuestra la fig. 3, tomada de Frenk, que se ha hecho clásica <sup>63</sup>.

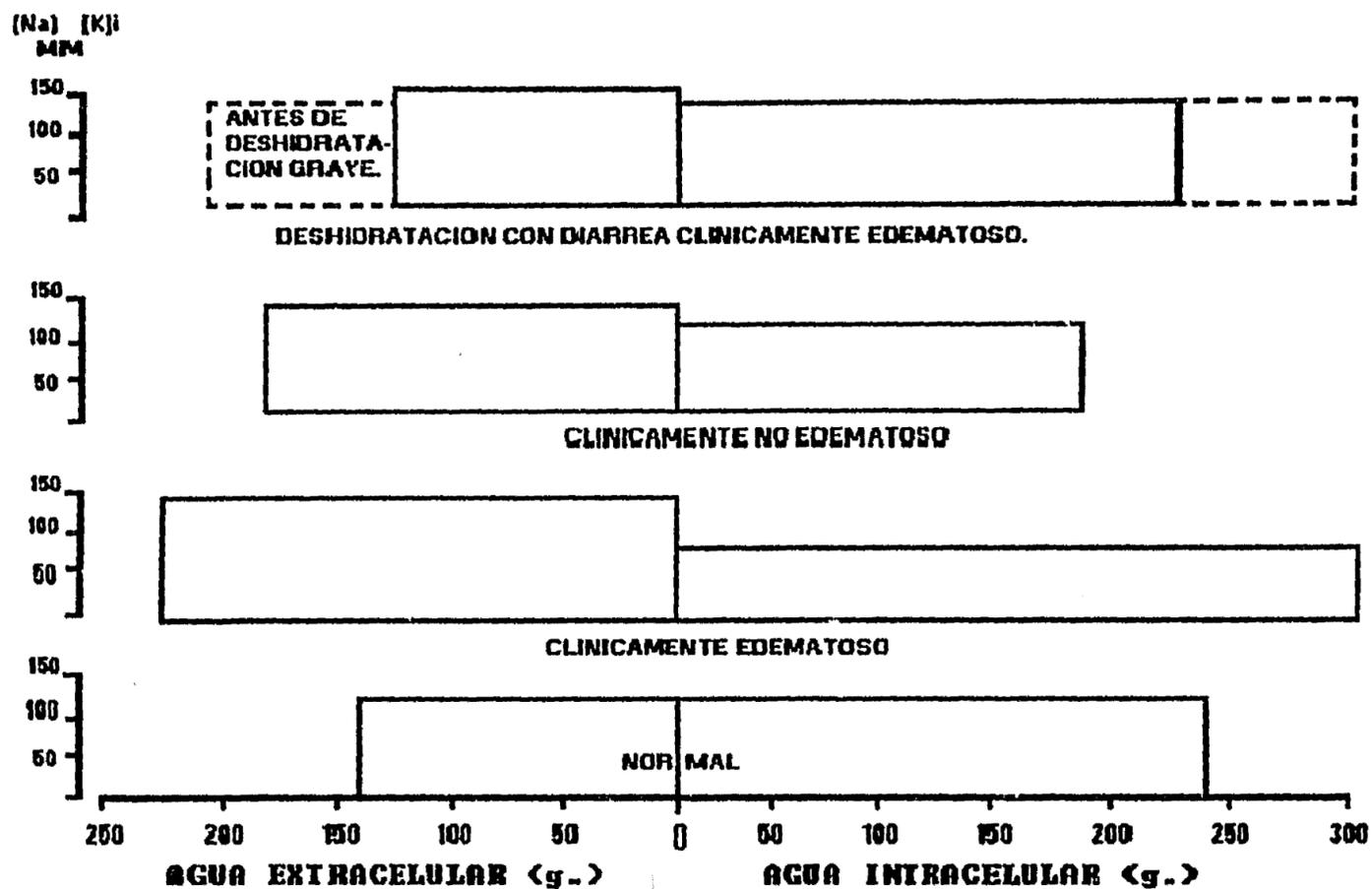


Fig. 3 Composición del músculo en la desnutrición avanzada. (Datos por 100 g. de sólidos sin grasa). Las ordenadas indican concentraciones de sodio en el líquido extracelular y de potasio en el intracelular. En el diagrama superior las líneas punteadas expresan la composición del músculo observada antes de ocurrir un episodio de desequilibrio electrolítico grave, y las continuas, la correspondiente al transcurso de ese último.

*Electrolitos en el plasma.* Conforme la desnutrición avanza, los diferentes electrolitos del organismo sufren alteraciones en su concentración y en su distribución, lo que determina un equilibrio homeostático distinto al de los niños bien nutridos. Al analizar las determinaciones practicadas durante las primeras 24 horas de hospitalización a más de 200 desnutridos de tercer grado que no

murieron, se encontró un patrón electrolítico que se resume en el cuadro 1, caracterizado por *hipoosmolaridad con hiponatremia, hipopotasemia con niveles normales o bajos de potasio sanguíneo y acidosis de tipo metabólico, eventualmente descompensada*; había además *hipocalcemia* y niveles bajos de *albúmina*, con proteínas totales a veces bajas y otras dentro de los límites de la normalidad <sup>66</sup>.

**cuadro 1**

**ALGUNOS NIVELES SANGUÍNEOS EN DESNUTRIDOS DE TERCER GRADO QUE NO MURIERON.**

Valores estudiados	Número de casos	Mé dia aritmética	Desviación estandar
Edad (en meses)	219	30.0	10.0
Peso como porcentaje del normal para la edad.	219	54.0	12.0
CO <sub>2</sub> (mEq/l)	146	21.5	4.8
Cl (mEq/l)	122	102.0	14.5
Na (mEq/l)	155	134.0	13.0
K (mEq/l)	153	3.5	0.8
Ca (mg. x 100 ml.)	50	7.5	0.9
P (mg. x 100 ml.)	38	3.7	1.0
Albúmina (g. x 100 ml.)	137	2.1	0.8
Proteínas totales (g. x 100 ml.)	137	4.8	1.1

**CO<sub>2</sub> y pH.** Al estudiar la distribución de los niveles del CO<sub>2</sub> sanguíneo y del pH, se encontró que en el 69% de los casos el primero le correspondía a cifras inferiores de 24 mEq/L y en el 46% los niños mostraban acidosis metabólica descompensada.

**Sodio.** Ya se ha dicho que el enfermo crónicamente desnutrido tiene tendencia a la hipoosmolaridad, determinada básicamente por depleción protéica y carencia de sodio <sup>66-72</sup>. En el terreno de la clínica, la depleción de proteínas es sinónimo de carencia de potasio ya que lo primero significa disminución del contenido de proteínas en el protoplasma celular y el potasio es un constituyente esencial en el mismo, de modo que para interpretar adecuadamente el significado clínico de los valores de sodio, debe recordarse que en la desnutrición crónica el balance de potasio juega un papel de gran importancia que condiciona muchos otros fenómenos; entre ellos puede citarse a la atrofia de diversos órganos de la economía y la detención del crecimiento y el desarrollo.

Al disminuir el potasio intracelular se establece una corriente de sodio hacia la célula con respecto a la cual Talbot et al, se han expresado como sigue "Si el individuo es sometido a una dieta generosa en sodio pero con ingestión deficiente de potasio, el sodio y pequeñas cantidades de hidrogeniones son capaces de entrar en la célula y ocupar el espacio que habitualmente corresponde al potasio. Este sodio actúa como un soluto que lleva agua a la célula, lo que reduce la concentración de potasio a niveles marcadamente subnormales y bien sea por ello o por la relación sodio/potasio, la función celular se deteriora" <sup>73</sup>.

Por todo lo antes citado, la hiponatremia es un hecho prácticamente constante aún en presencia de deshidratación.

*Potasio.* Los niveles séricos no informan directamente de la depleción orgánica y en ocasiones son normales en presencia de disminución del potasio orgánico. Aceptando como límites convencionales de normalidad para el potasio sanguíneo los de 4.1 a 5.4 mEq/L, en las dos terceras partes de los desnutridos hospitalizados se encontraron cifras inferiores a 4 mEq/L y en una tercera parte quedaron dentro de los límites antes citados.

*Magnesio.* En estos pacientes hay depleción moderada de magnesio si bien no necesariamente se traduce por alguna sintomatología <sup>74-75</sup>.

*Zinc.* Los estudios al respecto, son escasos, y sugieren que la carencia puede producir retraso en el crecimiento, hepatomegalia e hipogonadismo; parece originar también anemia, pero como frecuentemente se asocia a carencia de hierro, la interpretación de esos resultados es difícil.

*Osmolaridad.* Como corolario de lo que aquí se ha discutido, es obvio que el niño gravemente desnutrido presenta hipoosmolaridad sérica. La hiponatremia, cualquiera que sea su mecanismo fisiopatológico y la hipopotasemia son las consecuencias que origina, además del aumento del agua total orgánica a expensas sobre todo del espacio extracelular, la hacen obligada.

*Electrolitos intracelulares.* Concomitantemente a las alteraciones descritas en los solutos extracelulares, existe reducción acentuada en la concentración intracelular de potasio y de magnesio. Otro tanto ocurre con el fósforo. Frenk <sup>63</sup> durante la práctica de biopsias musculares a preescolares desnutridos encontró marcado acúmulo de sodio y de cloro. López Montaña <sup>78</sup> concluyó que los

desnutridos avanzados y diarréicos presentaban una marcada deficiencia de potasio intracelular, acompañada de exceso de sodio.

Por todo ello -dice Metcalf- y ya que el metabolismo energético depende de la catálisis enzimática, hacen falta mayores estudios de la actividad de estas últimas. Desafortunadamente para tales estudios se requiere habitualmente de biopsias que no parecen deseables, ni aún justificables desde el punto de vista pediátrico y suponen además, la presencia de tantas variables que su interpretación no pasará, por algún tiempo de ser especulativa.

*Proteínas sanguíneas.* Si se considera que en el intercambio metabólico de los tejidos, las albúminas circulantes traducen indirectamente el contenido protéico de los mismos 79-80. La concentración de una proteína en el plasma depende del balance entre síntesis, distribución en el organismo y pérdida, ya sea por catabolismo o por eliminación 70.

La albúmina se encuentra -esquemáticamente- a partes iguales dentro y fuera del espacio vascular y para que su concentración en el plasma se mantenga constante, debe serlo también en el espacio extravascular. Ahora bien, de las alteraciones bioquímicas que se observan en la desnutrición, la hipoalbuminemia es la más característica. En éste caso, se debe a síntesis deficiente que se origina por el aporte insuficiente, incompleto y desequilibrado de aminoácidos, a través de una dieta que con frecuencia es casi exclusivamente vegetal 81-83.

Ya que la síntesis deficiente produce la depleción de las proteínas tisulares, ésta se traducirá por alteración en los niveles plasmáticos.

*Albúmina.* Cohen y Hansen 84 encontraron que la albúmina total del organismo se reduce hasta en un 50% en los enfermos con Kwashiorkor, siendo la reducción proporcionalmente mayor en el espacio extravascular.

Estos fenómenos parecen estar supeditados a la intensidad y cronicidad del balance negativo de nitrógeno y relacionarse además a dilución. Pueden ser también responsables de importancia en la aparición del edema <sup>85-87</sup>, recordando que en la fisiopatología de ese signo las proteínas sanguíneas sólo son uno de los factores condicionantes.

Las diferencias básicas en el patrón de seroproteínas de los desnutridos de tercer grado con o sin edema, estriban en los niveles de albúminas y alfa globulinas, por lo que tiene que admitirse que la existencia o ausencia del edema está relacionado a ellas, más que a otras fracciones de las proteínas.

*Betaglobulinas.* Constituyen una fracción de las proteínas séricas, poco estudiada. Sus niveles, que permanecen bajos, parecen constantes en presencia o ausencia de edema e independientemente de la edad del paciente o de la cronicidad de la desnutrición.

*Gammaglobulinas.* Consideradas en su conjunto o por grupos de edad, las variaciones de las gammaglobulinas séricas son precisamente contrarias a las que se observan en la albúmina ya que la tendencia general es hacia el aumento de las cifras, que van de un gramo por 100 ml. en el primer año de la vida a 1.5 g/dl después de los cuatro años de edad.

Cohen y Hansen <sup>84</sup> consideran, que en contraste con la albúmina, la distribución y el "turnover" de las gammaglobulinas no se ven afectados por el estado de la desnutrición. Cuando la enfermedad se complica con infección, la síntesis de la gammaglobulina puede ser tres veces mayor que la observada en niños no infectados y esa producción acentuada de la proteína en sujetos en depleción, sugiere que las células que la forman usan preferentemente (con prioridad), los aminoácidos disponibles.

*Globulinas totales.* Los niveles de las globulinas no son sino la suma de las distintas fracciones que la componen y no reflejan, por lo tanto, el momento metabólico en que se encuentra el paciente. A pesar de lo anterior, las cifras resultan más bajas en los enfermos edematosos que en los que no lo son.

*Proteínas totales.* En los desnutridos de tercer grado las proteínas totales del suero sanguíneo se encontraron por abajo de los niveles normales; menos bajos que en los niños no edematosos de poca edad, más que en los edematosos de mayor edad.

La información así reunida demuestra evidentemente un nuevo equilibrio bioquímico y funcional en el desnutrido. La elevación gradual de las gammaglobulinas; la persistencia de un mismo nivel de betaglobulina; el descenso de las albúminas y la diferente conducta de las alfa globulinas en los edematosos y en los no edematosos, dejan firmemente establecido que en el desnutrido de tercer grado no hay ningún momento -ni por su edad ni por la cronicidad del padecimiento- en que el patrón de las proteínas sanguíneas sea igual o corresponda al patrón normal de una determinada edad y permita, por lo tanto, considerársele como la resultante o expresión de la detención del crecimiento y desarrollo.

### **1.7 Cambios Enzimáticos.**

Diferentes alteraciones de los sistemas enzimáticos en el hígado varían en su respuesta a la desnutrición empleando animales como modelos experimentales. Schimke <sup>88</sup> demostró que las enzimas del ciclo de la urea se ven incrementadas por una alimentación rica en proteínas. Mc Farlane and Von Holt <sup>89</sup> mostraron que las enzimas degradativas para la leucina disminuyeron en ratas

alimentadas con dietas bajas en proteínas. Los efectos de la deprivación de proteínas a corto plazo han sido descritas por varios investigadores. Kato et al <sup>90</sup> mostraron que el metabolismo del pentobarbital y la aminopirina disminuyó en ratas alimentadas con una dieta baja en proteínas mientras que la actividad de la enzima NADPH-Citocromo c reductasa estuvo disminuyendo y el contenido de citocromo P-450 y citocromo b5 fué bajo. La alimentación con una dieta baja en proteínas causó una caída en el citocromo P-450 y cuando el fenobarbital fue administrado el nivel del citocromo P-450 se incrementó solamente a un 25 % del nivel del encontrado en ratas tratadas con fenobarbital pero con una dieta adecuada <sup>91</sup>.

Luean E. Anthony <sup>92</sup> inició una investigación sobre el metabolismo de fármacos en ratas jóvenes alimentadas crónicamente con dietas bajas en proteínas, que simulaban el valor de las proteínas de las dietas empleadas por niños en áreas en donde la desnutrición calórico-proteica era prevalente. Los resultados mostraron que los hígados de ratas crónicamente desnutridas tienen una capacidad disminuída de los microsomas oxidativos que metabolizan los fármacos. Al añadir hexobarbital, los microsomas hepáticos de los animales desnutridos mostraron un cambio espectral menos intenso que los microsomas de los controles apareados por edad que fueron bien alimentados. La concentración del citocromo P-450 fué reducida, mientras que la concentración del citocromo b5, la actividad de la NADPH-Citocromo C reductasa y la actividad de la NADPH-Citocromo P-450 reductasa se mantuvieron. La administración de fenobarbital, un conocido inductor enzimático, incrementó el citocromo P-450, la actividad de la NADPH-Citocromo C reductasa, la actividad de la NADPH Citocromo P-450 reductasa, e incrementó la magnitud del cambio

espectral. Las descripciones sugieren que hay una reducción en la unión del sustrato al citocromo P-450 el cual precede la reacción enzimática oxidativa, explicada por la reducción del metabolismo del fármaco in vitro en microsomas de ratas alimentadas con dieta baja en proteínas.

### **1.8 Cambios Farmacocinéticos en Niños Desnutridos.**

La desnutrición es un proceso usualmente complejo en el cual ocurren muchas deficiencias simultáneamente. Los cambios ocurren en casi cada órgano del cuerpo. Aparte de los cambios fisiopatológicos que ocurren con la desnutrición calórico-proteica, las deficiencias de vitaminas, minerales y elementos traza se acompaña de diversos cambios metabólicos en los tejidos. Como consecuencia hay un gran potencial para la alteración de la respuesta a los fármacos en la desnutrición, no solamente debido a los posibles cambios de la cinética de los fármacos, sino también debido a los cambios en la entrada y la localización de los fármacos en los tejidos, así como de la alteración potencial en las interacciones fármaco-receptor.

Existen muy pocos estudios acerca de la cinética y farmacodinamia de fármacos en estados de desnutrición en poblaciones humanas <sup>93</sup>, que hacen obligada la evaluación sistemática tanto de la farmacocinética y la farmacodinamia con medicamentos que tengan un amplio rango de diferentes propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas.

Este síndrome pluricarencial puede alterar los procesos farmacocinéticos como consecuencia de los trastornos en el aparato digestivo <sup>94</sup>, función renal <sup>95</sup>, <sup>96</sup>, distribución de los líquidos en los diferentes compartimientos corporales <sup>97</sup>, así como trastornos enzimáticos a nivel hepático <sup>98</sup> algunos de los cuales tienen

que ver con la biotransformación. También resultan importantes las diferencias de algunas vitaminas <sup>99</sup> cuyo papel resulta importante en la activación de dichos sistemas. De ahí que no resulte extraño que la desnutrición calórico-proteica grave pueda alterar los procesos farmacocinéticos así como la respuesta farmacológica y la toxicidad de los fármacos.

### **1.9 Estados de Enfermedad que Alteran la Farmacocinética.**

En un simposium titulado "Farmacocinética Clínica", el cual se llevó a cabo en la 17a Reunión Nacional de la American Association Academy of Pharmaceutical Sciences en New Orleans el 13 de Noviembre de 1974, se discutió acerca del impacto de los nuevos conocimientos que han permitido establecer que la enfermedad y la gravedad de la misma pueden influir dramáticamente en el establecimiento de regímenes óptimos de tratamiento. También se señaló que existen mayores conocimientos que ayudan a entender cómo pueden influir éstos factores en la terapia de fármacos, y ayudan a entender algunos orígenes de la variación farmacocinética y farmacodinámica.

Las enfermedades son, por definición, procesos que alteran las funciones normales del organismo, y éstas alteraciones conducen a las manifestaciones de la enfermedad. Ya que el cuerpo maneja en la misma forma muchos fármacos y sustancias endógenas, no es sorprendente que las enfermedades alteran tanto la farmacodinamia de sustancias endógenas así como la farmacocinética de medicamentos de uso común. Por ejemplo, la insuficiencia renal produce una acumulación de sustancias endógenas así como de fármacos que normalmente son excretados por esta vía. Igualmente, las enfermedades que dañan la capacidad hepática para metabolizar y excretar sustancias endógenas pueden

tener también el mismo efecto sobre fármacos, aunque este proceso es más difícil de definir que en el caso del riñón. La insuficiencia cardíaca y otras condiciones patológicas que comprometen la función cardíaca pueden reducir la perfusión sanguínea de los tejidos en donde se lleva a cabo la absorción, distribución, metabolismo y excreción y pueden alterar profundamente el curso temporal y disposición de muchos fármacos. También los cambios en la unión del fármaco a las proteínas podría cambiar la disponibilidad de los mismos así como la interacción fármaco-receptor <sup>100</sup>.

## II. JUSTIFICACION.

Es ampliamente conocido que la respuesta terapéutica de un medicamento depende de una variedad de factores tales como la absorción, distribución a los tejidos, respuesta tisular y velocidad de eliminación de los fármacos. Los procesos de eliminación dependen de factores como son los procesos de biotransformación (en el caso de los fármacos son metabolizados a sustancias inactivas o no), unión a proteínas plasmáticas y/o tisulares y depuración renal. Existen algunos reportes en la literatura que señalan los efectos de la desnutrición sobre éstos factores, particularmente sobre las enzimas hepáticas metabolizantes de fármacos <sup>93</sup>, sin embargo, la mayor información deriva de estudios realizados en animales de experimentación.

En virtud de que el sistema de enzimas hepáticas del Citocromo P-450 es de considerable importancia para determinar el efecto de los fármacos, plaguicidas y carcinógenos químicos en animales, cualquier alteración en el sistema producido por dietas bajas en proteínas, puede ser de importancia en los humanos, especialmente en áreas donde la población vive con dietas bajas en proteínas. Las observaciones de que el metabolismo oxidativo de fármacos es marcadamente reducido en ratas jóvenes alimentadas con dietas bajas en proteínas similares a las dietas consumidas por niños donde la desnutrición calórico-protéica es prevalente, sugiere que los humanos podrían metabolizar compuestos extraños a velocidad disminuída en forma importante.

Lo anterior nos obligó a buscar modelos que nos permitieran estudiar sistemas enzimáticos in vivo, que nos dieran posibilidad de estudiar la funcionalidad enzimática en seres humanos. Para ello se exploraron las reacciones de Fase I (oxidación) a través de la farmacocinética de la antipirina y

la farmacocinética del metronidazol, las cuales son reguladas por la funcionalidad de dos isoenzimas diferentes pertenecientes al citocromo P-450; y las reacciones de Fase II (conjugación) a través de la farmacocinética del cloranfenicol la cual es regulada por la actividad enzimática de la glucoroniltransferasa. Para explorar la excreción renal en los pacientes con desnutrición grave se realizó a través de los estudios farmacocinéticos de medicamentos que se eliminan exclusivamente por vía renal y no sufren biotransformación, como es el caso de agentes aminoglucósidos (la gentamicina).

En virtud de que las alteraciones orgánicas provocadas por la desnutrición grave, entre las cuales pueden señalarse las modificaciones de la composición bioquímica, así como de trastorno en aquellos aparatos y sistemas que tienen que ver con los procesos cinéticos de absorción, distribución, biotransformación y excreción tanto del fármaco original, como de sus metabolitos y/o agentes xenobióticos, hacen suponer que el niño desnutrido es un sujeto con alto riesgo de intoxicación o de ineficacia terapéutica si se manejan en ellos los mismos esquemas de tratamiento usados en niños sin desnutrición.

Lo anterior hace obligada la realización de estudios sobre el metabolismo de los fármacos en pacientes que cursan con desnutrición grave. Aunque existen informes en la literatura de investigaciones que consideran éstos aspectos, cabe señalar que la mayor parte han sido realizados en personas adultas<sup>101</sup> y muy pocos en pacientes en edad pediátrica a pesar que ésta población resulta ser la más afectada. En virtud de lo anterior se considera importante la realización de ésta investigación, la cual pretende obtener mayor información sobre los efectos de la desnutrición grave sobre algunas vías de eliminación como son: algunas

rutas metabólicas (o de biotransformación) y la excreción renal de algunos fármacos de uso común.

### **2.1 Utilidad Clínica de los Resultados.**

Los conocimientos que se obtengan permitirán confirmar si las alteraciones de las enzimas metabolizantes de fármacos por efectos de la desnutrición, demostradas tanto in vitro como en modelos experimentales que usan animales, también se alteran en los seres humanos. Así mismo se podrá predecir a partir del conocimiento farmacocinético, y utilizando modelos de simulación, la repercusión que pueda tener la exposición crónica a un medicamento de uso común, que requieran de las mismas vías de eliminación.

Por otra parte, el conocimiento de la funcionalidad de las vías metabólicas para la biotransformación y eliminación de los fármacos a través de los estudios farmacocinéticos, permitirá orientar hacia el uso más racional de los medicamentos en poblaciones pediátricas donde la prevalencia de la desnutrición continúa siendo elevada.

Los resultados farmacocinéticos que se obtengan podrán ser utilizados con el propósito de optimizar los regímenes terapéuticos a partir de la individualización de la dosis e incrementando los estudios de farmacocinética poblacional, buscando con ello mejorar la eficacia y la seguridad de los medicamentos.

### III. OBJETIVOS.

- 1.- Explorar a través de modelos farmacocinéticos, dos de las principales vías de biotransformación de fármacos a nivel hepático, como son:
  - 1.1 Reacciones de Fase I (pre-sintéticas) y
  - 1.2 Reacciones de Fase II (Sintéticas).
- 2.- Explorar el efecto de la desnutrición grave sobre la excreción renal de fármacos (fármacos que se excretan por filtración glomerular).

### IV. HIPOTESIS GENERAL.

La desnutrición calórico-protéica grave en pacientes pediátricos disminuye las reacciones de fase I (reacciones de oxidación), y las reacciones de fase II (reacciones de conjugación), así como la excreción de fármacos por vía renal, en comparación con éstas variables en los mismos niños cuando alcanzan la recuperación nutricional

### V. HIPOTESIS PARTICULARES.

**H<sub>1</sub>**= La funcionalidad de la isoenzima del citocroma P-450 que regula la hidroxilación de la antipirina, medida por su farmacocinética, se encuentra disminuída en niños con desnutrición grave, al disminuir la depuración de la

antipirina y aumentar su vida media de eliminación, en comparación con éstas variables cuando los mismos niños alcanzan la recuperación nutricional.

**H2=** La funcionalidad de la isoenzima del citocromo P-450 que regula la hidroxilación del metronidazol, medida por su farmacocinética, se encuentra disminuída en niños con desnutrición grave, al disminuir la depuración del metronidazol y aumentar su vida media de eliminación, en comparación con éstas variables cuando los mismos niños alcanzan la recuperación nutricional.

**H3=** La funcionalidad de la enzima glucoroniltransferasa que regula la conjugación del cloranfenicol, medida por su farmacocinética, se encuentra disminuída en niños con desnutrición grave, al disminuir la depuración del cloranfenicol y aumentar su vida media de eliminación, en comparación con éstas variables cuando los mismos niños alcanzan la recuperación nutricional.

**H4=** La capacidad de excreción renal de medicamentos aminoglucósidos, medida por su farmacocinética, se encuentra disminuída en niños con desnutrición grave, al disminuir la depuración de la gentamicina y aumentar su vida media de eliminación, en comparación con éstas variables cuando los mismos niños alcanzan la recuperación nutricional.

## **VI. DISEÑO EXPERIMENTAL.**

Se exploraron las vías metabólicas más importantes para la biotransformación y excreción de medicamentos, localizadas en el hígado y los riñones.

Las reacciones de fase I (oxidación) y de fase II (conjugación) se estudiaron a través de estudios farmacocinéticos como un método de sonda, para

explorar y caracterizar la capacidad de las enzimas metabolizantes que estén involucradas. De tal manera que la capacidad enzimática ha sido definida por diferencias en el perfil farmacocinético. Así, para la capacidad oxidativa se exploraron 2 isoenzimas a través del estudio farmacocinético de la antipirina y el metronidazol; y la capacidad de conjugación se estudió a través de la farmacocinética del cloranfenicol (Ver la figura 4). Los estudios cinéticos se realizaron tanto en la etapa de la desnutrición grave como durante la recuperación nutricional.

Para explorar la excreción renal de medicamentos se realizó el estudio farmacocinético de medicamentos que se eliminan exclusivamente por vía renal y no sufrieran biotransformación hepática, como es el caso de agentes aminoglucósidos (gentamicina).

## VII. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

Criterios de inclusión. Se incluyeron a pacientes en edad pediátrica, que ingresaron a la sala de Nutrición del INP y quienes presentaron un déficit de peso para la edad igual o mayor al 40%, así como la presencia de signos universales (Síndrome de desaceleración del crecimiento y desarrollo, dilución, disfunción y atrofia) y circunstanciales de la desnutrición (edema, lesiones en piel, pelo, ojos, lengua, atrofia muscular y alteraciones en hueso). También se consideraron la presencia de los signos de recuperación nutricional (hepatomegalia, distensión abdominal, hipertriosis y facies Cushingoide) para establecer éste diagnóstico, así como la relación peso/talla.

Criterios de exclusión. Se excluyeron los pacientes que presentaron complicaciones o padecimientos agregados a la desnutrición severa que pudieran modificar la disposición de los medicamentos en estudio, como es el caso de problemas hepáticos, renales, y/o desequilibrio hidroelectrolítico. Para ello se realizaron los siguientes estudios: niveles de creatinina, exámen general de orina, TGO, TGP y electrólitos).

También fueron excluidos los pacientes que requirieron de medicamentos que induzcan o inhiban al C-P450, como es el caso de DFH, fenobarbital, rifampicina, y otros.

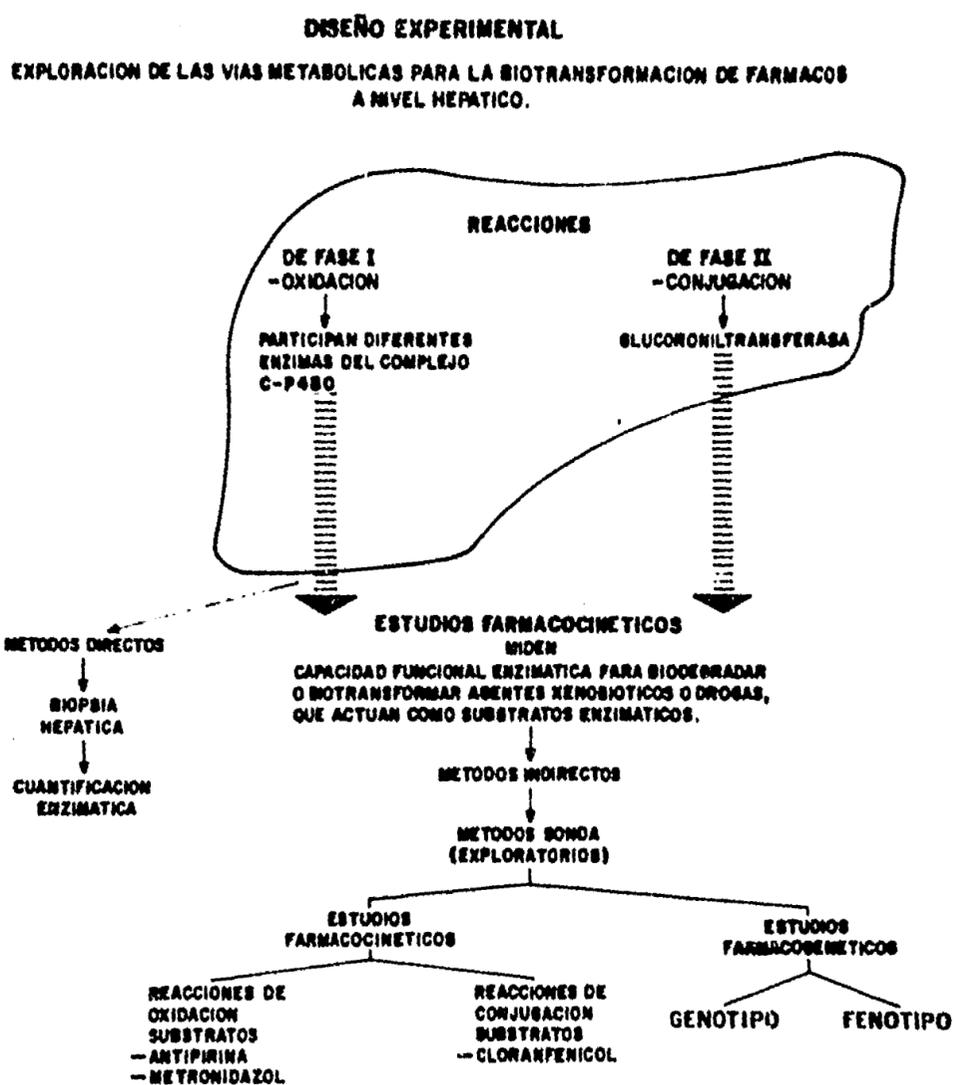


Figura 4. Diseño experimental. Métodos directos e indirectos para explorar las vías metabólicas para la biotransformación de fármacos a nivel hepático.

FALLA DE ORIGEN

## VIII. DEFINICIONES OPERACIONALES.

Procesos cinéticos de disposición: Va a ser definido por el perfil farmacocinético de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de cada medicamento.

Procesos cinéticos de biotransformación: Se definen como la velocidad de eliminación de un fármaco, medido por la constante de velocidad de eliminación  $K_{el}$  ó  $\beta$ , la depuración corporal total  $CL_T$  y el tiempo de vida media de eliminación  $T_{1/2}$  ó  $t_{1/2}$ .

Desnutrición de tercer grado. Déficit de peso para la edad, igual o mayor al 40%, de acuerdo a los estándares Mexicanos. Como criterio principal deberán estar presentes los signos universales y circunstanciales de la desnutrición, mencionados anteriormente. Además se consideró el déficit de peso/talla.

Recuperación Nutricional. La recuperación nutricional va a ser establecida cuando aparecen las siguientes manifestaciones clínicas: hepatomegalia, distensión abdominal, red venosa colateral, ascitis, hipertriosis en hombro, miembros y cara, facies Cushingoide. Así mismo es importante que el niño haya recuperado el peso para la talla corporal.

## IX. MATERIAL Y METODOS.

9.1 Población a estudiar. Se estudiaron 10 pacientes en edad pediátrica (en edades comprendidas entre 1 y 6 años), para cada uno de los fármacos considerados dentro del estudio (antipirina, metronidazol, cloranfenicol y gentamicina). Se estudiaron en total 40 niños.

Los estudios farmacocinéticos se realizaron durante la fase aguda de la desnutrición grave, y una vez que los mismos niños alcanzaron la recuperación nutricional.

Se solicitó el consentimiento informado de los padres o de sus tutores.

A su ingreso a la sala de nutrición se elaboraron los siguientes estudios: historia clínica completa, antropometría, curva de crecimiento, biometría hemática completa BH, exámen general de orina EGO, química sanguínea, proteínas totales, albúminas, globulinas y electrólitos. Dependiendo de las necesidades se solicitaron pruebas especiales.

9.2 Estudios Farmacocinéticos. Los estudios farmacocinéticos se realizaron en individuos diferentes y en proyectos separados para cada medicamento. Se canalizó una vena del antebrazo con el fin de mantener una vía permeable para la obtención de las muestras biológicas. La cantidad de sangre a extraer en cada paciente, varió de 6.5 a 8.0 ml., representando menos del 5% del volumen total/peso corporal, el cual es considerado como el volúmen máximo de sangre permisible a ser extraído en 24 horas (Laboratory Handbook, The University of Minnesota Hospital, 1990-1991, p.18). La farmacocinética de cada fármaco se realizó en niños diferentes, después de administrar una dosis única terapéutica en la forma que se indica más adelante. Los grupos de niños a estudiar para cada fármaco se seleccionaron en forma aleatoria.

	<b>Dosis a Emplear mg/kg</b>	<b>Vía de Administración</b>
1.- Antipirina	16.0	I.V.
2.- Metronidazol	30.0	BUCAL
3.- Cloranfenicol	25.0	BUCAL
4.- Gentamicina	3.0	I.M.

Se recolectaron muestras de sangre a los siguientes tiempos: previamente a la administración, 15, 30, 45 y 60 minutos 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 h. después de administrado el medicamento. El estudio se realizó a las 8:00 h. habiéndose mantenido en ayuno en las 6 horas previas al estudio. No se administró ningún otro medicamento que interfiera con la cinética del fármaco en estudio. En caso de que el paciente cursara con algún tratamiento, el estudio se realizó hasta la suspensión del mismo y después de un período de "lavado", suficiente para que el fármaco se hubiese eliminado.

9.3. Modelos farmacocinéticos y ajuste de los datos experimentales. Los datos experimentales se analizaron individualmente realizando ajustes no lineales por el método de los mínimos cuadrados; calculando en primer lugar las estimaciones iniciales con el programa ESTRIP<sup>102</sup> y posteriormente empleando el programa NONLINE<sup>103</sup> para obtener el modelo farmacocinético que explicara mejor los datos experimentales. Los criterios de elección se fundamentaron con el criterio de Akaike<sup>104</sup>. Una vez seleccionado el modelo farmacocinético se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos del medicamento en estudio.

### 9.3.1. Modelos Compartimentales.

#### Características multicompartimentales.

Después de la administración de un bolo intravenoso, muchos fármacos se distribuyen lentamente, así que una fracción importante de la dosis es eliminada antes de que se consiga la distribución de equilibrio. Cuando esto sucede, se observa una curva de eliminación de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo semejantes a la curva de la figura 5. Los datos no pueden ser descritos por una

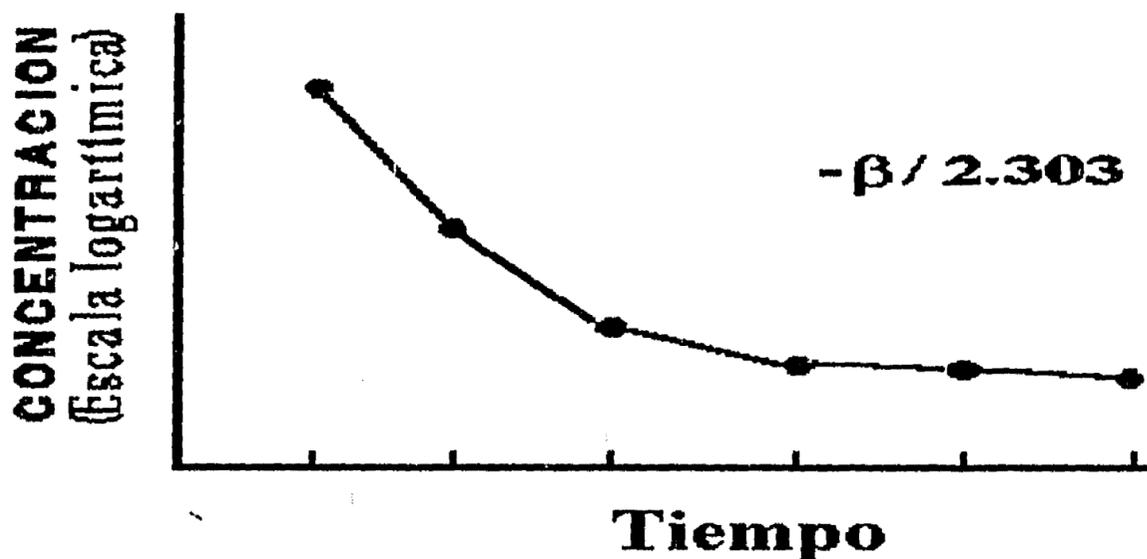


Figura 5. Gráfica semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo después de una administración intravenosa única.

expresión única exponencial (ej. modelo de un compartimiento). En dicha figura, las concentraciones iniciales declinan rápidamente; finalmente, se observa una relación lineal entre el logaritmo de las concentraciones y el tiempo. La curva completa puede ser descrita usualmente por una expresión matemática que contiene términos exponenciales tanto de 2 o 3 compartimientos.

VALLE DE ORCIBEN

Los modelos matemáticos que se aplican a esta situación se muestran en la figura 6.

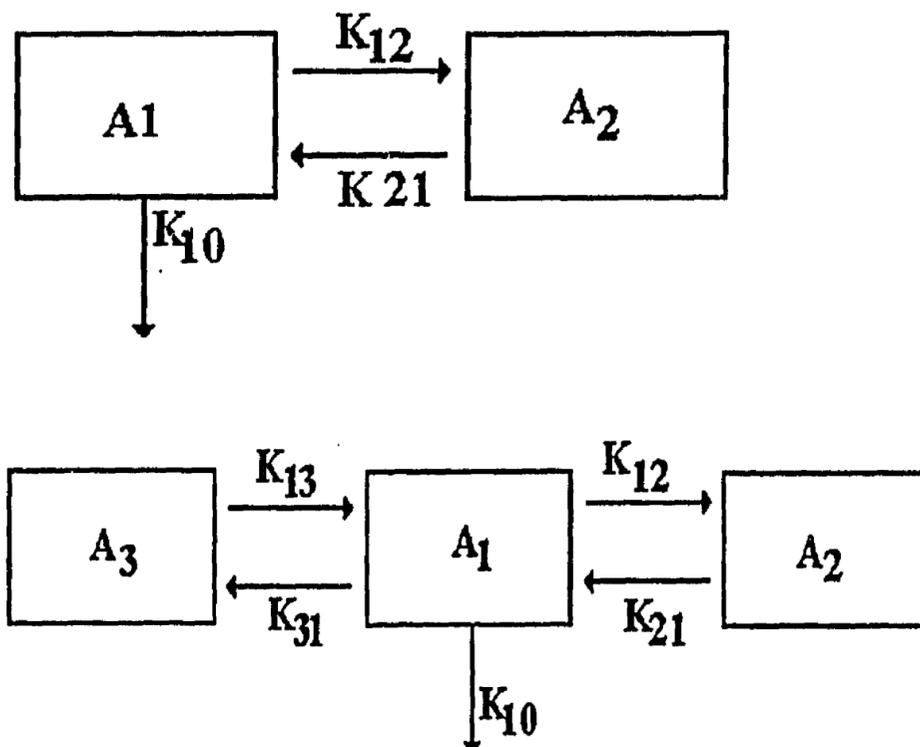


Figura 6. Ejemplos de un modelo farmacocinético compartimental de dos y tres compartimientos.

En el más simple de los modelos (modelo abierto de dos compartimientos), se asume que el fármaco se distribuye instantáneamente dentro del espacio llamado compartimiento central; el volumen aparente de éste espacio es usualmente más grande que el volumen de sangre. Entonces, el fármaco es distribuido y eliminado simultáneamente dentro de un segundo espacio (el periférico o compartimiento tisular). El modelo de 3 compartimientos asume que hay dos espacios distintos en los cuales el fármaco se distribuye desde el compartimiento central en diferentes velocidades. En ambos modelos, después de la

administración, el volumen de distribución aparente del fármaco se incrementa y la tasa de declinación de las concentraciones plasmáticas disminuye hasta que se consigue la distribución de equilibrio.

La cinética de la situación pudiera ser mejor entendida al considerar la relación matemática que se aplica para el modelo abierto de dos compartimientos.

$$\begin{array}{l} \text{Velocidad de} \\ \text{pérdida} \\ \text{del fármaco desde} \\ \text{el compartimiento} \\ \text{central} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Velocidad} \\ \text{de} \\ \text{distribución} \end{array} + \begin{array}{l} \text{Velocidad} \\ \text{de} \\ \text{eliminación} \end{array} - \begin{array}{l} \text{Velocidad} \\ \text{de} \\ \text{redistribución} \end{array} \quad (1)$$

donde:

$$\begin{array}{l} \text{La velocidad de pérdida} \\ \text{del fármaco desde el} \\ \text{compartimiento central.} \end{array} = -dA_1/dt \quad (2)$$

$$\text{Velocidad de distribución} = K_{12}A_1 \quad (3)$$

$$\text{Velocidad de eliminación} = K_{10}A_1 \quad (4)$$

$$\text{Velocidad de redistribución} = K_{21}A_2 \quad (5)$$

donde  $A_1$  y  $A_2$  representan las cantidades del fármaco en los compartimiento central y periférico respectivamente (figura 6).

Inmediatamente después de la administración,  $dA/dt$  está en un máximo igual al producto de  $K_{12} + K_{10}$  y la dosis, en virtud de que no hay fármaco en el compartimiento tisular tampoco hay redistribución. Como los niveles del fármaco ( $A_1$ ) en el compartimiento central declinan debido a la distribución y eliminación, hay una caída en  $dA_1/dt$ , pero como los niveles del fármaco se incrementan en el compartimiento tisular y la velocidad de redistribución llega a ser significativa, hay un efecto de frenado sobre la velocidad de declinación de  $A_1$ .

En la distribución de equilibrio existe una relación fija entre  $A_1$  y  $A_2$  tal que

$$A_z = ZA_1 \quad (6)$$

donde  $Z$  es una constante compleja que incorpora tanto los parámetros de distribución como los de eliminación. Bajo estas condiciones

$$-dA_1/dt = K_{12}A_1 + K_{10}A_1 - K_{21}ZA_1 \quad (7)$$

o

$$-dA_1/dt = (K_{12} + K_{10} - K_{21}Z)A_1 \quad (8)$$

Expresando la ecuación 8 en términos de concentraciones del fármaco más que las cantidades, se tiene que:

$$-dC/dt = (K_{12} + K_{10} - K_{21}Z)C = bC \quad (9)$$

donde  $b = K_{12} + K_{10} - K_{21}Z$ . La ecuación 11 es una expresión típica de una cinética de velocidad de primer orden. Así, independientemente de la complejidad del modelo, las concentraciones del fármaco en el plasma declinan de acuerdo a una cinética de primer orden una vez que se ha conseguido la distribución de equilibrio. La constante de velocidad que describe ésta porción de primer orden de la curva es denominada usualmente  $b$ .

### 9.3.2 Modelos no - compartimentales.

#### Métodos no - compartimentales.

Los métodos no-compartimentales para calcular los parámetros de absorción, distribución y eliminación están basados en la teoría de los momentos estadísticos. El momento cero de una concentración del fármaco en función del tiempo es el área bajo la curva total desde el tiempo cero al infinito (ABC). El (ABC) no solamente es útil para calcular la biodisponibilidad, sino que también puede ser útil para calcular la depuración del fármaco, la cual es igual a la proporción de la dosis intravenosa y el (ABC).

El primer momento del perfil de concentración plasmática - tiempo es el área bajo la curva resultante de graficar el producto de la concentración del fármaco y el tiempo, contra el tiempo. El área bajo la curva puede obtenerse por medio de la regla de los trapezoides. El área bajo la curva total de la C.t contra t es denominada como el área bajo la curva del primer momento ABCM.

La proporción de ABCM/ABC para cualquier fármaco es una medida de su tiempo de residencia media TRM. Este tiempo de residencia media es el momento estadístico semejante a la vida media. Este provee una estimación cuantitativa del tiempo de persistencia de un fármaco en el cuerpo. Al igual que la vida media, el TRM es una función de la distribución y la eliminación.

Una de las propiedades más útiles del método de momentos estadísticos es que permiten la estimación del volumen de distribución, el cual es independiente de la eliminación de el fármaco. Al usar estos métodos, el volumen de distribución de un fármaco es dado por el producto de la dosis y la proporción de ABCM/ABC elevado al cuadrado.

#### 9.4 Métodos analíticos.

9.4.1 Antipirina. Método de ensayo para la determinación de antipirina plasmática por la técnica de Brodie 105.

**Procedimiento:**

1. A 0.2 ml de plasma en un tubo de precipitado agregar 0.2 ml de agua, y 0.2 ml de reactivo de Zn.
2. Agregar 0.2 ml de hidróxido de sodio 0.75 N gota a gota, con agitación continua.
3. Después de 10 minutos de reposo centrifugar a 3500 rpm por 15 min.
4. Transferir el sobrenadante a una cubeta de cuarzo y agregar una gota de ácido sulfúrico 4 N.
5. Leer la densidad óptica a 350 nm.
6. 0.3 ml de agua más una gota de ácido sulfúrico 4N son usados para el ajuste a cero.
7. Agregar dos gotas de nitrito de sodio al 0.2% a los problemas y al blanco. Leer la densidad óptica nuevamente después de 20 minutos.
8. Restar a la última lectura la densidad óptica obtenida antes de la adición del nitrato de sodio.

**CURVA ESTANDAR** Los estándares fueron preparados por colocación de 0.3ml de

una solución de antipirina en ácido sulfúrico 0.07 N en una celda o cubeta de cuarzo y leer la densidad óptica antes y después de la adición de nitrito de sodio.

**Resultados de la validación de la técnica de Brodie.**

Linealidad: de 2 a 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $r = 0.99$

(2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20).

Sensibilidad: 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$

Concentración mínima detectable: 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$

Reproducibilidad: $\mu\text{g} / \text{mL}$	cv (%)
2.0	1.00
10.0	0.20
20.0	0.17

Recuperación: 94.6 a 98.9 %

Especificidad: interfieren la fenacetina, fenobarbital, codeína, cafeína y sulfadiazina.

9.4.2. Metronidazol Ensayo del metronidazol en muestras biológicas, empleando el método por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) reportado por Landbeck 106.

**Condiciones cromatográficas.** Se utilizó una columna

microbondapack C18 de acero inoxidable;

- Longitud de 30 cm.

- Tamaño de la partícula de 10 micras.

fase móvil: acetato de sodio 0.02 M; metanol (8.5:10).

velocidad de flujo: 1.0 mL/min.

Longitud de onda de detección: 313 nm.

Velocidad de la carta: 0.2 cm/min.

**Procedimiento:**

1. A 0.100 mL de plama se le agregan 0.5 mL de solución amortiguadora de carbonatos con un pH = 9.0
2. Se extrae 2 veces con una mezcla de eter de cloruro de metileno (1.5:1.0)
3. Agitar 3 minutos en un vortex y centrifugar 10' a 1500 rpm.
4. Filtrar los extractos y evaporar a sequedad en baño de agua a 37°C.
5. Reconstituir el residuo con 0.100 mL de metanol
6. Se inyectan 20 microlitros para su análisis por cromatografía líquida de alta resolución.

**Resultados de la validación de la técnica de Landbeck.**

Linealidad: de 0.2 a 5.0  $\mu\text{g/mL}$  y de 5.0 a 50.0  $\mu\text{g/mL}$ .

Sensibilidad: 0.2  $\mu\text{g/mL}$

Reproducibilidad: $\mu\text{g/mL}$	CV (%)
0.2	0.30
5.0	0.75
10.0	0.30
20.0	1.10
50.0	0.005

Recuperación:  $94.8 \pm 2.5 \%$

Selectividad: Tiempo de retención 3.67 minutos

Estandar interno ornidazol con un tiempo de retención de

7 minutos.

9.4.3. Cloranfenicol. Método de ensayo para la determinación de cloranfenicol en plasma empleando la técnica de Koup JR et al<sup>107</sup> por CLAR.

1. A 200 microlitros de plasma o suero se le añaden 500 microlitros de solución amortiguadora de carbonatos pH 9.
2. Añadir 5.0 mL de la mezcla eter-diclorometano (1.5 a 1.0).
3. Se agita durante 3 minutos, y posteriormente se centrifuga a 2500 rpm durante 10 minutos.
4. Se separa el sobrenadante y se repite nuevamente la extracción.
5. Se reúnen los extractos y se evaporan a sequedad bajo corriente de nitrógeno.
6. El residuo se disuelve en 20 microlitros de fase móvil, y de éstos se inyectan 25 microlitros en el cromatógrafo.

#### Condiciones cromatográficas.

Detector: U.V., a una longitud de onda de 280 nm. 0.02 AUFS.

Velocidad de carta: 0.5 cm/min

Columna: de acero, microbondapack C18.

Longitud de 30 cm x 3.9 mm de diámetro interno.

Fase móvil: metanol; agua; ácido acético (37 : 62 : 1)

Flujo: 1.0 mL/min.

### **Resultados de la validación del método de Koup JR.**

Linealidad : En el intervalo de concentración de 0.5 a 100 µg/mL.

Límite de detección: 0.3 microgramos por mililitro.

Repetibilidad: Coeficiente de variación de 1.67 a 5.1 %

Reproducibilidad: Coeficiente de variación de 1.32 a 2.0 % en las concentraciones de 5 a 25 µg/mL

Especificidad: Tiempo de retención de 5.7 minutos, no existen interferencias debidas a los componentes del plasma y diferentes medicamentos como: ampicilina, gentamicina, amikacina y metronidazol, etc.

Recuperación: De 94 a 112 %

Estabilidad: Durante 60 días desde su congelación a -20°C.

9.4.4 Análisis de la gentamicina. La gentamicina sérica se estimó por la técnica de radio-inmunoanálisis en un contador de radiación de gama; marca Abbott. Para la determinación de gentamicina se utilizó <sup>125</sup>I Gentamicin RIA Kit, Diagnostic Products Corporation, con un coeficiente de variación de 2.1 % y una recuperación promedio de 101.2 %.

## X. PROCESAMIENTO FARMACOCINETICO.

Se graficaron los valores de concentración plasmática en función del tiempo de cada medicamento y en cada sujeto estudiado. Los datos experimentales fueron ajustados a una función monoexponencial a partir de la ecuación 10, o bien a una función biexponencial a partir de la ecuación 11 <sup>108</sup>.

$$C_p = B e^{-\beta t} \quad (10)$$

$$C_p = A e^{-\alpha \cdot t} \cdot B e^{-\beta \cdot t} \quad (11)$$

donde  $C_p$  es la concentración del medicamento en plasma en diferentes tiempos después de la administración de la dosis. A y B son los coeficientes de concentración,  $\alpha$ , y  $\beta$  son velocidades constantes que gobiernan las fases rápida y lenta de la pérdida de los fármacos en el plasma.

Las curvas de concentración plasmática en función del tiempo para cada uno de los sujetos estudiados con cada medicamento fueron analizados en un programa computacional de regresión no-lineal por el método de los mínimos cuadrados NONLIN <sup>109</sup>, y los parámetros estimados fueron obtenidos a través del programa ESTRIP <sup>110</sup>. Los valores de concentración fueron ponderados de acuerdo a sus recíprocos durante el análisis de computación.

## XI. PROCESAMIENTO ESTADISTICO

Tamaño de la muestra: En virtud de la complejidad del estudio desde el punto de vista técnico, limitaciones éticas, tiempo prolongado de reclutamiento de los pacientes, susceptibilidad de renuncia de participación en el estudio y otras condicionantes, hacen difícil su realización. Por tanto el cálculo del tamaño de la muestra no puede estar condicionado a tener un tamaño de muestra que los haga estadísticamente aceptables ya que sería imposible realizarlos. Por estas razones Gilman and Gal 111, Kearns and Reed 112 y Morselli PL 113, revelan que cuando los individuos son apropiadamente estratificados de acuerdo a la edad y al estado de enfermedad, las propiedades farmacocinéticas de un fármaco son bastante predecibles y características de una población dada. En contraste a los estudios llevados a cabo en adultos, los estudios farmacocinéticos pediátricos son frecuentemente conducidos en tamaños de muestra pequeños; por lo que para este proyecto se contó con 40 pacientes (10 pacientes para cada medicamento).

Las curvas estandar fueron construídas por el análisis de regresión lineal usando el método de mínimos cuadrados. La selección del modelo farmacocinético apropiado fué determinado por un modelo discriminante que toma en cuenta dos criterios de evaluación: El criterio de Akaike 104 y la prueba F 114. Las diferentes curvas estandar fueron comparadas por el análisis de covarianza 114. El análisis inferencial para contraste de hipótesis requirió de pruebas no-paramétricas a través de la prueba de Wilcoxon para muestras dependientes y de la prueba U-de Mann-Whitney para muestras independientes, utilizadas para evaluar las diferencias. Un valor de  $p < 0.05$  fué considerado como estadísticamente significativo.

## XII. CARTA CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR COMO VOLUNTARIO EN EL ESTUDIO FARMACOCINETICO DE KANAMICINA O GENTAMICINA

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, doy mi consentimiento para que le sea realizado este estudio a mi hijo el niño \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de edad, con la finalidad de que se obtenga la información y el conocimiento necesesario para el uso más efectivo de este medicamento.

El estudio consiste en aplicar una dosis única de kanamicina por vía I.M. (calculada a: \_\_\_\_\_) y la medición en sangre de los niveles alcanzados a diferentes tiempos, lo cual permitirá conocer la forma en que se lleva a cabo la eliminación del medicamento en el organismo del niño, para que a través de estos conocimientos se puedan diseñar el régimen de dósís más adecuado en el paciente y poder evitar problemas de sobredosificación o de ineficacia terapéutica en el momento que mi hijo necesite de este medicamento, o bien para que estos resultados puedan beneficiar a otros niños que requieren de este tratamiento.

Se nos ha informado de las molestias, (náusea, vómito, mareo, temblor de ojos), así como de los efectos colaterales que por dañar el oído y el riñón pudiera presentarse al administrarse éste medicamento, considerando que con una dósís el riesgo es mínimo. El estudio se realizará durante la etapa de desnutrición grave y posteriormente la recuperación nutricional.

También se me informó, que no se obtendrá un beneficio terapéutico directo y que el estudio no es necesario para la resolución del padecimiento de mi hijo. Cabe señalar que la atención hospitalaria de mi hijo no se interrumpirá de no aceptar que se realice el estudio. Además, estoy en libertad de retirar a mi hijo del estudio en el momento que yo lo decida.

Hago constar que seguiré fielmente las instrucciones que me sean indicadas para la mejor obtención de los resultados de este estudio.

Doy mi autorización

Nombre \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Testigo

Firma \_\_\_\_\_ Testigo

### XIII. GLOSARIO DE TERMINOS.

- ABC Area bajo la curva desde el tiempo cero al infinito.
- ABCM Area bajo la curva del primer momento.
- CLAR Cromatografía líquida de alta resolución.
- $\alpha$  Constante de velocidad de distribución de primer orden aparente de su medicamento que confiere al organismo las características de un modelo multicompartimental, obtenida de la pendiente derivada por el método de los residuos.
- $\beta$  Constante de velocidad de eliminación de primer orden aparente de un medicamento, que confiere al organismo las características de un modelo compartimental, obtenida de la pendiente terminal de la gráfica semilogarítmica de concentración plasmática de un medicamento respecto al tiempo.
- A Coeficiente de concentración correspondiente al valor del intercepto de la pendiente a.
- B Coeficiente de concentración correspondiente al valor del intercepto de la pendiente b.
- Cp Concentración plasmática de medicamento en el tiempo t.
- dC/dt Velocidad de cambio de la concentración plasmática de un medicamento.
- AST Aspartato amino transferasa (transaminasa glutámico oxalacética).

ALT	Alanino aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica).
CL <sub>T</sub>	Aclaramiento o depuración total de un fármaco del organismo.
Varea	Volúmen de distribución aparente obtenido del área bajo la curva.
Vd	Volúmen de distribución aparente del compartimiento central
t <sub>1/2</sub> ab	Tiempo de vida media de absorción para un modelo monocompartimental.
t <sub>1/2</sub> el	Tiempo de vida media de eliminación para un modelo monocompartimental.
t <sub>1/2</sub> β	Tiempo de vida media de eliminación para un modelo bicompartimental.
t <sub>1/2</sub> α	Tiempo de vida media de distribución para un modelo bicompartimental.
TRM	Tiempo de residencia media de un fármaco en el organismo a partir del método de momentos estadísticos.
Ka	Constante de velocidad de absorción de primer orden aparente de un medicamento, derivada de un modelo monocompartimental.
Kel	Constante de velocidad de eliminación de primer orden aparente de un medicamento, derivada de un modelo monocompartimental.

$C_{max}$	Concentración plasmática máxima de medicamento tras la administración de una dosis única.
$T_{max}$	Tiempo al cual se alcanza la concentración máxima.
$K_{12}$	Constante de velocidad de transferencia intercompartimental de primer orden aparente, desde el compartimiento central (1) al compartimiento periférico (2).
$k_{21}$	Constante de velocidad de transferencia intercompartimental de primer orden aparente, desde el compartimiento periférico (2) al compartimiento central(1).
$k_{10}$	Constante de velocidad de eliminación de primer orden aparente desde el compartimiento central.
$g_1$	Asimétrica
$g_2$	Curtosis
$M_d$	Valor que corresponde a la mediana de una distribución asimétrica.
$V_{min}$	Valor mínimo de la distribución de los datos.
$V_{max}$	Valor máximo de la distribución de los datos.
$X$	Valor que corresponde a la media aritmética de los datos que conforman una distribución normal.
$S$	Desviación estándar.

## XIV. RESULTADOS

### 14.1. Farmacocinética de la antipirina

#### Modelos compartimentales.

Se estudió la farmacocinética de la antipirina en 10 niños con desnutrición de 3er. grado, durante la etapa de desnutrición grave y en la etapa de recuperación nutricional, las edades variaron de los 6 meses a los 9 años 7 meses, durante la etapa de desnutrición grave, y de 9 meses a 9 años 11 meses durante la etapa de recuperación nutricional. A su ingreso se les realizó su historia clínica completa así como los exámenes de laboratorio de rutina que incluyeron, biometría hemática completa, química sanguínea, proteínas totales, albúmina y globulinas. Ninguno de los pacientes presentó evidencias de insuficiencia renal o hepática (creatinina plasmática  $< 115 \mu\text{mol/L}$ , AST  $< 80 \text{ U/L}$ , y ALT  $< 60 \text{ U/L}$ ). Las principales características biológicas de los pacientes durante la etapa de desnutrición grave previamente al primer estudio, se presentan en la tabla I.

Un niño con desnutrición grave se consideró rehabilitado nutricionalmente cuando su proporción peso/talla alcanzaba los límites normales para niños mexicanos quienes son bien nutridos y una vez que presentaban los signos de recuperación nutricional. La tabla II muestra los cambios en la proporción peso/talla en los sujetos estudiados una vez que fueron rehabilitados a partir de su admisión al hospital para el tratamiento de su desnutrición grave hasta el día de su inclusión en el estudio farmacocinético.

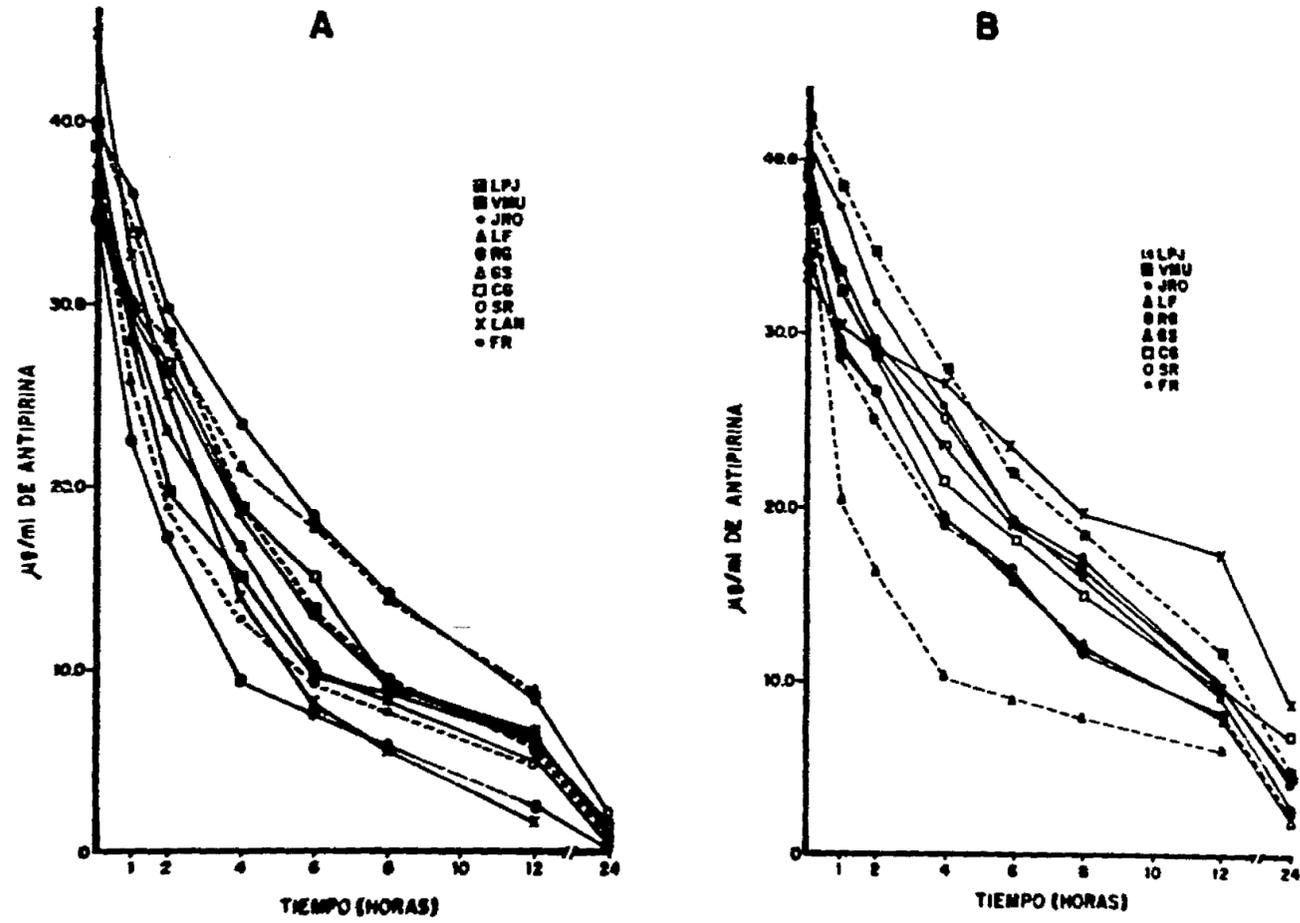
Durante las 48 horas previas al estudio no se administraron medicamentos que pudieran interferir con la determinación de antipirina. Los niños mantuvieron en ayuno durante la noche, y en las primeras horas de la mañana se administró el medicamento.

Las muestras de sangre venosa fueron extraídas a través de un cateter endovenoso antes de la administración del medicamento, a las 0.016, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración del medicamento.

En la figura 7 que lo ilustra, se presentan la evolución de las concentraciones plasmáticas de la antipirina en los niños durante la etapa de desnutrición grave (7a) y durante la recuperación nutricional (7b). En los pacientes durante la desnutrición grave, la mediana y los valores mínimo y máximo de las concentraciones plasmáticas de la antipirina correspondientes a las 0.016 horas después de la administración, fueron de 34.42  $\mu\text{g/ml}$  (con variación de 31.25 a 41.60  $\mu\text{g/ml}$ ), y a las 24:00 horas de 1.3  $\mu\text{g/ml}$  (con variación de 0.0 a 8.4  $\mu\text{g/ml}$ ). En los mismos pacientes durante la recuperación nutricional, las concentraciones plasmáticas de antipirina fueron de 32.50  $\mu\text{g/ml}$  (con variación de 29.85 a 40.60  $\mu\text{g/ml}$ ) respectivamente. Todos los casos se ajustaron a un modelo abierto de un compartimiento.

Los parámetros farmacocinéticos de la antipirina empleando modelos compartimentales, en los pacientes durante la desnutrición grave y posteriormente durante la recuperación nutricional, se presentan en las tablas III y IV respectivamente. En dichas tablas se hace evidente una considerable variabilidad interindividual tanto en los parámetros cinéticos de la distribución como en los de la disposición. La variabilidad interindividual fué discretamente más grande en los pacientes durante la desnutrición grave que durante la

FALLA DE ORIGEN



**Figura 7.** Curvas de declinación de las concentraciones plasmáticas de la antipirina en función del tiempo; **Figura A)** curvas de decaimiento durante la desnutrición grave; **Figura B)** curvas de decaimiento durante la recuperación nutricional.

recuperación nutricional. La constante de velocidad de eliminación  $K_{el}$ , y el área bajo la curva (ABC) varió en los pacientes con desnutrición grave desde 0.06 a 0.22  $h^{-1}$  ( $X \pm DS = 0.12 \pm 0.04 h^{-1}$ ), y desde 158.8 a 530.4  $\mu g/ml \cdot h$  ( $316.35 \pm 104.8 \mu g/ml \cdot h$ ), respectivamente. Para los pacientes durante la recuperación nutricional,  $K_{el}$  varió de 0.12 a 0.30  $h^{-1}$  ( $0.20 \pm 0.06 h^{-1}$ ) y el ABC varió desde 109.7 a 276.8  $\mu g/ml \cdot h$  ( $190.5 \pm 53.7 \mu g/ml \cdot h$ ).

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , la depuración metabólica  $CL_T$  y el aparente volumen de distribución  $V_d$ , en los pacientes durante la desnutrición grave varió entre 3.08 a 11.44 h, 29.9 a 98.5 ml/Kg/h, y 0.38 a 0.49 L/Kg, respectivamente. Los mismos parámetros en los pacientes durante la recuperación nutricional varió entre 2.24 a 5.53 h, 56.1 a 145.8 ml/kg/h, y 0.37 a 0.48 L/kg, respectivamente.

En la tabla V se presenta la comparación de la farmacocinética de la antipirina en los niños durante la etapa de desnutrición grave y durante la recuperación nutricional, empleando modelos compartimentales. La constante de velocidad de eliminación  $K_{el}$  es más lenta en el grupo de pacientes durante la desnutrición grave que durante la recuperación nutricional. La prueba de Wilcoxon dió diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los dos grupos para algunos de los parámetros farmacocinéticos.

La vida media biológica  $t_{1/2el}$ , fué significativamente más prolongada ( $p < 0.05$ ) en los niños durante la desnutrición grave (mediana y rangos = 6.05 h, (3.08-11.44 h) que en los mismos niños durante la recuperación nutricional 3.42 h (2.24-5.53 h). La depuración metabólica de antipirina  $CL_T$ , fue significativamente más baja en los niños durante la desnutrición grave 48.2 ml/Kg/h (29.9 - 98.5 ml/kg/h) en los mismos pacientes durante la recuperación nutricional 85.1

ml/Kg/h (56.1 - 145.8 ml/kg/h). El área bajo la curva ABC, fué significativamente más grande ( $p=0.01$ ) en los niños durante la desnutrición grave  $318.72 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  (158.88 - 530.42  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ), que la obtenida durante la recuperación nutricional  $188.95 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  (109.73 - 276.83  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ). El volúmen de distribución aparente  $V_d$ , no mostró diferencias estadísticamente significativas.

### Modelos No compartimentales.

Los parámetros farmacocinéticos de la antipirina empleando modelos no compartimentales, en los pacientes durante la desnutrición grave, y posteriormente durante la recuperación nutricional se presentan en las Tablas VI y VII. En dichas tablas también se hace evidente la considerable variabilidad interindividual en todos los parámetros farmacocinéticos, tanto de la cinética de distribución como en los de la disposición, al igual que la variabilidad observada cuando se emplearon modelos compartimentales. El tiempo de residencia media TRM, y el área bajo la curva ABC, en los pacientes con desnutrición grave varió desde 4.14 a 8.67 h ( $6.56 \pm 1.16$  h), y desde 126.61 a 422.35  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  ( $295.84 \pm 81.32 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ) respectivamente.

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , la depuración total  $CL_T$ , y el aparente volúmen de distribución  $V_d$ , en pacientes durante la desnutrición grave varió entre 3.15 a 11.55 h, 39.5 a 134.5 ml/kg/h, y 0.39 a 0.67 L/kg, respectivamente. Los mismos parámetros en los pacientes durante la

recuperación nutricional, varió entre 2.31 a 5.77 h, 56.8 a 139.5 ml/kg/h, y 0.36 a 0.60 L/kg, respectivamente.

En la Tabla VIII se presenta la comparación de la farmacocinética de la antipirina empleando modelos no compartimentales. El tiempo de residencia media TRM, es más prolongado en los niños durante la desnutrición grave, con mediana y rangos = 6.76 h (4.14-8.16 h) que durante la recuperación nutricional 4.30 h (3.24 - 5.98 h). La prueba de Wilcoxon dió diferencias estadísticamente significativas entre dos grupos, al nivel de confianza estadística del 0.002.

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , fué significativamente más prolongada ( $p < 0.05$ ) en los niños durante la desnutrición grave 5.81 h (3.15 - 11.55 h) que en los mismos niños durante la recuperación nutricional 3.64 h (2.31 - 5.77 h). La depuración metabólica  $CL_T$  fué significativamente más baja en los niños durante la desnutrición grave 54.1 ml/Kg/h (39.5 -134.5 ml/kg/h) que durante la recuperación nutricional 92.5 (56.8 - 139.5 ml/kg/h) con una  $p = 0.003$ . El área bajo la curva ABC, fué significativamente más grande 323.58  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  (126.61 - 422.35  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ) en los niños durante la desnutrición grave, que en los mismos niños durante la etapa de recuperación nutricional 189.11  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  (119.97 - 292.17  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ),  $p = 0.006$ . El volumen de distribución aparente  $V_d$  no presentó diferencias estadísticamente significativas.

## 14.2. Farmacocinética del Metronidazol

### Modelos Compartimentales

Se estudiaron 2 grupos de niños con desnutrición de 3er. grado. Un primer grupo de 10 sujetos (con rangos de edad de 4 a 43 meses con desnutrición calórico-protéica de 3er grado, de acuerdo a la clasificación de Gómez<sup>34</sup> y un segundo grupo de 10 niños (con rangos de edad de 3 a 25 meses, que ya habían sido rehabilitados de su desnutrición severa. Una historia clínica y el exámen clínico completo, así como exámenes de laboratorio incluyendo biometría hemática completa y química sanguínea, proteínas totales, albumina y globulinas fueron llevados a cabo para cada paciente en el momento de su admisión dentro del estudio. Ninguno de los pacientes tuvo problemas infecciosos y/o trastornos hidroelectrolíticos. Ninguno presento evidencias de insuficiencia renal o hepática (creatinina plasmática < 115  $\mu\text{mol/L}$ , AST < 80 U/L, y ALT < 60 U/L). Las principales características de los pacientes con desnutrición de 3er. grado a su ingreso del estudio son dadas en la tabla IX.

Un niño con desnutrición grave se consideró rehabilitado nutricionalmente cuando su proporción peso/talla alcanzaba límites normales para niños mexicanos quienes no son desnutridos, y una vez que presentaban los signos de recuperación nutricional. La Tabla X muestra los cambios en la proporción peso/talla en los sujetos rehabilitados a partir del día de su admisión

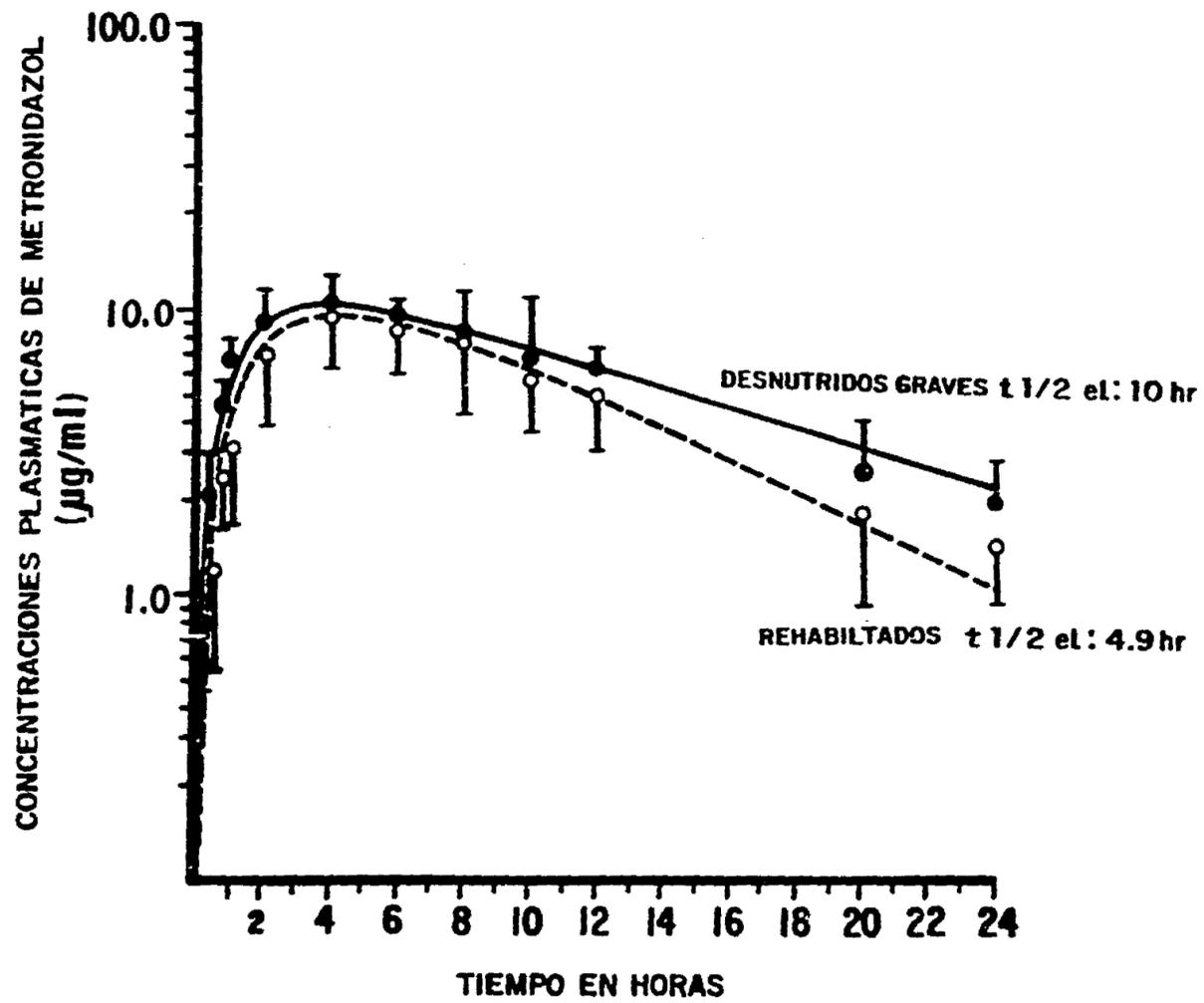
al hospital para el tratamiento de su desnutrición grave hasta el día de su inclusión en el estudio farmacocinético.

Después de su ayuno durante la noche, a los sujetos les fué administrada la dosis correspondiente del medicamento. El metronidazol residual fué removido con 5 ml de agua en una copa de plástico para que el niño bebiera todo el remanente.

Las muestras de sangre venosa fueron extraídas a través de un cateter endovenoso antes de la administración del medicamento, a los 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 20 y 24 horas después de la administración.

El perfil de las concentraciones plasmáticas de metronidazol promedio en función del tiempo son presentadas en la figura 8. En los pacientes desnutridos, el promedio ( $\pm$ DS) de las concentraciones plasmáticas máximas fueron de  $10.4 \pm 5.20$   $\mu\text{g/mL}$  los cuales se alcanzaron a las  $3.44 \pm 1.96$  horas después de la administración del metronidazol. En 7 de los 10 niños, las curvas declinaron de una manera monoexponencial en función del tiempo, y en 3 sujetos declinaron de una manera biexponencial.

FALLA DE ORIGEN



**Figura 8.** Promedios y desviaciones estándar de las curvas de decaimiento de las concentraciones plasmáticas del metronidazol en función del tiempo, en los niños con desnutrición grave, y en los niños rehabilitados de desnutrición.

En los pacientes quienes habían sido rehabilitados nutricionalmente el promedio ( $\pm$ DS) de las concentraciones plasmáticas máximas de metronidazol fueron de  $10.49 \pm 3.44 \mu\text{g/mL}$  y se alcanzaron a las  $4.48 \pm 1.7$  horas después de la dosis oral única de metronidazol. En los 10 pacientes las curvas de concentraciones plasmáticas de metronidazol en función del tiempo declinaron de una manera monoexponencial.

Los parámetros farmacocinéticos del metronidazol y los modelos farmacocinéticos en los pacientes desnutridos y rehabilitados de su desnutrición se presentan en las tablas XI y XII. En dichas tablas se hace evidente una considerable variabilidad interindividual tanto en los parámetros de absorción como en los de la disposición. La variabilidad interindividual fué más grande entre los pacientes desnutridos que la observada en los pacientes rehabilitados nutricionalmente. La constante de velocidad de absorción  $K_{ab}$ , el tiempo observado de concentración plasmática máxima  $t_{max}$ , y la concentración plasmática máxima  $C_{max}$ , varió en los sujetos con desnutrición grave desde  $0.14$  a  $2.6 \text{ h}^{-1}$ , desde  $1.5$  a  $8.1$  horas, y de  $4.5$  a  $23.5 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Para los pacientes rehabilitados nutricionalmente,  $K_{ab}$  varió de  $0.15$  a  $1.59 \text{ h}^{-1}$ ,  $t_{max}$  varió desde  $2.0$  a  $6.80$  horas y  $C_{max}$  varió de  $5.5$  a  $16.8 \mu\text{g/mL}$ .

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , la depuración total relativa  $CL_T$ , y el volúmen de distribución aparente  $V_d$ , en los pacientes desnutridos varió entre  $4.9$  a  $22.9$  horas,  $0.033$  a  $0.192 \text{ L/Kg/hr}$ , y  $0.602$  a  $3.17 \text{ L/Kg}$ , respectivamente. Los mismos parámetros en los pacientes rehabilitados nutricionalmente variaron entre  $2.6$  a  $8.75$  horas,  $0.105$  a  $0.300 \text{ L/Kg/hr}$ , y  $0.791$  a  $3.41 \text{ L/Kg}$ , respectivamente.

En la tabla XIII se presenta la comparación de la farmacocinética del metronidazol entre los pacientes con desnutrición grave y los sujetos rehabilitados nutricionalmente. La constante de velocidad de eliminación  $K_{el}$  es más lenta en el grupo de pacientes con desnutrición grave, que en el grupo de sujetos rehabilitados de la desnutrición. La prueba U de Mann y Whitney dió diferencias significativas entre los 2 grupos al nivel de confianza estadística de  $< 0.01$ .

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , fué significativamente más prolongada ( $p < 0.01$ ) en niños con desnutrición grave (valor de la mediana, 10.21 horas; rango de 4.89 a 22.93 horas) que en los niños rehabilitados de desnutrición (valor de la mediana, 5.09 horas; rango de 2.61 a 8.75 horas). La depuración metabólica relativa de metronidazol fue significativamente más baja en los niños con desnutrición grave ( $p < 0.01$ ; mediana, 0.077 L/Kg/hr; rango de 0.033 a 0.192 L/Kg/hr) que en los rehabilitados de desnutrición (mediana, 0.166; rango, de 0.105 a 0.300 L/Kg/hr). Ninguna diferencia estadísticamente significativa fué encontrada para otros parámetros farmacocinéticos, a saber,  $K_a$ ,  $t_{1/2}$  de absorción,  $V_d$  área, ABC,  $C_{max}$  y  $T_{max}$ .

#### **Modelos No Compartimentales.**

Los parámetros farmacocinéticos del metronidazol empleando modelos no compartimentales, en los pacientes con desnutrición grave, así como los pacientes quienes fueron rehabilitados de su desnutrición, se presentan en las tablas XIV y XV. En dichas tablas también se hace evidente la importante variabilidad interindividual en todos los parámetros farmacocinéticos, tanto de

la cinética de distribución como de la cinética de eliminación, al igual que la observada cuando se emplearon modelos compartimentales. El tiempo de residencia media TRM, y el área bajo la curva (ABC) varió desde 8.0 a 11.0 h ( $\bar{x} \pm DS = 9.3 \pm 0.8$  h), y desde 88.3 a 386.6  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$  ( $156.5 \pm 89.2$   $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$ ) respectivamente.

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , la depuración metabólica  $CL_T$ , y el aparente volúmen de distribución  $V_d$ , en pacientes durante la desnutrición grave varió entre 4.9 a 13.8 h, 0.07 a 0.35 ml/Kg/h, y 0.59 a 4.68 L/Kg, respectivamente. Los mismos parámetros en los pacientes durante la recuperación nutricional variaron entre 2.6 a 9.9 h, 0.11 a 0.33 ml/Kg/h, y 0.78 a 4.41 L/Kg, respectivamente.

En la tabla XVI se presenta la comparación de la farmacocinética del metronidazol, empleando modelos no compartimentales. El tiempo de residencia media TRM, es más prolongado en los niños durante la desnutrición grave, con mediana y rangos de 9.3 h (8.0 - 11.0 h) que durante la recuperación 8.5 h (6.5 - 10.5 h). Sin embargo, la prueba U de Mann-Whitney no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , fué significativamente más prolongada ( $p < 0.05$ ) en los niños durante la desnutrición grave 8.6 h (4.9 - 13.8 h) que los mismos niños durante la recuperación nutricional 5.3 h (2.6 - 9.9 h). El resto de los parámetros farmacocinéticos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

### 14.3. Farmacocinética del Cloranfenicol.

#### Modelos Compartimentales.

La farmacocinética del cloranfenicol se estudió en 9 niños con desnutrición de 3er. grado, durante la etapa de desnutrición grave y en la etapa de recuperación nutricional, en edades entre los 3 meses 17 días y los 4 años 2 meses de edad; 3 niños correspondieron al sexo masculino y 6 al sexo femenino. Tres niños presentaron desnutrición de tipo kwashiorkor y 6 niños desnutrición de tipo marasmo. A su ingreso se les realizó su historia clínica completa así como los exámenes de laboratorio de rutina que incluyeron, biometría hemática completa, química sanguínea, proteínas totales, albumina y globulinas. Ninguno de los pacientes presentó evidencias de insuficiencia renal o hepática (creatinina plasmática  $< 115 \mu\text{mol/L}$ , AST  $< 80 \text{ U/L}$ , y ALT  $< 60 \text{ U/L}$ ). Las principales características biológicas de los pacientes durante la etapa de desnutrición grave previamente al primer estudio, se presentan en la tabla XVII.

Un niño con desnutrición grave se consideró rehabilitado nutricionalmente cuando su proporción peso/talla alcanzaba los límites normales para niños mexicanos bien nutridos, y una vez que presentaban los signos de recuperación nutricional. La tabla XVIII muestra los cambios en la proporción peso/talla en los sujetos estudiados una vez que fueron rehabilitados

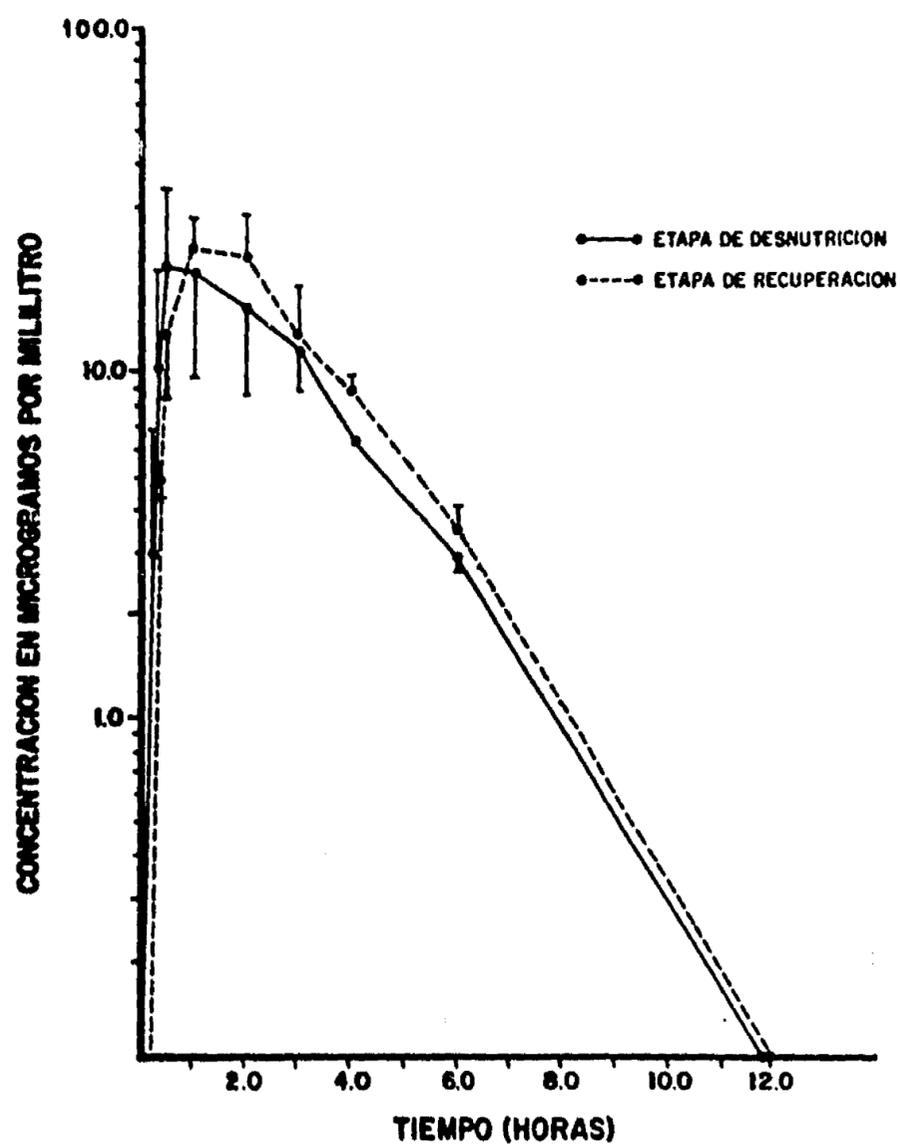
a partir de su admisión al hospital, para el tratamiento de su desnutrición grave hasta el día de su inclusión en el estudio farmacocinético.

Durante las 48 horas previas al estudio no se administraron medicamentos que pudieran interferir con la determinación de cloranfenicol. Los niños se mantuvieron en ayuno durante la noche previa al estudio, y en las primeras horas de la mañana se administraba por vía oral la dosis correspondiente de cloranfenicol.

Las muestras de sangre venosa fueron extraídas a través de un cateter endovenoso antes de la administración del medicamento, a los 15, 30 y 60 minutos, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración del medicamento.

En la figura 9 que lo ilustra, se presenta la evolución de las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol en los niños durante la etapa de desnutrición grave y durante la recuperación nutricional. Llama la atención que la concentración máxima promedio  $C_{max}$ , es discretamente más elevada en los niños durante su recuperación nutricional ( $\bar{x} \pm DS = 23.79 \pm 5.31 \mu\text{g/ml}$ ), las cuales se alcanzan en un tiempo máximo  $T_{max}$  de 2.0 horas. mientras que en los mismos pacientes durante la desnutrición grave el valor  $\bar{X} \pm DS$  de la  $C_{max}$ , fué de  $20.6 \pm 13.3 \mu\text{g/ml}$ , la cual se alcanza más tempranamente, ya que el promedio del tiempo máximo  $T_{max}$ , fué de 1.0 horas.

Las curvas de decaimiento de las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol en función del tiempo, se ajustaron a un modelo abierto de un compartimiento (MAUC).



**Figura 9.** Promedios y desviaciones estándar de las curvas de decaimiento de las concentraciones plasmáticas del cloranfenicol en función del tiempo, en niños con desnutrición grave, y durante su recuperación nutricional.

FALLA DE ORIGEN

Los parámetros farmacocinéticos del cloranfenicol empleando modelos compartimentales, en los pacientes durante la desnutrición grave y posteriormente durante la recuperación nutricional, se presentan en las tablas XIX y XX. En dichas tablas se hace evidente una considerable variabilidad interindividual tanto en los parámetros cinéticos de absorción como en los de la disposición. La variabilidad interindividual fué discretamente más grande en los pacientes durante la desnutrición grave que durante la recuperación nutricional. La constante de velocidad de absorción  $K_{ab}$ , y el tiempo de vida media de absorción  $t_{1/2 ab}$ , variaron en los pacientes con desnutrición grave desde 1.1923 a 17.100  $h^{-1}$  y desde 0.1870 a 1.58 h y en los mismos niños durante la recuperación nutricional desde 0.6559 a 4.4733  $h^{-1}$ , y de 0.089 a 1.69 h, respectivamente.

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2 el}$ , la depuración metabólica relativa  $CL_T$ , y el volumen de distribución aparente  $V_d$ , en los pacientes durante la desnutrición grave varió entre 1.02 a 4.99 h, 87.9 a 611.11 ml/Kg/h, y 0.36 a 2.17 L/Kg, respectivamente. Los mismos parámetros en los pacientes durante la recuperación nutricional variaron entre 1.62 a 7.14 h, 94.1 a 229.9 ml/Kg/h, y 0.52 a 1.11 L/Kg, respectivamente.

En la tabla XXI se presenta la comparación de la farmacocinética del cloranfenicol en los niños durante la etapa de desnutrición grave y durante la recuperación nutricional. Aún cuando la prueba de Wilcoxon no alcanzó a dar diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) para ninguno de los parámetros farmacocinéticos la vida media biológica de eliminación fué discretamente más prolongada en los niños durante la desnutrición grave (mediana y rangos) 3.36 h (1.02 - 4.99 h), que en los niños durante la recuperación nutricional 2.89 h (1.62 - 7.14 h). El área bajo la curva ABC, y la

depuración metabólica  $CL_T$ , aunque tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ), fueron discretamente más elevadas en los niños durante la desnutrición grave que durante la recuperación nutricional, con valores que correspondieron a  $145.59 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$  ( $37.20 - 281.30 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$ ) y  $0.91 \text{ L}/\text{Kg}$  ( $0.36 - 2.17 \text{ L}/\text{Kg}$ ) en los niños con desnutrición grave, respectivamente, y a  $139.58 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$  ( $105.76 - 246.39 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$ ) y  $0.75 \text{ L}/\text{Kg}$  ( $0.52 - 1.11 \text{ L}/\text{Kg}$ ), respectivamente.

### Modelos No Compartimentales

Los parámetros farmacocinéticos del cloranfenicol empleando modelos no compartimentales, en los pacientes durante la desnutrición grave y posteriormente durante la recuperación nutricional se representan en las Tablas XXII y XXIII. En dichas tablas también se hace evidente la considerable variabilidad interindividual en todos los parámetros farmacocinéticos tanto de la cinética de absorción como en los de la disposición, al igual que la variabilidad observada cuando se emplearon modelos compartimentales. El tiempo de residencia media TRM, y el área bajo la curva ABC, en los pacientes con desnutrición grave varió desde 3.67 a 7.02 h ( $x \pm DS = 5.13 \pm 1.20 \text{ h}$ ) y desde 35.46 a  $287.12 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$  ( $143.74 \pm 78.40 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$ ). Variaciones muy semejantes fueron observadas durante la recuperación nutricional. La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , la depuración metabólica CL, y el aparente volumen de distribución Vd, en pacientes durante la desnutrición grave varió entre 1.03 a 5.02 h, 88.6 a  $713.7 \text{ ml}/\text{Kg}/\text{h}$ , y 0.36 a  $2.10 \text{ L}/\text{Kg}$ , respectivamente. Los mismos

parámetros en los pacientes durante la recuperación nutricional, variaron entre 1.62 a 7.14 h, 106.0 a 254.7 ml/Kg/h, y 0.44 a 2.44 L/Kg, respectivamente.

En la tabla XXIV se presenta la comparación de la farmacocinética del cloranfenicol empleando modelos no compartimentales. Al igual que en análisis comparativo que se realiza a partir de modelos compartimentales tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) a pesar de que los valores para el tiempo de vida media de eliminación  $t_{1/2el}$ , área bajo la curva ABC, y aparente volumen de distribución  $V_d$ , fueron más elevados en los niños durante la desnutrición grave, con valores que correspondieron a (mediana y rangos) 3.41 h (1.03 a 5.02 h), 162.31  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  (35.46 a 287.12  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ), y 0.97 L/Kg (0.36 a 2.10 L/Kg), respectivamente; y los valores para los niños durante la recuperación nutricional correspondieron a 2.90 h (1.62 a 7.14 h), 145.30  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  (108.8 a 241.9  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ) y 0.85 L/Kg (0.44 a 2.44 L/Kg).

#### 14.4. Farmacocinética de la Gentamicina

##### Modelos Compartimentales

La farmacocinética de la gentamicina se estudió en 10 niños con desnutrición de 3er. grado, durante la etapa de desnutrición grave y en la etapa de recuperación nutricional, en edades entre los 6 meses a los 5 años y medio de edad. A su ingreso se les realizó su historia clínica completa así como los exámenes de laboratorio de rutina que incluyen, biometría hemática completa, química sanguínea, proteínas totales, albumina y globulinas. Ninguno de los

pacientes presentó evidencias de insuficiencia renal o hepática (creatinina plasmática  $< 115 \mu\text{mol/L}$ , AST  $< 80 \text{ U/L}$ , y ALT  $< 60 \text{ U/L}$ ). Las principales características biológicas de los pacientes durante la etapa de desnutrición grave previamente al primer estudio se presentan en la tabla XXV.

Un niño con desnutrición grave se consideró recuperado nutricionalmente cuando su proporción peso/talla alcanzaba los límites normales para niños mexicanos bien nutridos, y una vez que presentaban los signos de recuperación nutricional. La Tabla XXVI muestra los cambios en la proporción peso/talla en los sujetos estudiados una vez que fueron rehabilitados a partir de su admisión al hospital para el tratamiento de su desnutrición grave hasta el día de su inclusión en el estudio farmacocinético. Durante las 48 horas previas al estudio no se administraron medicamentos que pudieran interferir con la determinación de la gentamicina. Los niños se mantuvieron en ayuno durante la noche previa al estudio, en las primeras horas de la mañana se administraba una dosis calculada de Gentamicina.

Las muestras de sangre venosa fueron extraídas a través de un cateter endovenoso antes de la administración del medicamento, a los 15, 30, y 60 minutos, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de la administración del medicamento.

En la figura 10 que lo ilustra, se presentan las curvas de decaimiento de las concentraciones plasmáticas de la gentamicina en los niños durante la etapa de desnutrición grave y durante la recuperación nutricional. En los pacientes durante la desnutrición grave el valor  $X \pm DS$  de las concentraciones plasmáticas máximas fueron de  $7.23 \pm 2.07 \mu\text{g/ml}$  los cuales se alcanzaron a las 0.5 horas de la administración. En los mismos pacientes durante su recuperación nutricional el valor  $X \pm DS$  de las concentraciones plasmáticas máximas de gentamicina

fueron  $7.77 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$  y se alcanzaban a las 0.5 horas después de su administración.

Las curvas de decaimiento de las concentraciones plasmáticas de gentamicina en función del tiempo, se ajustaron a un modelo abierto de un compartimiento (MAUC).

Los parámetros farmacocinéticos de la gentamicina empleando modelos compartimentales, en los pacientes durante la desnutrición grave y posteriormente durante la recuperación nutricional se presentan en las Tablas XXVII y XXVIII. En dichas tablas se hace evidente una considerable variación interindividual tanto en los parámetros cinéticos de absorción como en los de la disposición. La constante de velocidad de eliminación  $K_{el}$ , y el área bajo la curva ABC, varió en los pacientes con desnutrición grave desde 0.38 a  $1.30 \text{ h}^{-1}$  ( $X \pm DS = 0.74 \pm 0.29 \text{ h}^{-1}$ ), y desde 7.27 a  $25.16 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  ( $X \pm DS = 14.92 \pm 6.38 \mu\text{g/ml/h}$ ), respectivamente. Para los pacientes durante la recuperación nutricional,  $K_{el}$  varió de 0.33 a  $1.01 \text{ h}^{-1}$  ( $0.63 \pm 0.24 \text{ h}^{-1}$ ) y el ABC varió desde 7.12 a  $24.51 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  ( $17.02 \pm 6.83 \mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ).

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , la depuración metabólica  $CL_T$ , y el aparente volumen de distribución  $V_d$ , en los pacientes durante la desnutrición grave varió entre 0.53 a 1.78 h, 95.0 a 335.0 ml/Kg/h, y 0.13 a 0.50 L/Kg, respectivamente.

Los mismos parámetros durante la recuperación nutricional variaron entre 0.68 a 2.04 h, 21.0 a 347.0 ml/Kg/h, y 0.18 a 0.47 L/Kg, respectivamente.

FALLA DE ORIGEN

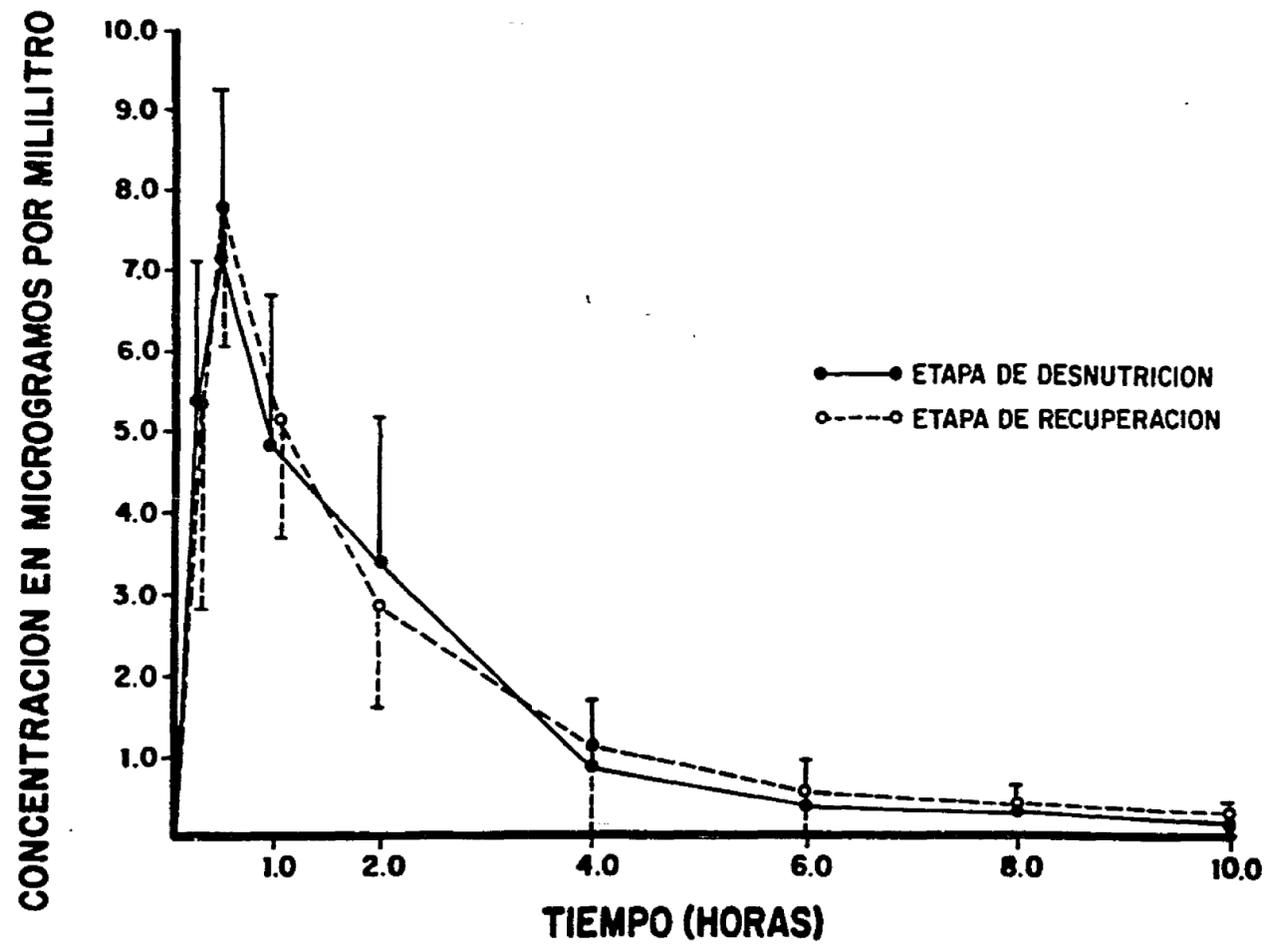


Figura 10. Promedios y desviaciones estándar de las curvas de decaimiento de las concentraciones plasmáticas de gentamicina en función del tiempo, en los niños con desnutrición grave, y durante su recuperación.

En la Tabla XXIX se presenta la comparación de la farmacocinética de la gentamicina en los niños durante la etapa de desnutrición grave y durante la recuperación nutricional. Ninguno de los parámetros farmacocinéticos alcanzo a mostrar diferencias que fueran estadísticamente significativas empleando la prueba de Wilcoxon ( $p > 0.05$ ).

#### Modelos No Compartimentales.

Los parámetros farmacocinéticos de la gentamicina empleando modelos no compartimentales en los pacientes durante la desnutrición grave y posteriormente durante la recuperación nutricional se presentan en las Tablas XXX y XXXI. En dichas tablas también se hace evidente la considerable variabilidad interindividual en todos los parámetros farmacocinéticos, al igual que la variabilidad observada cuando se emplearon modelos compartimentales. El tiempo de residencia media TRM, y el área bajo la curva ABC, en los pacientes con desnutrición grave varió desde 1.11 a 2.38 h ( $X \pm DS = 1.81 \pm 0.47$  h), y desde 7.63 a 28.30  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  ( $16.53 \pm 6.61$   $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ , respectivamente. Variaciones muy semejantes fueron en los mismos pacientes durante la recuperación nutricional.

La vida media biológica de eliminación  $t_{1/2el}$ , la depuración metabólica relativa  $CL_T$ , y el aparente volúmen de distribución  $V_d$ , en pacientes durante la desnutrición grave varió entre 0.53 a 1.82 h, 90.8 a 340.9 ml/Kg/h, y de 0.11 a 0.50 L/Kg, respectivamente. Los mismos parámetros en los mismos pacientes durante la recuperación nutricional, variaron de 0.68 a 2.10 h, de 98.7 a 366.5 ml/Kg/h, y de 0.18 a 0.49 L/Kg, respectivamente.

En la tabla XXXII se presenta la comparación de la farmacocinética de la gentamicina, empleando modelos no compartimentales. Al igual que en el análisis comparativo que se realizó a partir de los modelos compartimentales en éste caso tampoco se observaron diferencias que fueran estadísticamente significativas, ya que el valor de  $p > 0.05$  en todos los parámetros.

## XV. DISCUSION

La variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética de la mayoría de los medicamentos; está determinada en forma importante por las variables de función hepática, como ya ha sido descrita por los parámetros del flujo de sangre al hígado y la capacidad metabólica. Estos parámetros pueden alterarse como resultado de las enfermedades que afectan al hígado, diferencias genéticas de las enzimas metabolizantes, y diversos tipos de interacciones de fármacos, que incluyen enzimas de inducción y de inhibición o baja regulación.

Con el ahora conocido gran número de enzimas metabolizantes de fármacos, su especificidad de sustrato diferencial, y su capacidad diferencial de inducción o de inhibición, cada sustancia de prueba para medir la función hepática, debería ser empleada como una prueba funcional para identificar su enzima metabolizante específica. Así, el concepto de sustancia de prueba modelo, provee la información general acerca de las severas limitaciones que tienen las pruebas habituales de función hepática. Para probar la actividad metabólica de diversas enzimas, pueden darse diversas sustancias de prueba (cocktail de aproximación) o también pueden ser analizados diversos metabolitos de una sustancia de prueba única (aproximación de huella digital metabólica). El análisis de la enzima-específica como una prueba de función hepática es más preferible para el análisis de los metabolitos, que el análisis de la prueba de depuración de la sustancia inalterada.

Al menos 5 diferentes tipos de enzimas de inducción del citocromo P450 pueden resultar dentro de la variabilidad de la función hepática; esta puede ser cuantificada por parámetros bioquímicos, métodos de depuración o métodos enzimáticos altamente específicos tales como el análisis Western blot o técnicas de biología molecular como la cuantificación del mRNA en sangre y en tejidos. El monitoreo de fármacos terapéuticos es implícitamente usado para la cuantificación de las actividades enzimáticas relevantes para un fármaco específico, cuando se cuenta con la concentración plasmática máxima y mínima en el estado estable.

El daño selectivo de las enzimas hepáticas, determinado por las mutaciones de genes, puede tener un efecto sobre la farmacocinética de ciertos fármacos, similar al causado por la cirrosis hepática. La evaluación de esta variabilidad de origen hereditario en la función hepática es posible gracias a los métodos enzimológicos in vivo y ex-vivo. Para las enzimas genéticamente polimórficas y las proteínas transportadoras involucradas en la disposición de fármacos, los métodos de genética molecular que utilizan muestras de sangre de los pacientes, pueden ser usados para la clasificación de los individuos: (i) los dañados o pobres metabolizadores (homocigótos deficientes) (ii) el grupo de amplios metabolizadores (homocigótos activos); y (iii) el grupo de moderados y amplios metabolizadores (heterocigótos).

La evaluación de la función hepática denota primeramente la consideración de parámetros bioquímicos, tales como los parámetros de destrucción de células hepáticas (aminotransferasas) y funciones sintéticas hepáticas (parámetros de coagulación, albumina sérica), y parámetros

metabólicos (bilirrubina, amonio) 115, 116. Estos parámetros y la evaluación clínica del paciente pueden proveer una estimación rutinaria de la función hepática; esto puede ser expresado operacionalmente por el puntaje de la clasificación del paciente 117.

En segundo lugar, los compuestos de modelos de prueba 118, 119 son aplicables, proporcionando la información cuantitativa sobre la función metabólica hepática. El metabolismo de estas sustancias de prueba no debería estar sujeto al polimorfismo genético. Estos modelos fueron clasificados 120-123 también como proveedores de información respecto al flujo de sangre hepático, si su tasa de extracción hepática estaba sobre 0.7, o bien dependientes de la capacidad metabólica hepática (también denominada depuración intrínseca) si su tasa de extracción hepática era menor que 0.3. Las sustancias de prueba pueden también ser clasificadas como indicadores del metabolismo tanto de fase I o de fase II; mas debe tenerse en cuenta que la especificidad exacta de las enzimas del metabolismo hepático implica que ninguna sustancia del modelo general puede ser predictiva para la mayor parte de los fármacos.

Esta conclusión no es nueva 124, pero está incrementándose considerablemente en la práctica de las pruebas de función hepática ya que por el uso de enzimas aisladas y líneas celulares genéticamente modificadas, las enzimas relevantes para ciertos fármacos pueden ser ahora específicamente analizadas 125-128. El conocimiento reciente permite el entendimiento del papel que juega la enzima específica en las interacciones fármaco-fármaco, incluyendo

inhibición, baja regulación o inducción de enzimas y la predicción de polimorfismos genéticos clínicamente relevantes.

Técnicamente, tanto los métodos de depuración (perfil farmacocinético), así como las proporciones entre concentraciones de fármacos y sus metabolitos en sangre y en orina, son calculadas como indicadores de ciertas actividades metabólicas. Las pruebas *in vivo* y *ex vivo* para enzimas específicas que difieren predominantemente por razones genéticas es llamada fenotipificación. Los métodos de genotipificación permiten el pronóstico de la actividad de la enzima en el metabolismo de fármacos sobre una base de genética molecular.

### **15.1 Enzimas del Citocromo P450 y el Sistema de Oxigenasas de Función Mixta.**

Muchos fármacos y otras sustancias químicas son metabolizadas en el hígado principalmente por el Sistema de Oxidasas (monooxigenasas) de Función Mixta Hepática antes de que sean excretadas del cuerpo <sup>129</sup>. El Sistema de Oxidasas de Función Mixta recibe electrones del NADPH o NADH. Los equivalentes reducidos son entonces transferidos a través de la reductasa citocromo P450 - NADPH (una flavoproteína conteniendo tanto FAD y FMN) a las hemoproteínas del citocromo P450. El citocromo b<sub>5</sub> es un componente del sistema para el metabolismo de algunos substratos. La formación de un complejo del citocromo P450, oxigenomolecular, y un substrato químico precede la transferencia de un átomo de oxígeno a el substrato para formar el producto y el

otro átomo para formar el H<sub>2</sub>O. Muchas proteínas P450, cDNAs, y genes han sido aislados y secuenciados. El término P450 se refiere colectivamente a una superfamilia de enzimas individuales P450. Las formas de P450 encontradas primariamente en el hígado han sido clasificadas dentro de 4 familias de genes, designadas de la I a la IV, basadas primariamente sobre su secuencia de aminoácidos. Las subfamilias son designadas por la secuencia de letras capitales y genes dentro de una subfamilia por número arábigos <sup>130, 131</sup>. Las enzimas P450 tiene preferencia tanto como traslapes específicos para substratos químicos. Algunas sustancias químicas, incluyendo muchos productos de enzimas P-450, son conjugadas por otras enzimas en el citosol y el retículo endoplasmático, las cuales forman glucurónidos, sulfato, glutatión, y otros conjugados.

En general, las enzimas del complejo P450 son posiblemente más inducibles por factores ambientales que lo que son las enzimas conjugantes.

## **15.2 Diferencias interespecies y efectos de la dieta sobre las enzimas P450**

Muchos estudios acerca de los efectos de la composición dietética y las deficiencias nutricionales sobre el metabolismo de fármacos y otras sustancias químicas en animales fueron llevadas a cabo antes por varias isoformas P450 que habían sido identificadas y caracterizadas <sup>132</sup>. La interpretación de algunos estudios pueden haber sido complicados por variaciones dietéticas extremas que conducen a otros procesos patológicos <sup>133</sup>. Procedimientos como el ayuno durante la noche antes de matar a los animales, o la alimentación en pares que

pueden involucrar períodos prolongados de ayuno para control de los animales, pueden también complicar la interpretación <sup>134</sup>.

Es difícil extrapolar resultados de estudios de el Sistema de Oxidasas de Función Mixta realizados en animales a humanos. Las diferencias entre especies de las enzimas P450, en las velocidades del metabolismo de fármacos, y en la toxicidad y resistencia a diversas sustancias químicas puede ser substancial <sup>130-131, 135</sup>.

Los estudios para identificar componentes dietéticos que pueden influenciar el metabolismo de fármacos en humanos han sido conducidos en su mayor parte en individuos saludables los cuales consumieron dietas adecuadas nutricionalmente bajo condiciones controladas. Esta aproximación es más probable que pueda proveer información clara y consistente sobre el efecto de cambios dietéticos específicos que han sido estudiados en pacientes, en quienes las enfermedades delineadas , la terapia concurrente, y muchos otros factores posiblemente influyen los resultados. Sin embargo, aunque son pocos los estudios que han sido llevados a cabo en poblaciones de pacientes, éstos han sugerido que los cambios en la dieta y el estado nutricional tienen importantes influencias sobre el metabolismo de fármacos.

### **15.3 Otros Efectos de los Alimentos sobre el Metabolismo de Fármacos.**

Resultan extraordinariamente importantes los efectos de la dieta y el estado nutricional sobre el metabolismo postabsortivo de fármacos y de otras sustancias químicas por enzimas del complejo P450. Los alimentos pueden también influenciar la absorción gastrointestinal y la biodisponibilidad de sustancias químicas 136-138. La biodisponibilidad puede verse alterada por la unión directa de un fármaco con algunas sustancias contenidas en los alimentos o por alterar el pH luminal, el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal, la absorción a través de la mucosa gastrointestinal y el flujo de sangre hepatoesplénico. Los alimentos pueden inducir cambios en la biodisponibilidad de algunos fármacos en parte por alterar los mecanismos de depuración hepática o por competir con fármacos por el metabolismo de primer paso en el intestino 139-141. Los fármacos pueden sufrir transformación metabólica por microorganismos en el intestino. Por consiguiente, la influencia de la dieta sobre la flora gastrointestinal puede alterar el metabolismo intestinal de algunos fármacos 142.

### **15.4 Efectos de los Macronutrientes de la Dieta, Ayuno y Restricción de Energía.**

**Dieta Protéica.** Considerables evidencias indican que la proteína dietética puede influenciar el complejo de enzimas del citocromo P450. Por ejemplo, en ratas machos y hembras que por dos semanas fueron alimentadas

con dietas en las cuales el contenido de proteínas (caseína) varió del 5 al 50 %, la toxicidad del pentobarbital y la estricnina fueron incrementadas y el metabolismo in vivo de los barbituratos fué reducido por ingresos más bajos en proteínas <sup>143</sup>.

El metabolismo del pentobarbital, estricnina, aminopirina, zoxazolamina y anilina por los microsomas hepáticos, se vió disminuído por el ingreso más bajo de proteínas; los efectos fueron más marcados para las primeras 3 substancias. La mayoría de los efectos de la restricción dietética en proteínas, fué más marcada en los machos. La flavoproteína reductasa y el citocromo b<sub>5</sub> decrecieron algo por la restricción protéica; no se observó una diferencia clara por el sexo. En este estudio la glucosa fué sustituída isocalóricamente por la caseína. Las ratas con altos ingresos de proteína ganaron peso, mientras que aquellos animales con bajo ingreso de proteínas perdieron peso, indicando que los animales con más bajo ingreso de proteínas, consumieron menos energía. Sin embargo, éste estudio demostró una relación dosis - respuesta entre las proteínas de la dieta y las actividades de las oxidasas de función mixta hepática. La inducibilidad del citocromo P450 por el fenobarbital en ratas es también reducido por una disminución en el ingreso de proteínas <sup>144</sup>. Los efectos de las dietas que contienen primariamente proteínas de pobre calidad (ejemplo, el gluten) sobre las enzimas del complejo de enzimas P450 son similares a los efectos de la restricción de proteínas <sup>105</sup>. La deficiencia protéica en los monos hembra pueden reducir los niveles hepáticos de citocromo P450, pero otros componentes del sistema de oxidasa de función mixta y algunas actividades enzimáticas asociadas son menos afectadas en éstas especies que en las ratas. <sup>145</sup>.

Los efectos tóxicos de un gran número de sustancias químicas que son inactivadas por el Sistema de Oxidasas de Función Mixta en el hígado se incrementan por la restricción de proteínas. Entre las sustancias involucradas están los pesticidas que incluyen al endosulfan, captan, lindane y diazinon cuando se dan a ratas destetadas con una condición semejante al kwashiorkor 105, 146-147.

## **15.5 REACCIONES DE FASE I Y DESNUTRICION**

### **Estudios in vivo de la depuración hepática a través de los estudios farmacocinéticos.**

#### **15.5.1 ANTIPIRINA.**

El marcador más ampliamente usado para conocer la capacidad de oxidación hepática ha sido la antipirina 148-149. Este fármaco es rápidamente y casi completamente absorbido desde el intestino y no tiene un metabolismo presistémico significativo. Se distribuye en el agua corporal y tiene una unión a las proteínas plasmáticas de solo un 10%. El 95% es metabolizado por las enzimas monooxigenasas de función mixta microsomales hepáticas, siendo los 3 principales productos, la norfenazona, la 3-hidroximetilantipirina y la 4-hidroxi antipirina. Así mismo, 3 diferentes enzimas del citocromo P450 están

posiblemente involucradas en el metabolismo de la antipirina, aunque los datos disponibles permitan una vaga clasificación de ella como CYP1A2, CYP2C y CYP3A. La CYP1A2 puede estar involucrada en la formación de la 4-hidroxiantipirina <sup>150</sup>.

El metabolismo de la antipirina es un índice confiable de función oxidativa microsomal hepática <sup>149,151</sup>, su vida media plasmática es inversamente proporcional a la actividad de las enzimas. Es metabolizada casi totalmente en el hígado por hidroxilación a 3 metabolitos los cuales son excretados finalmente en la orina. Solamente una fracción insignificante (5% o menos) se excreta en forma inalterada <sup>152</sup>. La desaparición del fármaco a partir del plasma sigue una cinética de primer orden. La naturaleza no tóxica y sus características metabólicas hacen de su estudio farmacocinético un excelente modelo para evaluar el sistema microsomal hepático (función oxidativa).

En uno de los primeros estudios acerca de la farmacocinética de la antipirina en niños desnutridos, Narang K y colaboradores <sup>153</sup> encontraron que la vida media de eliminación fue más prolongada en niños con desnutrición grave, la cual estaba determinada por una depuración total disminuída.

Con la rehabilitación nutricional durante 4 a 9 semanas, ambos cambios pueden ser revertidos indicando que los efectos adversos de la DCPG sobre la oxidación microsomal hepática es reversible.

Homeida et al en Sudan <sup>154</sup> también observaron un incremento en la vida media de eliminación y disminución de la tasa de depuración en 8 niños con desnutrición grave sin edema. La reevaluación después de 3 a 4 semanas de buena nutrición mostró una impresionante disminución en la vida media y un incremento en la velocidad de depuración. Los niños con kwashiorkor se afectan de forma similar como lo demostró Buchanan et al en Sud-Africa <sup>155</sup>. En adición a la disminución de la vida media de eliminación de la antipirina y velocidad de depuración en pacientes con desnutrición de tipo kwashiorkor, ellos demostraron una mejoría en la excreción de Acido D-glutámico el cual es un índice indirecto de actividad microsomal hepática. También ellos documentaron que la excreción de los metabolitos de antipirina 4-hidroxi antipirina, norantipirina, 3-hidroxi ametilantipirina y carboxiantipirina, se incrementaron en 5 niños con kwashiorkor después de que habían sido adecuadamente alimentados durante 3 semanas.

El análisis de los trabajos realizados en la India en niños que cursaron con desnutrición, llevó a la decisión de reproducir el estudio hecho por Narang et al, debido a que: a) el cálculo de la cinética de eliminación se realizó utilizando un MAUC, sin considerar que la antipirina se comporta como un MADC, b) en el reporte de sus resultados, Narang <sup>153</sup> no incluyó los valores individuales, por lo que se desconoce la distribución y variación de sus datos, elemento importante para la selección de pruebas estadísticas y c) a diferencia de las grandes variaciones interindividuales reportadas en estudios de farmacocinética, llama la atención la magnitud tan pequeña de las desviaciones estándar encontradas por

Narang <sup>153</sup>, tal parece como si se tratara de error estándar del promedio y no de la desviación estándar o del error estándar de la serie.

El hallazgo en nuestro estudio, de tasas de depuración menores en los desnutridos que en los mismos niños durante su rehabilitación, habla en favor de alteraciones en los mecanismos que modulan la eliminación del fármaco como explicación del alargamiento de la vida media de eliminación.

El empleo del MADC en un estudio semejante, realizado por nosotros <sup>156</sup> en 6 niños con DCPG, permite agregar a los estudios de farmacocinética de antipirina en pacientes desnutridos dos hechos más; el decremento del volumen de distribución en el estado de equilibrio estacionario  $V_{dss}$ , y la constante de velocidad de transferencia del compartimiento central del periférico  $K_{12}$ , disminuída durante la etapa de desnutrición grave, y el concomitante aumento de la constante de velocidad de transferencia del compartimiento periférico al central  $k_{21}$ , durante la recuperación nutricional. El reflejo de estos hallazgos pudiera ser la disminución de concentraciones efectivas del fármaco en los espacios extravasculares e intravasculares, que si en el caso de otros medicamentos cuya farmacocinética fuera similar podría tener significado terapéutico.

Desde el punto de vista de régimen de dosificación, los resultados encontrados demuestran que no es suficiente conocer las concentraciones del fármaco en sangre o plasma y la tasa de eliminación, sino que es necesario

obtener las microconstantes de transferencia de recambio de sangre a el o los compartimientos donde se requiere que actúe.

Con el fin de establecer la posible relación de cada uno de los valores farmacocinéticos con la variables biológicas como son la edad, peso y talla se realizó análisis de regresión lineal, no encontrando asociación significativa. La relación de porcentaje del peso para la talla como un indicador de riesgo nutricional, tampoco mostró correlación significativa con ninguno de los parámetros farmacocinéticos de la antipirina. Se propone como explicación de las alteraciones encontradas durante la desnutrición y no totalmente corregidos en la rehabilitación, la deficiente eliminación de fármacos.

### 15.5.2 METRONIDAZOL.

El metronidazol es un fármaco antimicrobiano, el cual ha sido propuesto como una prueba para el estudio de la actividad del citocromo P450 157-159. Estudios previos obtenidos en el hombre y en la rata sugieren que diferentes citocromos P450 metabolizan el metronidazol y también al ya establecido fármaco de prueba conocido como antipirina 160. Así se ha sugerido el uso simultáneo de estos 2 fármacos en un cocktail para estudios no-invasivos de la capacidad del metabolismo de fármacos 151. El metronidazol es hidroxilado en los microsomas de hígados humanos por un proceso dependiente de NADPH, para la mayoría de las veces posiblemente catalizado por el sistema del citocromo P450.

El pretratamiento de hepatocitos de rata con 3-metilcolantreno incrementó la velocidad y la afinidad de la hidroxilación del metronidazol y su inhibición por una naftoflavona <sup>161</sup>. Esto sugiere que el citocromo P4501A1 y/o 1A2 tiene una alta afinidad para la hidroxilación del metronidazol <sup>162</sup>. En una descripción reciente a través de el polimorfismo de fragmentos de restricción largos, se señala que el CYPIA1, codifica para la enzima del citocromo P450, aryl hydrocarbon hidroxilase (hidroxilasa de aril hidrocarbano).

La farmacocinética del metronidazol varía en términos de la edad cronológica, como se muestra en las diferencias entre recién nacidos <sup>163</sup>, y niños mayores <sup>164</sup>, y en adultos jóvenes y en ancianos <sup>165</sup>, variando también en diferentes estados de enfermedad y de acuerdo con su severidad. Así, en pacientes con enfermedad hepática severa. la depuración sistémica del metronidazol se encontró reducida en un 66% comparada con controles sanos <sup>166</sup>. La severidad del estado de enfermedad en niños septicémicos también mostró alteraciones en la farmacocinética del metronidazol <sup>167</sup>.

La alta frecuencia de parasitosis intestinal en niños desnutridos ha incrementado el uso del metronidazol, no obstante la falta de conocimientos acerca de su farmacocinética en niños desnutridos, de ahí la importancia del estudio.

Las principales descripciones del estudio muestran una apreciable variación entre los sujetos presente en todos los parámetros farmacocinéticos.

Esta variación puede ser explicada por diferencias genéticas o por otros factores biológicos aún no identificados. No obstante la alta variabilidad interindividual tanto en los niños desnutridos como en los rehabilitados, los datos demuestran que la vida media de eliminación  $t_{1/2}$ , se incrementa en niños gravemente desnutridos comparada con los valores obtenidos en sujetos rehabilitados; el incremento en la vida media de eliminación  $t_{1/2}$  se caracteriza por un concomitante decremento en la depuración. En virtud de estas observaciones, es aceptable inferir que el sistema enzimático responsable de metabolizar el metronidazol (aryl hydrocarbon hydroxylase) no está funcionando con una velocidad óptima en los niños que cursan con DCPG.

La idea de realizar estos estudios farmacocinéticos es para tratar de inferir en humanos el grado de funcionamiento de los sistemas enzimáticos responsables de la biotransformación de fármacos.

La farmacocinética del metronidazol ha sido estudiada en pacientes pediátricos sin desnutrición por Ross et al. <sup>164</sup>, quienes reportaron un promedio de  $t_{1/2}$  de 7.7 horas. En este estudio los niños desnutridos presentaron un promedio de  $t_{1/2}$  de 10.21 horas. El promedio de  $t_{1/2}$  de los niños rehabilitados fué significativamente más corta (5.09 horas).

En resumen, la farmacocinética del metronidazol en niños gravemente desnutridos es significativamente diferente de la encontrada en sujetos

rehabilitados quienes padecieron DCPG, así como de pacientes pediátricos quienes no fueron desnutridos.

## 15.6 REACCIONES DE FASE II Y DESNUTRICION

### 15.6.1 CLORANFENICOL

Es un antibiótico comunmente utilizado en los paises subdesarrollados. Frecuentemente es utilizado en fiebre tifoidea, disentería bacilar, meningitis por hemophilus influenzae y septicemia. Es un fármaco altamente liposoluble y rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal <sup>168</sup>, y se distribuye bien en los líquidos corporales y en el líquido cefaloraquídeo. La eliminación corporal está relacionada con la biotransformación a glucoronidos solubles en agua <sup>169</sup>. Este proceso se realiza en los hepatocitos con la asistencia de enzimas específicas glucoronil transferasa. Los metabolitos se excretan por la vía renal.

El uso frecuente de este fármaco en infecciones graves donde la desnutrición es prevalente se ha reconocido y apresurado su estudio en pacientes que sufren desnutrición. En un estudio realizado por Metha et al <sup>170</sup> en la India en niños desnutridos, en quienes utilizó una dosis de 25 mg/kg de peso corporal de palmitato de cloranfenicol en suspensión, observó que la constante de velocidad de eliminación fué significativamente disminuída en niños con DCPG, el  $t_{1/2}$  fué significativamente más prolongada con una concomitante disminución en la depuración corporal total. En niños con DCPG, el fármaco podría ser

detectado en suero hasta por 30 horas después de la dosis, comparado a las 8-12 horas en los controles. Como consecuencia, el área bajo la curva ABC, se incrementó, reflejando una incrementada exposición al cloranfenicol.

En niños normales los valores pico para el cloranfenicol se consiguieron a las 2 horas y alcanzaron una concentración mínima a las 12 horas. En los niños con DCPG la concentración pico se observó a las 4 horas, alcanzando las concentraciones plasmáticas más elevadas en comparación con los sujetos normales. La proporción de la forma conjugada a la no conjugada fué menor en la orina de niños desnutridos. Se practicaron biopsias hepáticas de 2 pacientes en los cuales se analizó la actividad de la enzima bilirrubina-UDP glucoronil transferasa. Dicha actividad fué menor en los niños con desnutrición grave comparada con la observada en adultos saludables. Recientemente se reportó que la deficiencia protéica en ratas recién nacidas destetadas se observó un incremento en la glucoronidación de p-nitrofenol <sup>171</sup>.

El monitoreo de los niveles plasmáticos de cloranfenicol durante el estado de equilibrio, corregidos por dosis múltiples, obtenidos en 35 niños nutricionalmente comprometidos quienes recibieron el fármaco tanto por vía oral (14 niños) o intravenosamente (12 niños) para tratamiento de sus enfermedades infecciosas <sup>172</sup>. Hubo diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas del cloranfenicol en el estado estacionario entre los niños que tuvieron desnutrición leve comparados con aquellos que presentaron desnutrición grave. Es notorio que las concentraciones conseguidas con DCPG

estuvieran cercanas a los niveles tóxicos, tanto para la administración oral como la intravenosa.

A diferencia de los resultados anteriores, nuestras observaciones señalan la inexistencia de diferencias farmacocinéticas que sean estadísticamente significativas. Sin embargo, llamó la atención que los niños que habían sido desnutridos y que una vez recuperados de la DCPG mostraran concentraciones plasmáticas discretamente más elevadas con ABC también discretamente más grandes, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. El  $t_{1/2}$  el y la  $K_{el}$  fueron semejantes tanto en la etapa de desnutrición grave como durante la recuperación nutricional. Por lo tanto nuestras observaciones señalan que en niños mexicanos con DCPG la actividad de la enzima Cloranfenicol-UDP glucoronil transferasa, no se altera en forma importante para la desnutrición grave.

## **15.7 Excreción Renal de Fármacos y Desnutrición.**

### **15.7.1 GENTAMICINA.**

El sulfato de gentamicina, es un antibiótico bactericida del grupo de los aminoglucósidos derivados de microspora purpúrea, activo contra un número de bacterias gram<sup>+</sup> y gram<sup>-</sup>. Clínicamente, sin embargo, es usado principalmente contra Pseudomonas, Proteus y el grupo Klebsiella Enterobacter.

La introducción de gentamicina dentro de la práctica médica ha contribuido significativamente en la lucha contra infecciones graves.

La principal si no la exclusiva vía de eliminación de la gentamicina es a través de los riñones por filtración glomerular <sup>173,174</sup>. Sin embargo, es conocido en estudios previos <sup>175</sup> que el primer día de la terapia, el 40% de la dosis administrada es excretada en la orina, mientras que los días subsecuentes el 85% o más son excretadas, lo cual sugiere una acumulación inicial o dilución de equilibrio dentro del cuerpo que es relativamente independiente de la función renal. Otros estudios también indicaron que aproximadamente el 30% de gentamicina en el plasma está unido a proteína.

La gentamicina no se absorbe cuando se administra oralmente, sin embargo, se absorbe fácilmente cuando se administra intramuscularmente. Se elimina de la misma manera que las penicilinas, excepto que la gentamicina tiene una insignificante unión con las proteínas <sup>176</sup>. La vida media de eliminación fue más prolongada en niños con kwashiorkor durante su admisión al hospital ( $229.0 \pm 94.8$  minutos) que durante su recuperación nutricional. La depuración se incrementó desde  $13.6 \pm 6.0$  ml/min a  $28.7 \pm 21.3$  ml/min. Estas alteraciones se acompañaron por una disminución de la vida media del paraminohipurato, y un incremento en el aparente volumen de distribución, desde  $3.9 \pm 0.46$  L a  $5.53 \pm 11.0$  L. Por otra parte, la farmacocinética de la gentamicina intravenosa en niños (de 4-10 meses de edad) con marasmo no revelaron alguna diferencia en la distribución y/o en la eliminación del fármaco (comunicación personal, M.E. Bravo, A. Arancibia, S. Jarpa, P.M. Carpentur, and A. N. John). Las implicaciones

de estas observaciones sobre la eficacia terapéutica, o sobre la toxicidad como es el caso tanto de la nefro o la ototoxicidad, requieren de estudios adicionales con dosis múltiples. Actualmente no es posible establecer recomendaciones definitivas para la dosis o intervalos de dosis para niños con DCPG. Sin embargo, otra variable importante es la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas. Tres antibióticos de amplio uso mostraron cambios importantes en su unión con las proteínas plasmáticas, así que, más del 10 al 15% del fármaco queda disponible en forma libre <sup>176</sup>. Por otra parte tanto la penicilina como la gentamicina no mostraron cambios significativos. A diferencia del estudio previo, nuestros resultados no apoyan la existencia de diferencias farmacocinéticas entre los niños con desnutrición grave y durante su recuperación nutricional. Así, tanto la distribución como la eliminación mostraron semejanzas en dos etapas del estudio, lo cual descarta la posibilidad de daño de ésta vía de eliminación renal.

Aunque la insuficiencia cardiaca es relativamente rara, hay evidencias que señalan que el sistema cardiovascular está afectado en la desnutrición grave. Han sido reportados bradicardia, presión sanguínea baja y cianosis <sup>177</sup>. Smythe et al <sup>178</sup> and Alleyne <sup>179</sup>, observaron que el corazón es pequeño y hay signos de insuficiencia circulatoria. Alleyne et al <sup>180</sup> han investigado el estado cardiaco con más detalle, demostrando que hay una reducción en el gasto cardiaco y un tiempo de circulación prolongado. Estos cambios pueden ser responsables indirectamente de la disminución del flujo plasmático renal, con la consecuente reducción en la filtración glomerular <sup>39</sup>. Estos cambios funcionales hacían sospechar alteraciones en la farmacocinética de medicamentos que se excretan

por vía renal, sin embargo, por los resultados obtenidos en la farmacocinética de la gentamicina, a pesar de la reducción en el flujo de sangre al riñon y de la filtración glomerular, al parecer no son suficientemente alterados por los efectos de la desnutrición grave para modificar la farmacocinética de medicamentos que se excretan por filtración glomerular.

Con la finalidad de asegurar las diferencias farmacocinéticas observadas con modelos compartimentales, se procedió a realizar el análisis con modelos no-compartimentales, persistiendo las diferencias mencionadas; lo cual asegura aún más los resultados obtenidos.

## **XVI. CONCLUSIONES.**

- 1.- La Desnutrición Calórico-Protéico Grave DCPG, altera la vía oxidativa correspondiente a las reacciones de Fase I, al reducir la capacidad de los sistemas enzimáticos participantes.
  - 1.1 La disminución de la depuración metabólica y la prolongación del tiempo de vida media de eliminación de la antipirina, en niños con DCPG, señalan una disminución en la capacidad funcional de los sistemas enzimáticos CYP1A2, CYP2C, y CYP3A, responsables de la biotransformación de la antipirina
  - 1.2 La disminución de la depuración metabólica y la prolongación del tiempo de vida media de eliminación del metronidazol en niños con DCPG, señalan una disminución en la capacidad funcional de los sistemas enzimáticos CYP1A1 y/o CYP1A2, responsables de la biotransformación del metronidazol.
- 2.- Los mecanismos de conjugación hepática dependientes de las reacciones de Fase II, en los cuales participa la enzima glucoronil transferasa, no se alteran por efecto de la DCPG, en virtud que la farmacocinética del cloranfenicol no fué diferente en los mismos pacientes durante la desnutrición grave y durante su recuperación nutricional.
- 3.- La excreción renal de fármacos en la cual participan mecanismos de filtración glomerular, no se alteran por efecto de la DCPG, en virtud de que la farmacocinética de la gentamicina no fué diferente en niños con DCPG en la etapa aguda y durante su recuperación nutricional.
- 4.- Los resultados anteriores se confirmaron, empleando modelos compartimentales y no compartimentales.

- 5.- La disminución de la capacidad oxidativa en la biotransformación de fármacos en pacientes que cursan con DCPG, obliga a reducir la dosis y/o a ampliar los intervalos de administración de aquellos fármacos que se eliminan por esta vía, con el fin de mejorar su eficacia y seguridad.
- 6.- En virtud de la variabilidad interindividual en la farmacocinética de los medicamentos estudiados, es recomendable individualizar los regímenes terapéuticos, si se pretende optimizar su manejo terapéutico en pacientes pediátricos que cursan con desnutrición grave.

## XVII. REFERENCIAS.

1. Bengoa JM. The problem of malnutrition. W.H.O. Chronicle, 1974; 28: 3.
2. Behar M, Ascobi A, Scrimshaw NS. An investigation into the causes of death in Children in our rural communities in Guatemala. Bull W.H.O. 1958; 19: 1093.
3. Cravioto J. Consideraciones epidemiológicas y bases para la formulación de un programa de prevención de la desnutrición. Bol Méd Hosp Infant (Méx) 1985; 19: 1093.
4. Cravioto J, De Licardie ER. Nutrition and behavior and learning. Word Rev Nutr Diet 1973; 16: 80.
5. 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. México: CONACYT, 1976.
6. Grune, L S (ed). "Malnutrition, Behavior and Social Organization." Acad Press Inc 1977.
7. Cravioto J. Nutrition in Early Childhood and Some of its Consequences for the Individual and the Community. J of Can Diet Assoc 1975; 26: 254.
8. Jolliffe N, Tisdall F F, y Cannon P R. Clinical Nutrition. Paul B Hoeber Inc., N. York, 1950.
9. Kumate J. Metabolismo energético. En: "Seminario de alimentación normal en el niño". Ed Hosp Infant (Méx) 1961.
10. Ramos Galván R. Requerimientos de nutrientes, su significado en pediatría. En: "Seminario de alimentación normal en el niño". Ed Hosp Infant (Méx) 1961.

11. Ramos Galván R y Cravioto J. Nutriología Pediátrica. Bol Méd Hosp Infant (Méx.) 1961; 18: 406.
12. Ramos Galván R. La dinámica de la desnutrición. IV. Concepto patogénico. Bol Méd Hosp Infant (Méx.) 1964; 21: 41.
13. Escudero P. Las leyes de la alimentación. Trab. y Pub. del I.N.N. Bs. As. Arg. 1938.
14. Ramos Galván R, Pérez Ortiz B, y López Montaña E. Neutropenia nutricional. Un problema clínico por investigar. Bol Méd Hosp Infant (Méx.) 1964; 21: 73.
15. Ramos Galván R. Concepto de desnutrición. Su importancia y significado en el ejercicio de la pediatría. Rev Mex Ped 1962; 31: 25.
16. Ramos Galván R y Alba García B A. Proteínas séricas y sus fracciones en el desnutrido de tercer grado (Estudio en 1700 casos). Bol Méd Hosp Infant (Méx) 1964; 21: 263.
17. Arroyave G. Biochemical characteristics of malnourished infants and children. Proc West Hemisph Nutr Cong AMA, Chicago, Ill., 1966.
18. Ramos Galván R, Pérez Navarrete J L y Cravioto J. Algunos aspectos de crecimiento y desarrollo en el niño mexicano. Bol. Méd Hosp Infant (Méx.) 1960; 17: 455.
19. Ramos Galván R. Desnutrición y crecimiento físico. Bol Méd Hosp Infant (Méx.) 1964; 21 (Supl, 1): 11.
20. Ramos Galván R. Crecimiento en la desnutrición. Gac Méd Méx 1967; 97: 1527.
21. Selye H. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Acta Inc Méd Pub Montreal, Canadá, 1950.

22. Aguilar Pico R. Estudios sobre las avitaminosis y las perturbaciones del crecimiento en los niños hipoalimentados. *Gac Méd Méx* 1944; 75: 26.
23. Aguilar Pico R y Ajtemberg E. La hipoalimentación y sus consecuencias. *Mem Seg Cong Méx Péd (Méx.)* 1947.
24. Wittmann W, Moodie A D, Hansen J D L y Brocks J F. Studies on protein-calorie malnutrition and infection. En: *Nutrition and Infection*. Ciba Found Study Group No. 31 J & A Churchill Ltd Londres 1967.
25. Puyet J H, Downs E F y Budeir R. Nutritional and growth characteristics of arab refugee children in Lebanon. *Am J Clin Nutr* 1963; 13: 147.
26. Ramos Galván R, Mariscal A C y Viniegra C A. Antropometría en preescolares. I. Introducción. *Bol Méd Hosp Infant (Méx.)* 1966; 23: 33.
27. Ramos Galván R. Homeorrhexis as a phenomenon of adaptation to calorie protein deficiency. Protein Advisory Group. WHO/FAO/UNICEF. Ginebra 1966.
28. Ramos Galván R, Pérez Ortiz B, Mariscal A C y Viniegra C A. Homeorrosis. *Bol Méd Hosp Infant (Méx.)* 1967; 24: 5.
29. Pérez Ortiz B, Morales S M y Flores Rico E. Proteínas sanguíneas en preescolares desnutridos que alcanzaron homeorrosis. (Para ser publicado).
30. Pérez Ortiz B y Flores Rico E. Niveles de fosfatasa alcalina en preescolares desnutridos que lograron homeorrosis. (Para ser publicado).
31. Waterlow J C. The assessment of marginal protein malnutrition. *Proc of Nut Soc* 1963; 22: 66.
32. Ramos Galván R y Cravioto J. Desnutrición, concepto y ensayo de sistematización. *Bol Méd Hosp Infant (Méx.)* 1958; 15: 763.

33. Spies T D. Rehabilitation through better nutrition. W B Saunders Co. Pha., 1947.
34. Gómez F. Desnutrición. Bol Méd Hosp Infantil (Méx) 1946; 3: 543.
35. Kerpel-Fronius E. The pathophysiology of infantile malnutrition. Budapest: Akademiai Kiadó; 1983.
36. Cravioto J. Appraisal of the effect of nutrition on biochemical maturation. Am J Clin Nutr 1962; 11: 484.
37. Whitehead RG and Alleyne GAO. Pathophysiological factors of importance in protein-calorie malnutrition. Br Med Bull 1972; 28: 72.
38. Alleyne GAO. Cardiac Function in Severely Malnourished Jamaican Children. Clinical Science 1966; 30: 553.
39. Alleyne GAO. The effect of severe PCM on the renal function of Jamaican Children Pediatrics 1967; 39: 400.
40. Gómez F, Ramos-Galván R, Cravioto J y Col. Intracellular composition and homeostatic mechanism in severe chronic infantile malnutrition. I. General considerations. Pediatrics 1957; 20: 101.
41. Frenk S, Metcalf J, Gómez F y Col. Intracellular composition and homeostatic mechanism in severe infantile malnutrition II. Tissue composition. Pediatrics 1957; 20: 105.
42. Metcalf J, Frenk S, Gordillo G y col. Intracellular composition and homeostatic mechanism in severe infantile malnutrition. IV Development and repair of the biochemical lesion. Pediatrics 1957; 20: 317.
43. Kumate J. Observaciones Inmunológicas en niños con desnutrición avanzada. Gac Méd (Méx) 1976; 1563.

44. Chandra RK, Scrimshaw NS. Immunocompetence in nutritional assessment. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2694.
45. WHO Scientific Group: Cell-mediated immunity and resistance of infection. *Tech Rep Ser Wld Hlth Org* 1973; No. 519.
46. Gómez F, Ramos Galván R, Cravioto J y Frenk S. Malnutrition and kwashiorkor. *Acta Pediátrica (Uppsala)* 1954; 43: 336.
47. Gómez F, Ramos Galván R, Cravioto J y Frenk S. Malnutrition in infancy and childhood, with special reference to kwashiorkor. *Advances in Pediatrics* 1955; 7: 131.
48. Ramos Galván R y Cravioto J. Desnutrición en el niño. Concepto y ensayo de sistematización. *Bol Méd Hosp Infant (Méx.)* 1958; 15: 763.
49. Ramos Galván R. Desnutrición en el niño. *Bol Clin Asoc Méd Hosp Infant (Méx.)* 1961; 1: (2).
50. Halliday D. Chemical composition of the whole body and individual tissues of two Jamaican children whose death resulted primarily from malnutrition. *Clin Sci* 1967; 33: 365.
51. Garrow J S y Fletcher K. The total weight of mineral in the human infant. *Brit J Nutr* 1964; 18: 409.
52. Garrow J S, Smith R y Ward E E. Electrolyte metabolism in severe infantile malnutrition. Pergamon Press, Londres 1968.
53. Kerpel-Fronius E y Kovach S. The volume of extracellular body fluids in malnutrition. *Pediatrics* 1948; 2: 21.
54. Smith R. Total body water in malnourished infants. *Clin Sci* 1960; 19: 275.
55. Brinkman S L, Bowie M D, Friis-Hansen B y Hansen J D L. Body water in kwashiorkor during and after edema. *Pediatrics* 1965; 36: 94.

56. Garrow J S, Fletcher K y Halliday D. Body composition in severe infantile malnutrition. *J Clin Invest* 1965; 44: 417.
57. Waterlow J C and Mendes C B. Composition of muscle in malnourished human infants. *Nature* 1957; 180: 1361.
58. Henschel A, Longstreet T H, Keys A, Sturgen A M. Blood and plasma changes in semistarvation and rehabilitation. *Fed Proc* 1947; 6: 129.
59. Beathie J, Hebert H P y Bell D J. Famine aedema. *Brit J of Nutr* 1948; 2: 247.
60. Gollan F. Blood and extracellular fluid in chronic malnutrition in infancy. *J Clin Invest* 1948; 27: 352.
61. Gitlin D, Cravioto J, Frenk S, López Montaña E, Ramos Galván R, Gómez F, y Janeway C E. Albumin metabolism in children with protein malnutrition. *J Clin Inv* 1958; 37: 682.
62. Frenk S, Metcoff J. Gómez F, Ramos Galván R, Cravioto J y Antonowicz I: Intracellular composition and homeostatic mechanism in chronic severe infantile malnutrition. II Tissues composition. *Pediatrics* 1957; 20: 105.
63. Frenk S. Algunas particularidades del metabolismo de agua y sales en preescolares con desnutrición grave. *Bol Méd Hosp Infant (Méx.)* 1958; 15: 789.
64. Cokingtin L, Hanna F M, y Jackson R L. Changes in body composition of malnourished infants during repletion. *Ann N. York Ac Scs.* 1963; 110: 849.
65. Alleyne G A O. Plasma and blood volumes in severely malnourished Jamaican children. *Arch Dis Child* 1966; 41: 313.
66. González Chirinos P y Ramos Galván R. El patrón electrolítico en niños con desnutrición de tercer grado. *Bol Méd Hosp Infant (Méx.)* 1964; 21: 89.

67. Ward E E. Some biochemical disturbances occurring in infantile gastroenteritis in Jamaica. M D Thesis. Univ London, 1964.
68. Soto A R, Gordillo P G, Uribe F y Meunier G. Relación de la osmolaridad sérica con el estado nutricional del niño. Bol Méd Hosp Infant (Méx.) 1958; 15: 3.
69. Gómez F, Ramos Galván R, Bienvenú B y Cravioto J. Las seroproteínas y sus fracciones en el preescolar clínicamente sano y en el desnutrido. Bol Méd Hosp Infant (Méx.) 1950; 7: 497.
70. Cravioto J. Algunos aspectos del metabolismo proteico en niños crónicamente desnutridos. Bol Méd Hosp Infant (Méx.) 1958; 15: 823.
71. Ramos Galván R y Alba García B. Proteinas séricas y sus fracciones en el niño desnutrido de tercer grado. Bol Méd Infant (Méx) 1964; 21: 263.
72. Smith R. Hyponatremia in infantile malnutrition. Lancet 1963; 1: 771.
73. Talbot N, Richie R y Crawford J. Metabolic homeostasis. Harvard. Univ Press. Cambridge, Mass., 1959.
74. Montgomery R D. Magnesium metabolism in infantile protein malnutrition. Lancet 1960; 2: 74.
75. Hanna S, Harrison M, McIntyre I y Fraser R. The syndrome of magnesium deficiency in man. Lancet 1960; 2: 172.
76. Standstead H H, Prasad A S, Schulert A R, Farid J, Miale A, Bassily S y Darby W J. Human zinc deficiency. Endocrine manifestations and response to treatment. Amer J Clin Nutr 1967; 20: 422.
77. Eminians J, Reinhold J G, Kfoury G A, Amirhakini G M, Sharif H y Zial M. Zinc nutrition of children in fars province of Iran. Am J Clin Nutr 1967; 20: 734.

78. López Montaña E. Retención de electrolitos intra y extracelulares en niños diarreicos con desnutrición de tercer grado. Tesis recepciona. U. N. A. M. (Méx.) 1954.
79. Gitlin D, Lanvry B y Whipple A. The localization of homologous plasma protein in the tissues of young human beings as demonstrated by fluorescent antibodies. *J E Med* 1953; 97: 163.
80. Gitlin D. y Janeway C A. The dynamic equilibrium between circulating and extravascular plasma protein. *Science* 1953; 118: 301.
81. Ramos Galván R. La desnutrición infantil en México. Sus aspectos estadísticos, clínicos, dietéticos y sociales. *Bol Méd Hosp Infant (Méx.)* 1948; 5: 541.
82. Mariscal A C. La dinámica de la desnutrición. Valoración de los factores que determinan el estado de nutrición en México. *Bol Méd Hosp Infant (Méx.)* 1964; 21: 27.
83. Chávez A. La magnitud del problema nutricional en México. En: Diagnóstico y tratamiento de la desnutrición a nivel individual y colectivo. *Asoc Méd Hosp Infant (Méx.)* 1968.
84. Cohen S y Hansen J D L. Metabolism of albumin and gamma-globulin in kwashiorkor. *Clin Sc* 1962; 23: 351.
85. Ramos Galván R, Cravioto J, Frenk S y Vázquez J. Algunos aspectos en la patogenia del edema nutricional. *Bol Méd Hosp Infant (Méx.)* 1956; 13: 431.
86. Tamayo de Malo L. Contribución al estudio de la etiología del edema nutricional. Tesis recep. U. N. A. M. 1954.
87. Dean R F A. Production and control of oedema. In: Mild-moderate forms of protein-calorie malnutrition. *Swedish Nut Found Uppsala* 1963.

88. Schimke R T. Differential effects of fasting and protein-free diets on levels of urea cycle enzymes in rat liver. *J Biol Chem* 1962; 237: 1921.
89. Mcfarlane I G and C Von Holt. Metabolism of leucine in protein-calorie deficient rats. *Biochem J* 1969; 111: 565.
90. Kato R, Oshima T and Tomisawa S. Toxicity and metabolism of drugs in relation to dietary protein. *Jap J Pharmacol* 1968; 18: 356.
91. Marshall W J and McLean A E M. The effects of oral phenobarbitone on hepatic microsomal cytochrome P-450 and demethylation activity in rats fed normal and low protein diets. *Biochem Pharmacol* 1969; 18: 153.
92. Luean E A. Effects of protein-calorie malnutrition on drug metabolism in rat liver microsomes. *J Nutr* 1973; 103: 811.
93. Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnutrition. *Clinical Pharmacokinetics* 1978; 3: 216.
94. Viteri F E and Schneider R E. Gastrointestinal alteration in PCM. *Médical Clinical of North America* 1974; 58: 1487.
95. Gordillo G, Soto R, Metcoff J, López-Montañaño E and García Antillón L. Intracellular composition and homeostatic mechanism in chronic severe infantile malnutrition III. Renal adjustments. *Pediatrics* 1957; 20: 303.
96. Paniagua R, Santos A D, Muñoz R, Luengas J and Frenk S. Renal function in protein-energy malnutrition. *Pediatr Res* 1980; 14: 1260.
97. Gómez F, Ramos Galván R, Cravioto J, Frenk S, Janeway and Gamble J L. Intracellular composition and homeostatic mechanism in severe infantile malnutrition II. Tissue Composition. *Pediatrics* 1957; 20: 105.

98. Rumack B H, Holtzman J and Chase H P. Hepatic Drug Metabolism and Protein Malnutrition. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1973; 186: 441.
99. Campbell T C and Hayes J R. Role of nutrition in the drug metabolizing enzyme system. *Pharmacological Reviews* 1974; 26: 171.
100. Crouthamel W G. New areas of research in: The effect of disease states on drug pharmacokinetics; Leslie Z. Bener (Ed). 1973; Washington American Pharmacological Association and Academy of Pharmaceutical Sciences. pp. 1-12.
101. Metha S. Nutrition and drug disposition. *Indian J Pediatr* 1986; 53: 163.
102. Brown R D and Manno J E. Estrip, a Basic Computer Program for Obtaining Initial Polixponential Parameter Estimates. *J Pharm Sci* 1978; 67: 1687.
103. Dixon W J, Brown M B. Derivate- Free Nonlinear Regression, in BMDP-79 (BioMedical Computer Program-P-Series). Ed. by University of California Press, 1979: 484-498.
104. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Application to Akike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1978; 6: 165.
105. Brodie B B J, Axelrod J, Soberman R, Levy B B. The estimation of antypirine in biological material. *J. Biol Chem* 1949; 179: 25.
106. Lanbeck K and Liström B. Determination of metronidazole and tinidazole in plasma and feces high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1979; 162: 117.
107. Koup J R, Brodasky B, Lau A, Beam T R Jr. HPLC Assay of chloramphenicol in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 439.

108. Gibaldi M y Perrier D. Farmacocinética. Editorial Reverte, S.A. Encarnación, 86, Barcelona, Impreso en España; Versión en Español 1982. pp. 1-97.
109. Ralston M L, Jennrich R I, Sampson P F, Uno FK. Fitting pharmacokinetics models with BMDPAR, BMDP Statistical Software Technical Report No. 58, Dept of Biomathematics, UCLA. 1979.
110. Brown R D, Manno J E. ESTRIP, a basic computer program for obtaining initial poliexponential parameter estimates. *J Pharm Sci* 1978; 67: 1687.
111. Gilman J T, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates: a quiet frontier. *Clinical Pharmacokinetics* 1992; 23: 1.
112. Kearns G L, Reed M D. Clinical pharmacokinetics in infants and children: a reappraisal. *Clinical Pharmacokinetics* 1989; 17 (suppl. 1): 29.
113. Morelli P L. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clinical Pharmacokinetics* 1989; 17 (suppl. 1): 13.
114. Castilla Serna L y Cravioto J. Análisis de covarianza para contraste de pendientes de regresión (modelo rectilíneo y curvilíneo) en: *Estadística Simplificada para la Investigación en Ciencias de la Salud*. Ed. trillas 1a. Edición pp. 358-77, México 1991.
115. Goldberg D M, Brown D. Advances in the application of biochemical tests to diseases of the liver and biliary tract: their role in diagnosis, and the elucidation of pathogenic mechanisms. *Clin Biochem* 1987; 20: 127.
116. Johnson P J. Role of the standard "Liver function tests" in current clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1989, 26: 463.
117. Howden C W, Birnic G G, Brodie M J. Drug metabolism in liver disease. *Pharmacol ther* 1989; 40: 439.

118. Vesell E S. The model drug approach in clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 239.
119. Branch R A. Drugs as indicators of hepatic function. *Hepatology* 1982; 2: 97.
120. Wilkinson G R, Shand D G. A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 377.
121. Winkler K, Bass L, Keiding S, et al. The physiologic basis for clearance measurements in hepatology. *Scan J Gastroent* 1979; 14: 439.
122. Wilkinson G R, Branch R A. Effects of hepatic disease on clinical pharmacokinetics, In: Benet L Z, Massoud N, Gambertoglio J G. editors. *Pharmacokinetic basis for drug treatment*. New York: Raven Press. 1984: 49.
123. Wilkinson G R. Clearance approaches in pharmacology. *Pharmacol Rev* 1987; 39: 1.
124. Bircher J. Quantitative assessment of deranged hepatic function: a missed opportunity? *Semin Liver Dis* 1983; 3: 275.
125. Guengerich F P. Separation and purification of multiple forms of microsomal cytochrome P-450. *J Biol Chem* 1977; 252: 3970.
126. Murray M, Reidy G F. Selectivity in the inhibition of mammalian cytochrome P450 by chemical agents. *Pharmacol Rev* 1990; 12: 85.
127. Levin W. Functional diversity of hepatic cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 824.
128. Fuhr U, Dochmer J, Battula N et al. Biotransformation of caffeine and theophylline in mammalian cell lines genetically engineered for expression of single cytochrome P450 isoforms. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 225.

129. Conney A H. Induction of microsomal cytochrome P450 enzymes: The first Bernard B. Brodie lecture at Pennsylvania State University. *Life Sci* 1986; 39: 2493.
130. Gonzalez F J. The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacol Rev* 1989; 40: 243.
131. Nebert D W, Nelson D R, Adesnik M, Coon M J, Estabrook R W et al. The P450 superfamily: updated listing of all genes and recommended nomenclature for the chromosomal loci. 1989; 8: 1.
132. Campbell T C, Hayes J R. Role of nutrition in the drug-metabolizing enzyme system. *Pharmacol Rev* 1974; 26: 171.
133. Fouts J R. Overview of the field: environmental factors affecting chemical or drug effects in animals. *Fed Proc* 1976; 35: 1162.
134. Yang C S, Yoo J S H. Dietary effects on drug metabolism by the mixed - function oxidase system. *Pharmacol Ther* 1988; 38: 53.
135. Walker C H. Species differences in microsomal monooxygenase activity and their relationship to biological half lives. *Drug Metab Rev* 1978; 7: 295.
136. Melander A, Lalika D, Mclean A. Influence of food on the pre-systemic metabolism of drugs. *Pharmacol Ther* 1988; 38: 253.
137. Roe D A. Diet, nutrition and drug reactions. In *Modern Nutrition in Health and Disease*. ed M.F. Shils V. R. Young. pp 630-45; Philadelphia Lea & Febiger. 7th ed.
138. Welling P G.: Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption a review. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5: 291-334.
139. Alvan G. Individual differences in the disposition of drugs metabolised in the body. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 155.

140. Liedholm H, Melander A. Concomitant food intake can increase the bioavailability of propranolol by transient inhibition of its presystemic primary conjugation. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 29.
141. Melander A, Danielson K, Schersten B, Wahlin E. Enhancement of the bioavailability of propranolol and metoprolol by food. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 108.
142. Scheline R. Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms. *Pharmacol Rev* 1973; 25: 451.
143. Kato R, Oshima T, Tomisawa S. Toxicity and metabolism of drugs in relation to dietary protein. *Jpn J Pharmacol* 1968; 18: 356.
144. Marshall W J, Mc Clean A E M. The effect of oral phenobarbitone on hepatic microsomal cytochrome P-450 and demethylation activity in rats fed normal and low protein diets. *Biochem Pharmacol*. 1968; 18: 153.
145. Rumack B H, Holtzman J, Chase H P. Hepatic drug metabolism and protein malnutrition. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 180: 141.
146. Boyd E M, Krijnen C J. Toxicity of captan and protein-deficient diet. *J Clin Pharmacol* 1968; 8: 225.
147. Boyd E M, Carsky E. Kwashiorkorigenic diet and diazinon toxicity. *Acta Pharmaco Toxicol*. 1969; 27: 284.
148. Vesell ES. The antipyrine test in clinical pharmacology: conceptions of misconceptions. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 275.
149. Stevenson I H. Factors influencing antipyrine elimination. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 261.
150. Cooney A H, Pantuck E J, Kuntzman R et al. Nutrition and chemical biotransformation in man. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 707.

151. Vestal R E, Norris A H, Tobin J D, Cohen B H, Shock N W, Andres R. Antipyrine metabolism in man: Influence of age, alcohol, caffeine and smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 425.
152. Brodie B B, Axelrod J. The fate of antipyrine in man. *J Biol Exp Ther* 1950; 98: 97.
153. Narang R K, Metha S, Mathur V S. Pharmacokinetic study of antipyrine in malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1979; 30: 1977.
154. Homeida M, Karrar Z A, Roberts C J C. Drug metabolism in malnourished children: A study with antipyrine. *Arch Dis Child* 1979; 54: 299.
155. Buchanan N, Eyberg C, Davis M D. Antipyrine pharmacokinetics and D-glutaric acid excretion in kwashiorkor. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2439.
156. Lares-Asseff I, Santiago-Porras P, Pérez-Ortiz B, y Cravioto M J. Farmacocinética de la antipirina en niños desnutridos de tercer grado durante la etapa aguda y en u recuperación. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45: 298.
157. Loft S, Poulsen H E, Sonne J and Dossing M. Metronidazole clearance: A one-sample method and influencing factors. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 420.
158. Loft S. Metronidazole and antipyrine as probes for the study of foreign compound metabolism. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66: 1.
159. Loft S, Borg B E, Nielsen A J and Poulsen H E. Metabolism of metronidazole and antipyrine in the rat: determination of clearance from one saliva sample. *Xenobiotica* (in press).
160. Loft S and Poulsen H E. Metabolism of metronidazole and antipyrine in isolated rat hepatocytes: influence of sex and enzyme induction and inhibition. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1125.

161. 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.
162. Loft S, Otton V S, Lennard M S, Tucker G T and Poulsen H E. Characterization of metronidazole metabolism by human liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*.
163. Hall P, Kaye C M, McIntosh N, Steele J. Intravenous metronidazole in the newborn. *Arch Dis Child* 1983; 58: 529.
164. Ross R, Höpner F, Marget W, et al. Pharmacokinetics of metronidazole in infants and children. In: Kaye C M, Parsons P L, eds. *European Metronidazole Symposium*. Dagenham, England: May and Baker Ltd., 1981: 23.
165. Ludwig E, Csiba A, Magyar T, Szöcs G, Graber H. Age-associated pharmacokinetic changes of metronidazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; 21: 87.
166. Farrell G, Baird-Lambert J, Cvejic M, Buchanan N. Disposition and metabolism of metronidazole in patients with liver failure. *Hepatology* 1984; 4: 722.
167. Lares-Asseff I, Cravioto J, Santiago P, Osuna A, Hernandez M. Cambios farmacocinéticos del metronidazol en niños graves con septicemia. *Rev Enferm Infecciosas Pediatr* 1990; 3: 43.
168. Ley H L, Smadel J E, Crocker T T. Administration of chloromycetin to normal human subjects. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948; 68: 9.

169. Glazko A J, Wolf L M, Dill W A, Bratton A C. Biochemical studies on chloramphenicol, II. Tissue distribution and excretion studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 96: 445.
170. Metha S, Nain C K, Kaisi H K, Jayaraman S, Mathur V S. Chloramphenicol metabolism in children with protein calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 977.
171. Eriksson M, Catz C, and Yaffe S J. Effect of weanling malnutrition on hepatic drug metabolism. *Biol Neonate* 1975; 27: 339.
172. Metha S, Nain C K, Sharma B, Mathur V S. Steady state of chloramphenicol in malnourished children. *Indian J Med Res* 1981; 73: 538.
173. Black J, Calesnick B, Williams D, Weinstein M J. Pharmacology of gentamicine. A new broadspectrum antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1964; 1963: 138.
174. Jao R L, Jackson G G. Gentamicin sulfate. New antibiotic against gram negative bacilli. *Laboratory Pharmacology and Clinical Evaluation. JAMA* 1964; 189: 817.
175. Jackson G G. Gentamicin. *Practitioner* 1967; 198: 855.
176. Buchanan N: Drug binding and protein energy malnutrition. *S Afr Med J* 1977; 52: 733.
177. Gopalan C, Venkatachalam PS, Someswara Rao K and Menon Ps. Studies on nutritional aedema-clinical, biochemical and pathological observations. *Indian J Med Sciences* 1952; 6: 277.
178. Smythe PM, Swanepoel A and Campbell AH. The heart in kwashiorkor. *Brit M J* 1962; 1: 67.

179. Alleyne GAO. Cardiac function in severely malnourished Jamaican children. Clin Sciences 1966; 30: 553.
180. Alleyne GAO. Plasma and blood volumes in severely malnourished Jamaican children. Arch Dis Child 1966; 41: 313.

**Tabla I. Ciertas características de los niños desnutridos en el momento de su admisión al estudio de la cinética de antipirina**

Paciente	Sexo	Edad (meses)	Peso Corporal en la admisión (Kg)	Promedio del Peso Teórico normal para la edad * (Kg)	Peso corporal como porcentaje del peso teórico promedio para la edad* (Kg)	Porcentaje del peso corporal actual para la talla (%)
F.R.G.	M	36	7,840	14,720	47	70
L.A.N.	F	38	7,930	15,050	47	67
S.R.V.	M	14	6,000	10,550	43	71
C.G.G.	F	118	12,000	31,770	62	58
G.S.J.	F	6	3,640	7,400	51	70
R.G.G.	M	13	5,650	10,320	45	66
L.F.M.	F	45	9,140	16,165	43	64
J.R.O.	M	44	5,200	15,715	47	54
V.M.U.	F	19	5,230	11,350	54	59
L.Y.J.	F	28	6,230	13,415	54	71

\* Estandares Mexicanos

**Tabla II**

**Cambios en la Proporción peso para la talla de los niños rehabilitados nutricionalmente en el día de su admisión al hospital y el día de su admisión al estudio de la cinética de la antipirina**

Paciente	Sexo	Edad (meses)	porcentaje del peso para la talla corporal	
			El día de su primer estudio	El día de su segundo estudio
F.R.G.	M	39	70	97
L.A.N.	F	40	67	91
S.R.V.	M	18	71	93
C.G.G.	F	121	58	91
G.S.J.	F	9	70	83
R.G.G.	M	48	66	88
L.F.M.	F	45	64	79
J.R.O.	M	20	54	96
V.M.U.	F	21	59	97
L.Y.J.	F	30	71	87

**Tabla III**      **Parámetros farmacocinéticos de la Antipirina en niños con desnutrición severa, empleando modelos compartimentales**

Paciente	$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2el}$ (h)	$ABC_{\infty}^{\infty}$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	$V_d$ (L/Kg)	$CL_T$ (ml/Kg/h)
F.R.G.	0,13	5,28	308,79	0,39	51,40
L.A.N.	0,06	11,44	530,42	0,49	29,90
S.R.V.	0,10	6,39	332,26	0,44	44,40
C.G.G.	0,09	7,44	402,26	0,42	38,50
G.S.J.	0,14	4,75	236,87	0,46	64,90
R.G.G.	0,13	5,08	240,23	0,48	63,60
L.F.M.	0,22	3,08	158,88	0,44	98,50
J.R.O.	0,15	4,99	247,77	0,41	62,70
V.M.U.	0,11	6,28	377,40	0,38	42,30
L.Y.J.	0,11	5,83	328,65	0,40	45,10
$\bar{X} =$	0,12	6,00	316,35	0,43	51,13
$S =$	0,04	2,25	104,88	0,03	19,44
$M_d =$	0,12	6,05	318,72	0,43	48,20
$V. \text{ min} =$	0,06	3,08	158,88	0,38	29,90
$V. \text{ max} =$	0,22	11,44	530,42	0,49	98,50
$g_1 =$	+0,97	+1,06	-1,10	0,00	0,00
$g_2 =$	+0,80	0,00	+1,11	0,00	0,00

**Tabla IV**      **Parámetros farmacocinéticos de la Antipirina en niños durante la recuperación nutricional, empleando modelos compartimentales**

Paciente	Kel (h <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2el</sub> (h)	ABC <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (μg/ml·h)	Vd (L/Kg)	CL <sub>T</sub> (ml/Kg/h)
F.R.G.	0,17	3,99	199,16	0,46	78,80
L.A.N.	0,30	2,24	139,76	0,37	111,30
S.R.V.	0,14	4,89	276,83	0,40	57,20
C.G.G.	0,16	4,18	207,14	0,46	74,60
G.S.J.	0,19	3,51	168,89	0,48	91,40
R.G.G.	0,30	2,30	109,73	0,48	145,80
L.F.M.	0,12	5,53	272,33	0,46	56,10
J.R.O.	0,23	2,92	150,33	0,45	104,10
V.M.U.	0,19	3,54	203,06	0,40	76,90
L.Y.J.	0,20	3,30	178,74	0,47	95,10
$\bar{X} =$	0,20	3,64	190,54	0,44	89,13
S =	0,06	1,05	53,72	0,03	26,96
Md =	0,19	3,42	188,95	0,46	85,10
V. min =	0,12	2,24	109,73	0,37	56,10
V. max =	0,30	5,53	276,83	0,48	145,80
g1 =	0,00	0,00	+0,98	0,00	+1,00
g2 =	0,00	0,00	+0,99	0,00	+1,00

**Tabla V. Contraste de las diferencias farmacocinéticas de la Antipirina en niños con desnutrición grave y durante su recuperación nutricional; empleando modelos compartimentales**

Parámetros Farmacocinéticos	Niños		Valor de p	Significancia
	con desnutrición grave n=10	recuperados de desnutrición n=10		
Kel (h-1)	0.12 (0.06 - 0.22)	0.19 (0.12 - 0.30)	0,02	S*
t <sub>1/2el</sub> (h)	6.05 (3.08-11.44)	3.42 (2.24 - 5.53)	0,05	S*
ABC (µg/ml·h)	318.72 (158.88 - 530.42)	188.95 (109.73 - 276.83)	0,01	S*
Vd (L/Kg)	0.42 (0.38 - 0.49)	0.46 (0.37 - 0.48)	0,47	NS*
CL <sub>T</sub> (ml/Kg/h)	48.2 (29.9 - 98.5)	85.1 (56.1 - 145.8)	0,05	S*

\* Prueba de Wilcoxon  
 S = Significativa  
 NS = No significativa

**Tabla VI**            **Parámetros farmacocinéticos de la Antipirina en niños con desnutrición severa, empleando modelos no compartimentales**

Paciente	Valor TRM (h)	t <sub>1/2el</sub> (h)	ABC <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (μg/ml·h)	Vd (L/Kg)	CL <sub>T</sub> (ml/Kg/h)
F.R.G.	6,24	5,33	323,58	0,39	51,20
L.A.N.	8,67	11,55	422,35	0,67	39,50
S.R.V.	6,83	6,93	332,85	0,50	49,20
C.G.G	7,40	7,70	307,22	0,62	55,80
G.S.J.	5,79	4,95	236,72	0,50	69,40
R.G.G.	6,10	5,33	252,59	0,51	66,10
L.F.M.	4,14	3,15	126,61	0,61	134,50
J.R.O.	6,72	4,62	263,44	0,42	62,90
V.M.U.	6,81	6,30	369,50	0,41	45,80
L.Y.J.	6,91	6,30	323,58	0,47	52,50
$\bar{X}$ =	6,56	6,21	295,84	0,51	62,65
S=	1,16	2,26	81,32	0,09	26,88
Md=	6,76	5,81	323,58	0,50	54,10
V. min=	4,14	3,15	126,61	0,39	39,50
V. max=	8,67	11,55	422,35	0,67	134,50
g1=	-3,66	-3,37	+1,50	-1,00	+1,00
g2=	-10,00	-1,00	+1,25	+1,00	+1,00

**Tabla VII**                      **Parámetros farmacocinéticos de la Antipirina en niños durante la recuperación nutricional, empleando modelos no compartimentales**

Paciente	Valor TRM (h)	$t_{1/2el}$ (h)	$ABC_{\infty}^{\infty}$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	Vd (L/Kg)	$CL_T$ (ml/Kg/h)
F.R.G.	4,17	4,07	185,73	0,53	90,70
L.A.N.	3,24	2,31	151,52	0,36	109,50
S.R.V.	5,98	4,95	292,17	0,41	56,80
C.G.G.	4,01	4,33	192,50	0,54	87,60
G.S.J.	4,66	3,64	177,61	0,50	94,30
R.G.G.	4,21	2,31	119,97	0,46	139,50
L.F.M.	4,55	5,77	232,01	0,60	72,80
J.R.O.	3,78	3,01	139,26	0,53	121,70
V.M.U.	4,40	3,64	207,48	0,42	80,70
L.Y.J.	5,55	3,46	181,14	0,51	102,90
$\bar{X} =$	4,45	3,74	187,93	0,48	95,65
S =	0,80	1,09	49,08	0,07	24,01
Md =	4,30	3,64	189,11	0,50	92,50
V. min =	3,24	2,31	119,97	0,36	56,80
V. max =	5,98	5,77	292,17	0,60	139,50

**Tabla VIII. Contraste de las diferencias farmacocinéticas de la Antipirina en niños con desnutrición grave y durante su recuperación nutricional; empleando modelos no compartimentales**

Parámetros Farmacocinéticos	Niños		Valor de p	Significancia
	con desnutrición grave n=10	recuperados de desnutrición n=10		
Valor TRM (h)	6.76 (4.14 - 8.67)	4.30 (3.24 - 5.98)	0,002	S*
t <sub>1/2el</sub> (h)	5.81 (3.15 - 11.55)	3.64 (2.31 - 5.77)	0,05	S*
ABC (µg/ml·h)	323.58 (126.61-422.35)	189.11 (119.97 - 292.17)	0,006	S*
Vd (L/Kg)	0.50 (0.39 - 0.67)	0.50 (0.36 - 0.60)	0,43	NS*
CL <sub>T</sub> (ml/Kg/h)	54.1 (39.5 - 134.5)	92.5 (56.8 - 139.5)	0,003	S*

\* Prueba de Wilcoxon  
 S = Significativa  
 NS = No significativa

**Tabla IX.**

**Ciertas características biológicas de los niños desnutridos en el momento de su admisión al estudio de la cinética del metronidazol**

<b>Paciente</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad (meses)</b>	<b>Peso Corporal en la admisión (Kg)</b>	<b>Promedio del Peso Teórico normal para la edad * (Kg)</b>	<b>Peso corporal como porcentaje del peso teórico promedio para la edad* (Kg)</b>	<b>Porcentaje del peso corporal actual para la talla (%)</b>
V.H.P.	M	4	3,950	6,725	41	60
E.G.J	F	20	5,800	11,550	49	50
S.S.H.	F	43	9,340	15,595	40	60
M.R.G.	F	28	7,115	12,900	44	55
J.I.E	M	28	6,400	13,165	51	49
J.H.O	M	6	4,700	7,800	40	60
O.G.G.	M	24	7,940	12,625	40	63
M.M.A.	F	8	4,300	8,275	48	52
G.V.B	F	4	3,600	6,255	41	57
I.G.A.	F	18	6,650	11,100	40	59

\* Estandares Mexicanos

**Tabla X. Cambios de la proporción peso para la talla de niños rehabilitados nutricionalmente en el día de su admisión al hospital y el día de su admisión al estudio de la cinética de metronidazol**

Paciente	Sexo	Edad (meses)	porcentaje del peso para la talla corporal	
			El día de su admisión al hospital	El día de su admisión al estudio
A.R.R.	M	17	59	99
G.D.L.	F	3	40	99
J.G.L.	F	9	57	97
E.R.S.	F	6	52	100
F.M.A.	M	5	43	96
P.G.A.	M	13	40	97
L.C.O.	F	12	56	98
I.F.S.	M	25	47	98
R.Z.M.	F	18	46	98
R.G.M.	M	9	45	97

\* Estandares Mexicanos

**TABLA XI**

**Cinética del metronidazol después de la administración de una dosis única en los niños con desnutrición grave**

PACIENTE	Tlag (h)	Kab (h <sup>-1</sup> )	t <sup>1/2</sup> ab (h)	Kel (h <sup>-1</sup> )	t <sup>1/2</sup> el (h)	Varea (L/Kg)	CL <sub>T</sub> (L/Kg/h)	ABC <sub>0</sub> (µg/ml·h)	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)
V.H.P.	0,39	1,3162	0,52	0,0634	10,93	1,369	0,086	251,96	13,70	2.82*
E.G.J	0,17	0,6214	1,11	0,0855	8,10	2,550	0,140	109,93	6,80	3.87*
S.S.H	0,34	2,6420	0,26	0,0530	13,02	3,170	0,168	189,41	9,30	1.84*
M.R.G.	1,11	0,1423	4,87	0,1415	4,89	0,665	0,096	451,97	23,50	8.15*
J.I.E.	0,07	0,4135	1,67	0,0884	7,83	2,185	0,192	206,89	12,00	4.81*
J.H.O.	—	1,5460	0,44	0,1180	5,84	0,602	0,071	112,03	10,70	1.79*
O.G.G.	0,17	1,0090	0,62	0,0538	12,86	0,895	0,048	139,85	8,40	2.71**
M.M.A.	0,20	1,0300	0,67	0,0723	9,58	0,819	0,058	135,05	7,90	2.98*
G.V.B.	0,23	0,4016	1,72	0,0324	21,33	1,039	0,033	175,85	4,50	4.00**
I.G.A.	0,30	0,7540	0,92	0,0300	22,94	1,711	0,051	143,65	8,00	1.50**
<b>X =</b>	0,33	0,9876	1,28	0,0730	11,73	1,500	0,094	191,65	10,40	3,44
<b>S =</b>	0,30	0,7253	1,35	0,0350	6,10	0,879	0,054	101,70	5,20	1,96
<b>Md =</b>	0,21	0,8810	0,79	0,0678	10,21	1,204	0,077	153,70	9,90	2,90
<b>V. min =</b>	0,07	0,1420	0,26	0,0300	4,89	0,602	0,033	109,90	4,50	1,50
<b>V. max =</b>	1,11	2,6420	4,87	0,1450	22,94	3,170	0,1920	451,90	23,50	8,10

\* Datos ajustados a un modelo abierto de un compartimiento

\*\* Datos ajustados a un modelo abierto de dos compartimientos

TABLA XII

**Cinética del metronidazol después de la administración de una dosis única oral en niños rehabilitados de desnutrición grave**

PACIENTE	Tlag (h)	Kab (h <sup>-1</sup> )	t <sup>1/2</sup> ab (h)	Ke (h <sup>-1</sup> )	t <sup>1/2</sup> el (h)	Varea (L/Kg)	CL <sub>T</sub> (L/Kg/h)	ABC <sub>0</sub> (µg/ml·h)	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)
A.R.R.	0,49	1,2389	0,55	0,1388	4,99	1,780	0,247	96,88	10,20	2.47*
G.D.L.	0,47	0,3529	1,96	0,1601	4,32	1,081	0,173	134,26	11,15	4.57*
J.G.L.	0,91	0,5550	1,24	0,2640	2,61	0,828	0,218	107,19	14,47	3.45*
E.R.S.	0,91	0,3730	1,86	0,1078	6,42	1,493	0,159	149,24	9,71	5.60*
F.M.A.	0,26	0,1720	4,01	0,1330	5,19	0,791	0,105	227,05	12,61	6.82*
P.G.D.	0,06	1,5940	0,43	0,0790	8,75	3,416	0,269	94,01	6,36	2.02*
L.C.O.	0,47	0,4820	1,43	0,1540	4,49	0,807	0,124	186,51	16,80	3.95*
I.F.S.	0,25	0,3506	1,97	0,0832	8,32	1,590	0,132	174,23	9,26	6.16*
R.Z.M.	0,15	0,1578	4,39	0,1578	4,37	0,962	0,152	151,35	8,80	6.48*
R.G.H.	0,20	0,7610	0,91	0,0930	7,42	3,232	0,300	79,73	5,55	3.35*
<b>X =</b>	0,41	0,6030	1,87	0,1370	5,68	1,598	0,187	140,04	10,49	4,48
<b>S =</b>	0,29	0,4700	1,34	0,0540	1,97	0,975	0,066	46,95	3,44	1,70
<b>Md =</b>	0,36	0,4270	1,65	0,1359	5,09	1,287	0,166	141,70	9,30	4,20
<b>V. min =</b>	0,06	0,1570	0,43	0,0790	2,61	0,791	0,105	79,70	5,50	2,00
<b>V. max =</b>	0,91	1,5940	4,39	0,2640	8,75	3,416	0,300	227,00	16,80	6,80

\* Datos ajustados a un modelo abierto de un compartimento

**TABLA XIII**

**Contraste de las diferencias farmacocinéticas del metronidazol en niños con desnutrición grave y durante su recuperación nutricional; empleando modelos compartimentales.**

Parámetros Farmacocinéticos	Niños				Valor de p *
	con desnutrición grave n=10		recuperados de desnutrición n=10		
Kab (h <sup>-1</sup> )	0,8810	(0.142-2.642)	0,4270	(0.157-1.594)	> 0.05 ns
t <sub>1/2</sub> ab(h)	0,7900	(0.260-4.870)	1,6500	(0.430-4.390)	> 0.05 ns
Kel(h <sup>-1</sup> )	0,0678	(0.030-0.145)	0,1359	(0.079-0.264)	< 0.01 s
t <sub>1/2</sub> el (h)	10,2100	(4.890-22.94)	5,0900	(2.610-8.750)	< 0.01 s
Varea (L/Kg)	1,2040	(0.602-3.170)	1,2870	(0.791-3.416)	> 0.05 ns
CL <sub>T</sub> (L/Kg/h)	0,0770	(0.033-0.192)	0,1660	(0.105-0.300)	< 0.01 s
ABC <sub>0</sub> (µg/ml·h)	153,7000	(109.9-451.9)	141,7000	(79.70-227.0)	> 0.05 ns
Cmax (µg/ml)	9,9000	(4.500-23.50)	9,3000	(5.500-16.80)	> 0.05 ns
Tmax (h)	2,9000	(1.500-8.100)	4,2000	(2.000-6.800)	> 0.05 ns
Tlag (h)	0,2100	(0.070-1.110)	0,3600	(0.060-0.910)	> 0.05 ns

- \* Valor de p para diferencia significativa
- s diferencia significativa (prueba U-de Mann-Whitney)
- ns diferencia no significativa (prueba U-de Mann-Whitney)

**Tabla XIV. Parámetros farmacocinéticos del Metronidazol en niños con desnutrición grave, empleando modelos no compartimentales**

Paciente	Valor TRM (h)	t <sub>1/2el</sub> (h)	ABC <sub>∞</sub> (μg/ml·h)	Vd (L/Kg)	CL <sub>T</sub> (L/Kg/h)
V.H.P.	9,70	11,50	203,90	1,87	0,11
E.G.J.	9,40	8,60	97,10	3,22	0,25
S.S.H.	9,60	13,80	145,60	4,68	0,23
M.R.G.	11,00	4,90	386,60	0,59	0,08
J.I.E.	9,50	8,60	184,70	2,81	0,22
J.H.O.	8,00	6,30	101,30	0,74	0,08
O.G.G.	8,90	9,90	114,90	1,26	0,08
M.M.A.	9,20	9,90	116,30	1,02	0,07
G.V.B.	8,60	5,80	126,50	1,61	0,19
I.G.A.	8,70	5,80	88,30	2,94	0,35
$\bar{X} =$	9,30	8,50	156,50	2,07	0,16
S =	0,80	2,80	89,20	1,30	0,09
Md =	9,30	8,60	121,40	1,74	0,15
V. min =	8,00	4,90	88,30	0,59	0,07
V. max =	11,00	13,80	386,60	4,68	0,35

**Tabla XV. Parámetros farmacocinéticos del Metronidazol en niños con recuperación nutricional, empleando modelos no compartimentales**

Paciente	Valor TRM (h)	t <sub>1/2el</sub> (h)	ABC <sub>0</sub> <sup>∞</sup> (µg/ml·h)	Vd (L/Kg)	CL <sub>T</sub> (L/Kg/h)
A.R.R.	7,40	5,30	97,10	1,97	0,25
G.D.L.	8,30	4,30	134,30	1,10	0,17
J.G.L.	6,50	2,60	116,60	0,78	0,20
E.R.S.	9,60	6,90	140,70	1,76	0,17
F.M.A.	10,20	5,30	203,80	0,93	0,11
P.G.D.	8,90	9,90	86,80	4,41	0,30
L.C.O.	8,10	4,60	187,30	0,84	0,12
I.F.S.	10,50	8,60	147,60	2,03	0,16
R.Z.M.	9,90	4,60	139,80	1,12	0,16
R.G.H.	8,70	7,70	73,80	3,76	0,33
$\bar{X}$ =	8,80	6,00	132,80	1,87	0,19
S=	1,30	2,20	41,50	1,26	0,07
Md=	8,50	5,30	137,00	1,44	0,17
V. min=	6,50	2,60	73,80	0,78	0,11
V. max=	10,50	9,90	203,80	4,41	0,33

**TABLA XVI**

**Contraste de las diferencias farmacocinéticas del metronidazol en niños con desnutrición grave y durante su recuperación nutricional; empleando modelos no compartimentales.**

Parámetros Farmacocinéticos	Niños				Significancia
	con desnutrición grave n=10		recuperados de desnutrición n=10		
TRM (h)	9,30	(8.00-11.0)	8,50	(6.500-10.5)	> 0.05 ns
t <sub>1/2el</sub> (h)	8,60	(4.90-13.8)	5,30	(2.60-9.90)	< 0.01 s
ABC <sub>0</sub> (µg/ml·h)	121,40	(88.3-386.6)	137,00	(73.8-203.8)	> 0.05 ns
Vd (L/Kg)	1,74	(0.59-4.68)	1,44	(0.78-4.41)	> 0.05 ns
CL <sub>T</sub> (L/Kg/h)	0,15	(0.07-0.35)	0,17	(0.11-0.33)	> 0.05 ns

\* Prueba U- de Mann-Whitney

s diferencia significativa estadísticamente

ns diferencia no significativa estadísticamente

**Tabla XVII.**

**Ciertas características de los niños desnutridos en el momento de su admisión al estudio de la cinética del Cloranfenicol.**

<b>Paciente</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad (meses)</b>	<b>Peso Corporal en la admisión (Kg)</b>	<b>Promedio del Peso Teórico normal para la edad * (Kg)</b>	<b>Peso corporal como porcentaje del peso teórico promedio para la edad* (Kg)</b>	<b>Porcentaje del peso corporal actual para la talla (%)</b>
S.M.N.	F	8	5,170	8,275	38	77
P.R.E.	M	6	2,740	7,800	65	73
P.V.S.	M	8	4,050	8,690	53	71
F.M.C.	F	5	3,570	6,860	48	65
F.B.N.	F	4	3,100	6,255	51	81
F.S.E.	F	5	3,420	6,860	50	66
M.P.D.	M	51	10,520	17,170	39	78
G.G.V.	F	33	7,920	14,040	43	75
E.A.V.	F	11	5,870	9,025	35	72

\* Estandares Mexicanos

**Tabla XVIII**

**Cambios en la proporción peso para la talla de los niños rehabilitados nutricionalmente en el día de su admisión al hospital y el día de su admisión al estudio de la cinética del cloranfenicol**

<b>Paciente</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad (meses)</b>	<b>Porcentaje del peso para la talla corporal</b>	
			<b>El día de su admisión al hospital</b>	<b>El día de su admisión al estudio</b>
S.M.N.	F	9	77	102
P.R.E.	M	9	73	98
P.V.S.	M	10	71	96
F.M.C.	F	6	65	96
F.B.N.	F	5	81	95
F.S.E.	F	7	66	101
M.P.D.	M	52	78	97
G.G.V.	F	35	75	98
E.A.C.	F	37	72	98

**Tabla XIX**                      **Parámetros farmacocinéticos del Cloranfenicol en niños con desnutrición grave, empleando modelos compartimentales**

Paciente	$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2el}$ (h)	$ABC_{\infty}^{\infty}$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	$V_d$ (L/Kg)	$CL_T$ (ml/Kg/h)
S.M.N.	0,67	1,02	37,20	1,00	611,10
P.R.E.	0,33	2,09	100,00	0,75	247,50
P.V.S.	0,16	4,21	165,62	0,91	149,20
F.M.C.	0,13	4,99	120,06	1,50	195,20
F.B.N.	0,20	3,41	48,64	2,17	425,80
F.S.E.	0,21	3,25	200,53	0,58	122,70
M.P.D.	0,14	4,78	176,42	1,20	168,00
G.G.V.	0,20	3,36	145,59	0,83	166,60
E.A.C.	0,24	2,82	281,30	0,36	87,90
$\bar{X} =$	0,25	3,32	141,68	1,03	249,20
$S =$	0,16	1,26	76,29	0,54	187,60
$M_d =$	0,20	3,36	145,59	0,91	168,00
$V. \text{ min} =$	0,13	1,02	37,20	0,36	87,90
$V. \text{ max} =$	0,67	4,99	281,30	2,17	611,10
$g_1 =$	0,00	0,00	0,00	+1,00	0,00
$g_2 =$	0,00	0,00	0,00	+1,00	+0,99

**Tabla XX**                      **Parámetros farmacocinéticos del Cloranfenicol en niños con recuperación nutricional, empleando modelos compartimentales**

Paciente	$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2el}$ (h)	$ABC_{\infty}^{\infty}$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	$V_d$ (L/Kg)	$CL_T$ (ml/Kg/h)
S.M.N.	0,42	1,62	110,65	0,52	222,10
P.R.E.	0,12	5,44	176,47	1,11	133,40
P.V.S.	0,23	2,89	200,70	0,52	119,70
F.M.C.	0,09	7,14	246,39	1,04	94,10
F.B.N.	0,21	3,26	139,58	0,84	177,20
F.S.E.	0,28	2,42	116,02	0,75	210,80
M.P.D.	0,27	2,49	105,76	0,85	229,80
G.G.V.	0,25	2,76	187,29	0,72	181,50
E.A.C.	0,20	3,37	112,52	0,74	149,60
$\bar{X} =$	0,23	3,48	155,04	0,78	168,60
$S =$	0,09	1,72	49,87	0,20	47,60
$M_d =$	0,23	2,89	139,58	0,75	177,20
$V. \text{ min} =$	0,09	1,62	105,76	0,52	94,10
$V. \text{ max} =$	0,42	7,14	246,39	1,11	229,90
$g_1 =$	-1,00	0,00	0,00	0,00	+1,00
$g_2 =$	+1,00	0,00	0,00	0,00	+1,00

**Tabla XXI. Contraste de las diferencias farmacocinéticas del Clorafenicol en niños con desnutrición grave y durante su recuperación nutricional; empleando modelos compartimentales**

Parámetros Farmacocinéticos	Niños		Valor de p	Significancia
	con desnutrición grave n=9	recuperados de desnutrición n=9		
Kel (h <sup>-1</sup> )	0.20(0.13 - 0.67)	0.23 (0.09 - 0.42)	> 0.05	NS**
t <sub>1/2el</sub> (h)	3.36(1.02 - 4.99)	3.42 (2.24 - 5.53)	> 0.05	NS**
ABC <sub>0</sub> (µg/ml·h)	145.59 (37.20 - 281.30)	139.58(105.76 - 246.39)	> 0.05	NS**
Vd (L/Kg)	0.91(0.36 - 2.17)	0.75(0.52 - 1.11)	> 0.05	NS**
CL <sub>T</sub> (ml/Kg/h)	168.0 (87.9 - 611.1)	177.2(94.1 - 229.9)	> 0.05	NS**

\*\* Prueba de Wilcoxon  
NS = No significativa

**Tabla XXII**      **Parámetros farmacocinéticos del Cloranfenicol en niños con desnutrición grave, empleando modelos no compartimentales**

Paciente	Valor TRM (h)	$t_{1/2el}$ (h)	$ABC^{\infty}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$ )	$V_d$ (L/Kg)	$CL_T$ (ml/Kg/h)
S.M.N.	4,11	1,03	35,46	1,06	713,70
P.R.E.	3,67	2,10	107,24	0,72	237,20
P.V.S.	6,63	4,22	178,34	1,93	143,20
F.M.C.	5,10	5,02	98,71	1,93	266,10
F.B.N.	6,16	3,41	52,15	2,10	425,00
F.S.E.	4,16	3,25	186,32	65,00	137,40
M.P.D.	7,02	4,81	186,03	0,97	139,70
G.G.V.	4,96	3,36	162,31	0,88	162,90
E.A.C.	4,36	2,84	287,12	0,36	88,60
$\bar{X} =$	5,13	3,33	143,74	1,17	257,08
$S =$	1,20	1,26	78,40	0,64	198,58
Md =	4,96	3,41	162,31	0,97	162,90
V. min =	3,67	1,03	35,46	0,36	88,60
V. max =	7,02	5,02	287,12	2,10	713,70

**Tabla XXIII**      **Parámetros farmacocinéticos del Cloranfenicol en niños con recuperación nutricional, empleando modelos no compartimentales**

Paciente	Valor TRM (h)	$t_{1/2el}$ (h)	$ABC_{\infty}^{\infty}$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	Vd (L/Kg)	$CL_T$ (ml/Kg/h)
S.M.N.	4,69	1,62	108,82	0,59	254,70
P.R.E.	4,97	5,45	145,30	2,44	182,90
P.V.S.	6,43	2,90	241,94	0,44	106,00
F.M.C.	5,61	7,14	172,50	1,59	154,20
F.B.N.	5,50	3,26	131,55	0,93	197,50
F.S.E.	4,55	2,42	155,74	0,57	164,40
M.P.D.	3,97	2,50	109,20	0,85	237,10
G.G.V.	5,08	2,77	202,18	0,54	134,60
E.A.C.	7,30	3,38	138,82	0,90	184,70
$\bar{X} =$	5,34	3,49	156,22	0,87	179,50
S =	1,01	1,72	43,60	0,40	46,90
Md =	5,08	2,90	145,30	0,85	182,90
V. min =	3,97	1,62	108,82	0,44	106,00
V. max =	7,30	7,14	241,94	2,44	254,70

**Tabla XXIV. Contraste de las diferencias farmacocinéticas del Cloranfenicol en niños con desnutrición grave y durante su recuperación nutricional; empleando modelos no compartimentales**

Parámetros Farmacocinéticos	Niños		Valor de p	Significancia
	con desnutrición grave n=9	recuperados de desnutrición n=9		
Valor TRM (h)	4.96 (3.67 - 7.02)	5.08 (3.97 - 7.30)	> 0.05	NS**
t <sub>1/2el</sub> (h)	3.41 (1.03 - 5.02)	2.90 (1.62 - 7.14)	> 0.05	NS**
ABC <sub>0</sub> (µg/ml·h)	162.3 (35.46 - 287.12)	145.3 (108.82 - 241.94)	> 0.05	NS**
Vd (L/Kg)	0.97 (0.36 - 2.10)	0.85 (0.44 - 2.44)	> 0.05	NS**
CL <sub>T</sub> (ml/Kg/h)	162.9 (88.6 - 713.7)	182.9 (106.0 - 254.7)	> 0.05	NS**

\*\* Prueba de Wilcoxon

NS = diferencias no significativas estadísticamente

**Tabla XXV.**

**Ciertas características biológicas de los niños desnutridos en el momento de su admisión al estudio de la cinética de Gentamicina.**

Paciente	Sexo	Edad (meses)	Peso Corporal en la admisión (Kg)	Promedio del Peso Teórico normal para la edad * (Kg)	Peso corporal como porcentaje del peso teórico promedio para la edad (Kg)	Porcentaje del peso corporal actual para la talla (%)
R.G.C.	M	67	10,000	19,790	49	80
M.A.C.	M	27	7,900	13,165	40	90
M.R.D.	M	11	4,640	9,760	47	59
S.M.S.	M	19	7,900	11,625	32	84
R.R.C.	M	28	7,820	13,165	41	72
M.F.M.	F	14	6,500	10,180	36	91
G.G.S.	F	13	3,800	9,950	62	61
I.P.G.	M	9	4,900	9,070	46	68
R.V.O.	M	19	5,780	11,625	50	65
G.E.M.	M	29	5,780	13,625	57	64

\* Estandares Mexicanos

**Tabla XXVI**

**Cambios de la proporción peso para la talla de niños rehabilitados nutricionalmente en el día de su admisión al hospital y el día de su admisión al estudio de la cinética de Gentamicina.**

Paciente	Sexo	Edad (meses)	porcentaje del peso para la talla corporal	
			El día de su admisión al hospital	El día de su admisión al estudio
R.G.C.	M	68	80	104
M.A.C.	F	28	90	93
M.R.D.	M	13	59	101
S.M.S.	M	20	84	103
R.R.C.	M	30	72	95
M.F.M.	F	16	91	113
G.G.S.	F	14	61	94
I.P.G.	M	11	68	100
R.V.O.	M	20	65	98
G.E.M.	M	30	64	88

\* Estandares Mexicanos

**Tabla XXVII**                      **Parámetros farmacocinéticos de Gentamicina en niños con desnutrición grave, empleando modelos compartimentales**

Paciente	$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2el}$ (h)	$ABC_{\infty}^{\circ}$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	$V_d$ (L/Kg)	$CL_T$ (ml/Kg/h)
R.G.C.	0,78	0,87	11,92	0,26	202,80
M.A.C.	1,30	0,53	11,05	0,22	286,00
M.R.D.	0,76	0,90	13,77	0,23	174,80
S.M.S.	0,74	0,93	25,16	0,13	96,20
R.R.C.	1,22	0,56	7,66	0,26	317,20
M.F.M.	0,38	1,78	25,00	0,25	95,00
G.G.S.	0,52	1,32	16,30	0,29	180,37
I.P.G.	0,51	1,33	18,76	0,25	127,50
R.V.O.	0,59	1,15	12,31	0,33	194,70
G.E.M.	0,67	1,02	7,27	0,50	335,00
$\bar{X} =$	0,74	1,03	14,92	0,27	200,95
$S =$	0,29	0,37	6,38	0,09	86,57
$M_d =$	0,75	0,97	12,99	0,26	187,50
$V. \text{ min} =$	0,38	0,53	7,27	0,13	95,00
$V. \text{ max} =$	1,30	1,78	25,16	0,50	335,00
$g_1 =$	0,00	0,00	+1,00	0,00	0,00
$g_2 =$	0,00	0,00	+1,00	0,00	0,00

**TABLA XXIX**

**Contraste de las diferencias farmacocinéticas de la Gentamicina en niños con desnutrición grave y durante su recuperación nutricional; empleando modelos compartimentales.**

Parámetros Farmacocinéticos	Niños				Valor de p *
	con desnutrición grave (n=10)		recuperados de desnutrición (n=10)		
Kel (h <sup>-1</sup> )	0,750	(0.38-1.30)	0,64	(0.33-1.01)	> 0.05 ns
t <sub>1/2el</sub> (h)	0,970	(0.53-1.78)	1,09	(0.68-2.04)	> 0.05 ns
ABC <sub>o</sub> (µg/ml·h)	12,900	(7.27-25.1)	18,80	(7.12-24.5)	> 0.05 ns
Vd (L/Kg)	0,255	(0.13-0.50)	0,25	(0.18-0.47)	> 0.05 ns
CL <sub>T</sub> (L/Kg/h)	187,500	(95.0-335.0)	103,50	(21.0-347.0)	> 0.05 ns

\* Prueba de Wilcoxon

ns = diferencia no significativa estadísticamente

**Tabla XXX**                      **Parámetros farmacocinéticos de Gentamicina  
en niños con desnutrición severa, empleando  
modelos no compartimentales**

Paciente	Valor TRM (h)	t <sub>1/2el</sub> (h)	ABC <sup>∞</sup> (μg/ml·h)	Vd (L/Kg)	CL <sub>T</sub> (ml/Kg/h)
R.G.C.	1,62	0,88	12,98	0,25	199,10
M.A.C.	1,50	0,53	16,68	0,11	151,90
M.R.D.	1,19	0,91	13,93	0,24	187,30
S.M.S.	1,77	0,93	28,30	0,12	90,80
R.R.C.	1,11	0,56	10,78	0,19	240,40
M.F.M.	2,38	1,82	26,42	0,25	98,40
G.G.S.	2,29	1,33	16,59	0,35	184,40
I.P.G.	2,23	1,35	19,53	0,25	132,40
R.V.O.	2,31	1,17	12,48	0,35	208,80
G.E.M.	1,76	1,03	7,63	0,50	340,90
$\bar{X} =$	1,81	1,05	16,53	0,26	183,40
S =	0,47	0,38	6,61	0,11	73,30
Md =	1,76	0,98	15,26	0,25	185,85
V. min =	1,11	0,53	7,63	0,11	90,80
V. max =	2,38	1,82	28,30	0,50	340,90

**Tabla XXXI. Parámetros farmacocinéticos de Gentamicina en niños durante la recuperación nutricional, empleando modelos no compartimentales**

Paciente	Valor TRM (h)	t <sub>1/2el</sub> (h)	ABC <sup>∞</sup> (μg/ml·h)	Vd (L/Kg)	CL <sub>T</sub> (ml/Kg/h)
R.G.C.	2,09	1,30	22,63	0,21	115,20
M.A.C.	1,56	0,68	11,00	0,23	233,50
M.R.D.	1,50	0,92	17,04	0,20	151,60
S.M.S.	2,57	1,77	21,41	0,31	122,70
R.R.C.	1,88	0,92	14,89	0,23	172,90
M.F.M.	2,22	1,28	26,26	0,18	98,70
G.G.S.	2,54	1,98	20,40	0,36	128,50
I.P.G.	2,51	2,10	22,02	0,36	121,20
R.V.O.	1,10	0,72	8,96	0,30	290,20
G.E.M.	1,48	0,93	7,11	0,49	366,50
$\bar{X} =$	1,94	1,26	17,17	0,28	180,10
S =	0,52	0,52	6,46	0,09	88,70
Md =	1,98	1,10	18,72	0,38	140,05
V. min =	1,10	0,68	7,11	0,18	98,70
V. max =	2,57	2,10	26,40	0,49	366,50

**TABLA XXXII. Contraste de las diferencias farmacocinéticas de la Gentamicina en niños con desnutrición grave y durante su recuperación nutricional, empleando modelos no compartimentales**

Parámetros Farmacocinéticos	Niños				Significancia
	con desnutrición grave (n=10)		recuperados de desnutrición (n=10)		
MRT (h)	1,76	(1.11-2.38)	1,98	(1.10-2.57)	> 0.05 ns
t <sub>1/2el</sub> (h)	0,98	(0.53-1.82)	1,10	(0.68-2.10)	> 0.05 ns
ABC <sub>0</sub> (µg/ml·h)	15,26	(7.63-28.3)	18,72	(7.11-26.4)	> 0.05 ns
Vd (L/Kg)	0,25	(0.11-0.50)	0,38	(0.18-0.49)	> 0.05 ns
CL <sub>T</sub> (L/Kg/h)	185,80	(90.8-340.9)	140,00	(98.7-366.5)	> 0.05 ns

\* Prueba de Wilcoxon  
 ns = diferencia no significativa estadísticamente