

01672 15



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**FARMACOCINETICA DEL PIROXICAM
EN EQUINOS**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A D O P O R:

MVZ LETICIA ZAVALZA SANDOVAL



**TUTOR PRINCIPAL: MVZ PHD HECTOR SUMANO LOPEZ
COMITE TUTORAL: MVZ PHD LUIS OCAMPO CAMBEROS
MVZ PHD RENE ROSILES MARTINEZ**

MEXICO, D. F.

2001



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.

DEDICATORIA

A: MIS PADRES: A QUIENES DEBO LO QUE SOY.
GRACIAS PORQUE SU ESFUERZO HA VALIDO LA PENA.
LOS QUIERO.

A: BERTHA, JESÚS, ARACELI Y GERARDO POR LA GRATA COMPAÑÍA QUE
ME HAN BRINDADO SIEMPRE.
GRACIAS POR EXISTIR.

A: OSCAR, INGRID Y CÉSAR POR RECORDAME LA ESCENCIA DE MI SER.
POR SER TAN ESPONTÁNEOS.

A: RODRIGO POR TODO LO QUE HAS DADO INCONDICIONALMENTE.
GRACIAS POR TU PACIENCIA Y POR TANTO AMOR.

A: GLORIA Y EMILIO PORQUE CON AMOR ME HAN ENSEÑADO A CRECER
Y ME HAN HECHO DESCUBRIR TODO LO QUE HAY DENTRO DE MÍ.

A: LOS CABALLOS 429, 229, 693, 185 Y 93 PORQUE SIN SABERLO HAN
APORTADO ALGO GRANDE A MI VIDA.

A: BURUNDANGO PORQUE TE EXTRAÑO.

AGRADECIMIENTOS.

A: LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO POR TODA MI FORMACIÓN.

A: LA FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA POR TODO LO QUE REPRESENTA PARA MÍ.

A: LOS DOCTORES HÉCTOR SUMANO L. Y LUIS OCAMPO C. POR LA CONFIANZA Y EL TIEMPO DEPOSITADOS EN MÍ.

A : RENÉ ROSILES M. POR NO PERMITIR QUE CLAUDICARA. POR SU GENEROSIDAD Y AYUDA GRACIAS SIEMPRE.

A: JANITZIO POR TODO EL TIEMPO QUE DEDICO PARA DESARROLLAR EL MÉTODO Y POR DEFENDER CON TANTO AHÍNCO SUS IDEALES

A: ZENAIDA VERA Y LABORATORIOS ARANDA S.A. POR EL ENORME APOYO BRINDADO.

A: FAUSTO RODRÍGUEZ Y EL PERSONAL DE LA POLICIA MONTADA POR SER PUNTO CLAVE EN ESTA INVESTIGACIÓN.

AL CONACYT POR LAS OPORTUNIDADES QUE BRINDA PARA EL CRECIMIENTO DE ESTE PAÍS.

A: MARÍA MASRI Y RAÚL ARMENDÁRIZ POR EL TIEMPO DEDICADO A LA REVISIÓN DE ESTE TRABAJO. POR SER EJEMPLO A SEGUIR.

A: RAMIRO CALDERÓN POR SU AMISTAD Y APOYO.

AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, CIRUGIA Y ZOOTECNIA PARA EQUINOS POR TODOS Y CADA UNO DE LOS MOMENTOS QUE HE VIVIDO.

A: MAYRA, HIRERI, LIZ, GERALDINE, LILIANA Y MARTHA ISABEL, POR SU AMISTAD Y POR ESTAR SIMPRE EN EL MOMENTO OPORTUNO.

A: ARLET POR EL CAMINO QUE HEMOS RECORRIDO JUNTAS. POR EL SANO AMBIENTE QUE HEMOS CONSTRUIDO.

A: DIOS, POR TODO Y POR SIEMPRE.

Indice	Página
Resumen	1
1. Introducción	2
1.1 Generalidades de los antiinflamatorios no esteroidales	2
1.2 Química	4
1.3 Mecanismo de acción	4
1.4 Farmacocinética de los antiinflamatorios no esteroidales	7
1.5 Piroxicam	9
1.5.1 Mecanismo de acción	10
1.5.2 Farmacocinética y metabolismo en humanos	10
1.5.3 Aplicaciones terapéuticas	11
1.6 Farmacocinética	12
1.7 Cromatografía de líquidos de alta resolución	13
2. Justificación	14
3. Hipótesis	15
4. Objetivos	16
5. Material y métodos	17
5.1 Fase de campo	17
5.1.1 Localización	17
5.1.2 Procedimiento	17
5.2 Fase de laboratorio	18
5.2.1 Desarrollo	19
5.2.2 Procesamiento de la muestra	20
5.2.3 Condiciones del análisis	21
5.2.4 Cálculo de la concentración de piroxicam	21
5.3 Análisis farmacocinético	22
5.4 Análisis estadístico	23
6. Resultados	24
7. Discusión	27
8. Referencias bibliográficas	34
9. Cuadros	39
10. Figuras	44
Anexos	54
Glosario	75

FARMACOCINÉTICA DEL PIROXICAM EN EQUINOS

RESUMEN

La utilización de anti-inflamatorios no esteroidales es una práctica común en la clínica para equinos. El uso del anti-inflamatorio no esteroide: piroxicam es frecuente en el caballo, pero se aplica y dosifica de manera variable y empírica. Por ello, se consideró necesario llevar a cabo estudios encaminados a definir la farmacocinética del piroxicam en esta especie; para lo cual se utilizaron cinco caballos de la raza Apéndix clínicamente sanos, con un peso promedio de 500 kg y edades entre 7 y 10 años. Cada caballo recibió una dosis intravenosa de 1 mg/kg de piroxicam al 8% en propilenglicol; de acuerdo con las sugerencias de varios clínicos que tienen experiencia en su uso y manejo. Se tomaron muestras de sangre a los 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 12 horas post-administración; posteriormente se determinó la concentración del piroxicam en el plasma por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR). El límite máximo de la concentración de piroxicam detectada fue de 50 µg/ml y el límite inferior fue de 0.1 µg/ml; se obtuvo una recuperación del 90% y un error intraensayo inferior al 3%. Para la evaluación de los resultados se procedió al análisis de las relaciones entre concentración plasmática vs. tiempo, utilizando farmacocinética compartamental y un programa de computación (PKAnalyst, MicroMath), se utilizaron 3 diferentes modelos hasta obtener una r^2 igual o mayor al 0.95%. Se obtuvieron y procesaron los datos con estadística descriptiva en donde se observó que existe diferencia significativa ($P < 0.05$) entre la concentración plasmática del fármaco y el tiempo post-administración. Se determinó una $T_{1/2\beta} = 0.8$ horas; se estableció con base en su rápida eliminación y otras consideraciones farmacodinámicas un intervalo de dosificación de cada 4 horas, tomando además como base una concentración terapéutica mínima de 0.325 µg/ml. A diferencia de lo calculado en perros, los caballos presentaron una acelerada depuración. Se discute la utilidad de este medicamento en la clínica equina.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Generalidades de los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs).

En la clínica de equinos es común utilizar antiinflamatorios no esteroidales. De éstos, los más utilizados son la fenilbutazona y flunixin meglumina; empero, existen otros que se encuentran en etapa de desarrollo y uso experimental en esta especie, como son: el piroxicam, el etodolaco, el ácido tolfenámico, el diclofenaco, entre otros (1).

Los AINEs se utilizan por sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas y ocasionalmente para disminuir la piresis, inhibir la agregación plaquetaria o prevenir los signos clínicos asociados con la endotoxemia. En general, los agentes antiinflamatorios juegan un papel importante en dos categorías: la primera incluye aquellas situaciones en las que no se desea la inflamación y ésta no representa un beneficio para aumentar las defensas del organismo. En el caballo las enfermedades alérgicas entran en esta categoría así como las enfermedades autoinmunes que están ampliamente relacionadas con estos casos. La segunda categoría corresponde a aquellos casos en los que la inflamación es apropiada pero excesiva, es decir, una respuesta larga puede inducir a la muerte a partir de un choque endotóxico debido a que los mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral pueden matar al animal; o en casos de enfermedad articular, donde una inflamación persistente resulta en la continua degradación del cartílago articular (2).

Con la inflamación, el organismo tiende a limitar la lesión y promueve el ingreso de medios de defensa y reparación al sitio dañado. Es por ello que solo cuando la inflamación representa una desventaja para el curso de la enfermedad se recomienda el uso de antiinflamatorios (3,4,5,6,7).

El efecto antiinflamatorio se puede lograr con la administración de medicamentos esteroidales (glucocorticoides), con la aplicación de sustancias a nivel tópico con efecto rubefaciente como los aceites esenciales: alcanfor, mentol, etc. Más recientemente se han utilizado diversos extractos y principios activos derivados de plantas medicinales; sin embargo, la administración tópica o sistémica de los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) es el recurso más utilizado en la clínica de equinos (1).

El desarrollo de los antiinflamatorios no esteroidales ha tenido un rápido avance en medicina humana, sin embargo, en medicina veterinaria su investigación ha sido más lenta (1,8).

Derivado de ésto, resulta congruente el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas en casos de inflamación crónica o no deseable (1,8).

De estas nuevas alternativas, destaca el piroxicam agente antiinflamatorio perteneciente a la familia de los oxicanos. En humanos se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, poliartritis, artrosis así como otros desordenes inflamatorios; también existen un gran número de estudios en relación al piroxicam como son: sus propiedades fisicoquímicas, su farmacocinética y biotransformación así como sus efectos y utilización clínica; aunque en la especie equina se han desarrollado pocas investigaciones (9).

Debido a sus aplicaciones terapéuticas y a que representa una excelente opción en el manejo de desordenes inflamatorios en equinos, resulta procedente definir el perfil farmacocinético del piroxicam en esta especie (9).

1.2. Química.

Los AINEs son compuestos que inhiben uno o varios de los procesos bioquímicos de la inflamación. Por lo general, su clasificación se basa en su capacidad para inhibir en uno o más pasos, el metabolismo del ácido araquidónico. Sin embargo, es posible que el mecanismo de acción de algunos AINE's no esté limitado a ese efecto, ya que se han detectado ciertas acciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) como espasmolíticos (dipirona) (10). Estructuralmente, los AINE's se pueden clasificar como se detalla en el cuadro 1.

Todos los AINE's tienen valores de pKa (constante de disociación) de 4.5 ó menos por lo cual pueden lograr cierto grado de acumulación en tejidos inflamados (también ácidos) y tener mayor efecto sobre éstos que sobre los tejidos normales (11). Su pH ácido les confiere una solubilidad muy baja en agua, por lo que para aumentarla se administran con frecuencia en forma de sales de sodio, especialmente en las formulaciones para uso parenteral. También las formulaciones en forma de sales aumentan su velocidad de absorción después de la administración oral (ej. dipirona sódica, flunixin meglumina) (12).

1.3. Mecanismo de acción.

En la figura 1 se ilustra una visión global del curso bioquímico de la inflamación y los sitios de acción de los AINE's.

A consecuencia de una lesión, se liberan fosfolípidos de la membrana que por acción de la fosfolipasa A2 generan ácido araquidónico, precursor de los eicosanoides; prostaglandinas y leucotrienos, mediado por las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa, respectivamente (1).

Los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) son sintetizados cuando se oxida el ácido araquidónico mediante la acción de la fosfolipasa A2, a su vez

generado de los ácidos grasos poliinsaturados y de los fosfolípidos de la membrana celular. El ácido araquidónico se libera dentro de la célula y sirve como sustrato para enzimas (ciclooxigenasas y lipoxigenasas) que producen productos intermedios y finales (eicosanoides). Las ciclooxigenasas (prostaglandina sintetasas o prostaglandina H sintetasas), se localizan en todas las células excepto en eritrocitos. Proveen de oxígeno al ácido araquidónico produciendo peróxidos inestables de prostaglandinas (PGG_2). En reacciones subsecuentes se convierte la PGG_2 en PGH_2 , la precursora de todas las demás prostaglandinas y el tromboxano (13).

Las prostaglandinas tienen un papel muy importante en el proceso de la inflamación y además modifican la función de los linfocitos T y B inhibiendo la secreción de interleucina-2 (IL-2) (1). Además, las prostaglandinas tienen muchos efectos fisiológicos como la disminución de la producción de ácido gástrico, incremento en la producción de moco gástrico, incremento en la perfusión de la mucosa gástrica, citoprotección de la mucosa gástrica y aumento del flujo sanguíneo renal cuando hay hipoperfusión (13). Es necesario considerar que estos procesos se alterarán al aplicar AINE's pues muchos de ellos bloquean el primer paso de la síntesis de prostaglandinas al unirse e inhibir las ciclooxigenasas y esta acción es dependiente de la dosis y del fármaco. Se ha correlacionado a la gran mayoría de los efectos terapéuticos y tóxicos de los AINEs con su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas. Su potencia como agentes antiinflamatorios se relaciona con su potencia relativa para inhibir la síntesis de ellas. Dado que puede resultar muy subjetiva la evaluación del grado o capacidad antiinflamatoria de un fármaco por signos clínicos, la potencia de los AINEs se determina midiendo la capacidad inhibitoria de la síntesis de PGE_2 y la inhibición de la agregación plaquetaria (14).

Algunos AINEs (salicilatos, derivados de pirazolona, y derivados de paraaminofenoles) se unen de manera irreversible a las ciclooxigenasas, lo cual

puede explicar la discrepancia entre la vida media tan corta y tan larga de los efectos de la mayoría de los AINE's (7,11).

Las lipoxigenasas son enzimas que están dentro de las células y metabolizan la reacción de ácido araquidónico a leucotrienos y lipoxinas, que son potentes mediadores de la inflamación. Dentro de estas enzimas, la 5-lipoxigenasa parece ser la más importante. Esta enzima, provee de oxígeno al ácido araquidónico para formar ácido 5-hidroperoxieicosatetraenóico (5-HETE), precursor de los leucotrienos (LT) C₄, LTD₄ y LTE₄, que son potentes mediadores de la inflamación y se forman por la agregación de glutatión al LTA₄ mediante la acción de la glutatión 5-transferasa. Además, el LTA₄ puede ser convertido en LTB₄, un potente agente quimiotáctico. Los leucotrienos y otros productos de las lipoxigenasas regulan la función de los linfocitos. Las lipoxigenasas se encuentran principalmente en pulmones, células sanguíneas de la línea blanca, plaquetas e hígado. Originalmente, se pensaba que los AINEs no eran capaces de inhibir la síntesis de leucotrienos, con lo cual al inhibir la función de las ciclooxigenasas incrementaban la producción de leucotrienos a partir del ácido araquidónico en lugar de formar prostaglandinas y sus derivados. Recientemente, se ha demostrado que estos fármacos inhiben en diversos grados a las lipoxigenasas, evitando así la formación de leucotrienos (11).

A grandes dosis, los AINEs, alteran las estructuras encargadas del procesamiento de señales en la membrana celular, interrumpiendo la respuesta inflamatoria de la célula por las señales extracelulares. También inhiben la adhesión y la activación de neutrófilos y la subsecuente liberación de enzimas inflamatorias como la colagenasa, elastasa y hialuronidasa. Indirectamente y a veces directamente, alteran la respuesta inmune celular y humoral; algunos la mejoran al inhibir a la PGE₂, mediador que disminuye la respuesta inmune. Este efecto parece ser más importante en animales inmunosuprimidos, de manera tal que resulta vital aplicar un AINE cuando existe una endotoxemia asociada a la bacteremia (2).

A nivel de cartílago articular, los AINEs inhiben la síntesis de proteoglicanos al inhibir la enzima uridina difosfato-glicosil-transferasa. También modifican favorablemente la colágena y la matriz cartilaginosa y disminuyen la liberación de proteínas y metabolitos oxigenados tóxicos. No interfieren con la cicatrización (2).

1.4. Farmacocinética de los anti-inflamatorios no esteroideos.

Los AINEs se absorben bien por vía oral a partir del estómago debido, a que son ácidos débiles. Su biodisponibilidad varía entre especies y no se ha establecido este dato para muchos de ellos en equinos, en gran parte debido a que se utilizan más las presentaciones intravenosas. Muchos AINEs no se deben aplicar por vía intramuscular pues son irritantes, causan dolor e incluso necrosis. Tienen un volumen de distribución bajo, debido a su pH ácido (ionización plasmática) y a su elevada unión a proteínas plasmáticas (generalmente es mayor al 90%, con excepción del ácido acetilsalicílico que es del 50%). El fármaco libre se distribuye al líquido extracelular y sólo una pequeña parte de la fracción activa alcanza los tejidos periféricos. Aún cuando los niveles plasmáticos del fármaco han descendido o ya no son detectables, la actividad antiinflamatoria persiste debido a la compleja unión de los AINEs con las ciclooxigenasas. Es por eso que a pesar de que algunos AINEs tienen una vida media corta (flunixin meglumina, $T_{1/2}$ = 1.6 horas; ácido meclofenámico, $T_{1/2}$ = 0.9 horas) pueden mostrar eficacia clínica con administraciones cada 24 horas (10). La mayoría de los AINE's se acumulan rápidamente en el exudado inflamatorio, debido a que algunas proteínas ligadas a los fármacos se fugan del plasma gracias a la permeabilidad capilar aumentada que existe en esa zona. Una vez en el exudado se depuran más lentamente en comparación con los AINE's que están en plasma (1).

La gran mayoría de los AINE's se biotransforman en el hígado en metabolitos inactivos, con excepción de la fenilbutazona que se oxida a oxifenbutazona que

es un metabolito activo. La vida media de eliminación de los AINE's es muy variable. Muchos AINE's se eliminan por el hígado; sin embargo para algunos fármacos una porción de ellos se eliminará en forma ionizada y otra por orina como metabolitos conjugados y por secreción tubular activa (1).

Los efectos indeseables que se pueden presentar con el uso de AINEs son: hepatotoxicidad, meningitis aséptica, diarrea y depresión del SNC. Los principales problemas de toxicidad por AINEs se asocian al tracto gastrointestinal (TGI), el sistema hematopoyético y el renal (1).

Tracto gastrointestinal: A este nivel se detecta el efecto tóxico más común y más severo producido por los AINEs. Puede haber erosión y ulceración gastroduodenal por inhibición de la PGI_2 y la PGE_2 (que a su vez inhiben la secreción del ácido gástrico) y de otras prostaglandinas responsables de la estimulación de la secreción de moco y bicarbonato que mantienen una barrera entre el ácido y las células gástricas (14).

Sistema hematopoyético: Inhiben la agregación plaquetaria al impedir la síntesis de tromboxano. Algunos AINE's (ej. fenilbutazona) también se han asociado con alteraciones de la médula ósea. Puede haber anemia asociada a hemorragias en el TGI (14).

La administración por vía IV de algunos fármacos (ej. fenilbutazona) se debe realizar con mucho cuidado debido a que la administración extravascular puede causar inflamación y abscesos severos que en algunos casos ocluyen permanentemente la vena yugular (7).

Las anomalías más comunes en la química sanguínea por la toxicidad por de los AINE's son hipoproteinemia e hipoalbuminemia (15).

Sistema renal: Los AINE's pueden causar nefropatías al inhibir la síntesis de prostaglandinas vasoprotectoras las cuales regulan el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular, el transporte tubular de iones, la liberación de renina y el metabolismo del agua. Al disminuir la capacidad renal para autorregular el flujo sanguíneo, hay riesgo de ocasionar isquemia renal localizada. No es muy frecuente en animales domésticos, pero los pacientes pediátricos, los que tienen problemas cardíacos, renales o hepáticos, los hipovolémicos o los que están recibiendo fármacos nefrotóxicos (ej. aminoglicósidos, anfotericina B) o nefroactivos (diuréticos) están predispuestos a la nefropatía por AINE's (16).

En resumen, los antiinflamatorios no esteroideos controlan la inflamación al inhibir la actividad de la enzima ciclooxigenasa que metaboliza el ácido araquidónico para la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (17).

1.5. Piroxicam.

El piroxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamid-1,1-di-óxido); es un antiinflamatorio no esteroideo, derivado del oxicam, con un peso molecular de 331.36g y cuya estructura se muestra en la figura 2 (9).

El compuesto se presenta en una forma cristalina incolora, inodora y de sabor amargo, (18,19). A temperatura ambiente es insoluble en agua y en ciclohexanol. Es poco soluble en éter isopropílico y tolueno, es ligeramente soluble en alcoholes de cadena corta como el metanol, el etanol y el isopropanol. Es soluble en ciertos solventes orgánicos polares como el sulfóxido de dimetilo (1g en 10 ml) o el cloroformo (1g en 20 ml). Es estable a una temperatura de hasta 40°C y no se descompone con la luz.

El piroxicam tiene un pKa de 6.3 que es comparable con el de otros AINEs que poseen en su estructura una función ácido-carboxílico como el naproxeno (pKa = 7.9) o el ketoprofeno (pKa = 5.02) (18,19).

Al igual que otros AINEs, el piroxicam posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas (19,20).

En humanos, se ha demostrado que es equivalente a la aspirina, la indometacina o el naproxeno en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide o de la osteoartritis; pero se tolera mejor que la aspirina o la indometacina. La ventaja principal del piroxicam es su vida media larga de 45 horas que permite administrar una sola dosis al día (19,20).

En medicina veterinaria, el uso del piroxicam está aún en fase de experimentación aunque existen algunos reportes de su uso en el tratamiento del síndrome ascítico en el pollo, así como para el tratamiento de artritis y osteoartritis en perros (8). En equinos se utiliza empíricamente en el tratamiento de problemas musculoesqueléticos.

1.5.1. Mecanismo de acción.

El piroxicam abate el proceso inflamatorio al disminuir la síntesis de prostaglandinas, la agregación de neutrófilos, la migración de polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos) y monocitos, la liberación de las enzimas lisosomales de los leucocitos estimulados, además se cree que inhibe la generación de radicales libres de O₂, así como la inhibición de las enzimas proteogluconasa y colagenasa del cartilago (17,20).

1.5.2. Farmacocinética y metabolismo en humanos.

La farmacocinética de este AINE se ha determinado en humanos en donde se ha visto que después de ingerido, se absorbe con rapidez en el estómago y en término de dos a cuatro horas se logran sus concentraciones máximas en plasma (80%). Se excreta como conjugado glucurónido y una pequeña porción sin modificar (20).

Los alimentos o los antiácidos no modifican la rapidez ni la magnitud de la absorción. Hay recirculación enterohepática del fármaco y las cifras de vida media en plasma han sido variables; una concentración media al parecer es de 50 horas (20).

Después de absorbido el piroxicam se liga extensamente a proteínas plasmáticas (99%); en estado de equilibrio dinámico (después de 7 a 12 horas) son aproximadamente iguales las concentraciones del fármaco en plasma y en líquido sinovial. Menos de 5% del producto se excreta por la orina sin modificaciones. La principal transformación metabólica en seres humanos incluye hidroxilación del anillo piridil, mediada por citocromo P450 (predominantemente por la isoenzima de la subfamilia CYP2C) y su metabolito inactivo y su conjugado glucurónico comprenden 60% aproximadamente, del fármaco que se excreta por orina y heces (9).

Se logran concentraciones estables en plasma hasta los 7 a 10 días de administrado (9). Noventa y seis horas después de suspender la administración de 10 mg (.125mg/kg) su concentración plasmática es muy baja (17). La dosis en humanos varía de 5 a 20 mg al día en adultos. Una de las principales cualidades del piroxicam es que con la administración de una sola dosis al día es suficiente para mantener los niveles adecuados del producto en el plasma (20).

1.5.3. Aplicaciones terapéuticas.

Dado que se necesita un periodo de uno a doce días para alcanzar el estado estable o de equilibrio dinámico, no se deben esperar respuestas terapéuticas máximas en un lapso de dos semanas. También se ha utilizado en el tratamiento de espondilitis anquilosante, trastornos musculoesqueléticos agudos, dismenorrea, dolor pos-operatorio y gota aguda (20).

La incidencia notificada de efectos adversos en humanos que reciben piroxicam es alrededor del 20%, de los cuales cerca de 5% abandonan el uso del fármaco.

Las reacciones adversas más comunes son las relacionadas con el tubo gastrointestinal como: hemorragia y melena, dolor estomacal, entre otros; la incidencia de úlcera gástrica es menor al 1%. También se han observado mareos, cefalea y reacciones cutáneas como fotosensibilidad (20).

En animales de laboratorio se reporta daño a nivel gastrointestinal acompañado de signos clínicos como vómito y melena. Tratamientos prolongados con dosis altas han producido toxicidad renal, con necrosis papilar, leucocitosis e hipocalcemia en perros; aunque a dosis de 0.6 mg/kg/día durante 7 días se reporta que es gástricamente bien tolerado (8).

La dosis letal 50 en roedores es de 200 a 300 mg/kg PV y en perros es de 700mg/kg (21,22).

1.6. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética trata del estudio y de las características en el tiempo de la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Además, trata de la relación de estos procesos con la intensidad y la duración de los efectos característicos de un fármaco (23, 24).

La razón principal para administrar un fármaco a un animal es la de producir una respuesta farmacológica determinada. Para producir su efecto característico, un fármaco debe estar presente, en concentraciones apropiadas, en sus lugares de acción (23).

Los estudios de farmacología clínica confirman la idea de que para la mayor parte de los agentes terapéuticos las variaciones de especie en las respuestas son debidas a diferencias en las disposiciones cinéticas de los fármacos. Por consiguiente, la extracción del compuesto a partir de líquidos biológicos para un solvente orgánico se tiene que hacer en un medio ácido (24).

En la farmacocinética compartamental, se simplifica al individuo en tres compartimientos: el plasmático, el intersticial y el celular y se utilizan modelos

que permiten predecir la la permanencia de un principio activo en el organismo. La manera en que esto se logra es a través del uso de regresiones de la relación concentración plasmática contra tiempo (23).

Para el estudio del compartimiento de los fármacos que se distribuyen inmediatamente y alcanzan un rápido equilibrio, se utiliza el llamado *modelo abierto de un compartimiento*, en donde se considera al organismo como un solo cuerpo sin barreas internas (25).

En resumen, la farmacocinética puede definirse como la descripción matemática de los cambios de concentración de los fármacos dentro del organismo.

1.7. CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN.

La cromatografía es una técnica de separación primaria que proporciona información limitada acerca de la estructura de los compuestos.

La cromatografía de líquidos de alta resolución, conocido por sus siglas en Inglés HPLC (*High performance liquid chromatography*); provee la separación de un gran número de compuestos con variadas polaridades y diferentes grupos funcionales. Algunos compuestos no volátiles pueden ser identificados por HPLC y la ionización de grupos funcionales puede evitarse con la utilización de una adecuada fase móvil. Además, con el uso de una fase móvil secundaria se obtienen picos de iones que puedan interactuar con los solutos de la fase estacionaria (26).

En resumen, la cromatografía de líquidos de alta resolución constituye una de las mejores opciones para la identificación y dosificación del piroxicam en la sangre y la orina del caballo. En efecto, es un método más específico que la fluorometría o la espectrofotometría (9).

2. JUSTIFICACIÓN.

La inflamación es un proceso de reparación común en todos los tejidos corporales que han sufrido una lesión; ésta puede ser benéfica o excesiva al punto de ser dañina. La decisión de utilizar o no utilizar medicamentos antiinflamatorios depende de un apropiado juicio por parte del clínico, basándose principalmente en la causa del proceso inflamatorio y el individuo en sí (2). No obstante, a menudo es recomendable pensar en términos del dolor que causa dicha inflamación y del posible papel que tiene este fenómeno en términos de protección a daño ulterior por movimiento no restringido. Dejando estas consideraciones como colaterales y asumiendo que el criterio del clínico se ajustará a cada caso, vale la pena puntualizar que en la clínica de equinos el uso de antiinflamatorios es muy frecuente debido en gran medida al trabajo que desarrollan, con el que están expuestos a numerosas lesiones, sobre todo en el aparato locomotor.

Se ha popularizado empíricamente el uso de piroxicam en caballos dado un supuesto resultado benéfico en el tratamiento de algunas lesiones musculoesqueléticas y en traumatismos severos, así como en algunos tipos de artritis como la artritis degenerativa. Así, cada vez más, se recurre a la administración de éste fármaco en dicha especie. Sin embargo, su utilización se realiza de manera empírica ya que se desconoce el comportamiento cinético del piroxicam en caballos.

Para ofrecer una oportunidad de uso racional del piroxicam, el objetivo de este estudio se centró en determinar la farmacocinética plasmática del piroxicam en equinos.

3. HIPOTESIS

1.- El piroxicam tiene una vida media diferente en los equinos que en el hombre y en el perro.

2.- Debido a que algunos de los antiinflamatorios no esteroideos más comúnmente utilizados en caballos presentan modelos farmacocinéticos de doble compartimiento; se presupone que el piroxicam se comporta en equinos con un modelo de doble compartimiento abierto con volúmenes aparentes de distribución intermedios.

3.- De acuerdo con lo observado en humanos respecto a la dosis mínima terapéutica y por medio de los datos cinéticos será posible calcular un intervalo de dosificación razonable del piroxicam en equinos.

4. OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar la farmacocinética plasmática del piroxicam después de la aplicación intravenosa y derivar de ella intervalos de dosificación adecuados en caballos.

Objetivos específicos.

- 1.- Determinar la vida media del piroxicam en equinos.
- 2.- Mediante el análisis de las variables tiempo – concentración conocer como se comporta el piroxicam cuando se administra a una dosis de 1 mg/kg, vía IV.
- 3.- Determinar los intervalos de dosificación del piroxicam en equinos a partir del modelo farmacocinético aquí empleado.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en dos partes: la primera fue la fase de campo y la segunda, la fase de laboratorio, las cuales se describen a continuación.

5.1. Fase de campo.

5.1.1. Localización

Se llevó a cabo durante el mes de marzo del 2000 en las instalaciones de la Policía Montada de la Secretaría de Seguridad Pública del Distrito Federal , que se localiza en avenida Guelatao número 100 colonia Alvaro Obregón, delegación Iztapalapa.

5.1.2. Procedimiento.

Se utilizaron 5 caballos de la raza Apéndix (cruza de cuarto de milla con Pura sangre inglés); con un peso promedio de 500 kg y cuyas edades fluctuaron entre los 7 y 10 años. Previo al estudio se realizaron exámenes físicos generales así como hemogramas y perfiles bioquímicos generales. Con estos datos y un examen físico general, se determinó que los caballos se encontraban clínicamente sanos. Los caballos se mantuvieron en caballeriza individual y el alimento durante el estudio consistió en avena en greña y alfalfa henificada a las 06, 12 y 18 hrs., además de grano rolado a las 06 hrs y agua *ad-libitum*.

Para facilitar el manejo, el estudio se llevó a cabo de la siguiente manera: el primer día se muestreó el caballo número 429, el segundo día se muestrearon dos (números 229 y 185) y el tercer día se muestrearon los dos restantes (números 693 y 93).

En los cinco caballos se siguió el mismo procedimiento: se cateterizaron por la vena yugular utilizándose un cateter calibre 14 y una cánula de vinilo, como extensión del cateter, que se mantuvo libre de coágulos con solución heparinizada.

A cada caballo se le administró piroxicam al 8% en propilenglicol (Pirodex¹) a una dosis empírica de 1 mg/kg de peso. Ésta dosis se dedujo a partir de las ya recomendadas en humanos y perros (20 mg/kg y 0.3 mg/kg respectivamente), así como las dosis usadas por los clínicos dedicados a la medicina para equinos en México²

Una vez administrado el fármaco se tomaron muestras de sangre a los 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 12 horas. Previa descarga de 10 ml, se obtuvieron 10 ml de sangre en tubos heparinizados, las muestras se centrifugaron a 2500 rpm (1000 g) durante 10 minutos y se separó el plasma que se colocó en tubos sin conservador debidamente marcados de acuerdo con el número de caballo y el tiempo del muestreo. Para obtener la máxima congruencia entre el tiempo designado y el real, se llevó el registro con cronómetro y se encontró una desviación casi nula con respecto al tiempo designado. Posteriormente, las muestras se mantuvieron en congelación a -20°C hasta el momento de realizar el proceso de extracción y determinación del piroxicam por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

5.2. Fase de laboratorio.

Se llevó a cabo en el laboratorio de Toxicología del Departamento de Nutrición Animal en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

¹ Lab. Aranda, S.A. de C.V

5.2.1. Desarrollo

La concentración de piroxicam en el plasma congelado de los caballos se midió mediante la adaptación del método diseñado por *Richards JA (27)* utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR). Los ensayos para la validación del método consistieron en la aplicación de una cantidad conocida de piroxicam al plasma (método de adición) y el análisis posterior para identificar la cantidad recuperada; cuya señal fue igual y con el mismo tiempo de retención entre el piroxicam del plasma y el piroxicam añadido. El área corresponde a la parte de la superficie dada por cada una de las fracciones del piroxicam. Los primeros nueve cromatogramas que se observan en el anexo 1 corresponden al valor del tiempo de retención de los estándares del piroxicam y los siguientes cromatogramas corresponden a la señal de piroxicam (o tiempo de retención) de cada uno de los caballos a los 10 minutos, 1 hora y 4 horas; el tiempo de retención es igual entre los estándares y el compuesto identificado en el plasma de los caballos como piroxicam; de esta manera se comprueba que el método utilizado es correcto (ver anexo 1).

Otro de los ensayos para la comprobación del método fue el análisis de tres concentraciones con una diferencia geométrica (0.1, 0.2 y 0.4 $\mu\text{g/ml}$) con un coeficiente de correlación igual o mayor de 0.99 y con una probabilidad de error menor de 0.1.

Para el establecimiento de los límites de detección superior e inferior se consideró el límite de detección instrumental y el cálculo de la concentración mínima detectable dependiente del tamaño de la muestra.

El límite máximo de la concentración de piroxicam detectada fue de 50 $\mu\text{g/ml}$ y el límite inferior fue de 0.1 $\mu\text{g/ml}$, como se aprecia en la linealidad de la curva de la figura 3.

El error intraensayo fue inferior al 3 %

² Comunicación personal con: MVZ Hernández Garibay, MVZ León Ramírez, MVZ Antonio Esquivel..

Para comprobar la eficiencia de extracción y análisis, se realizaron inicialmente, pruebas *in vivo*, en las que el piroxicam se administró a los caballos, se obtuvieron muestras de sangre y el plasma se separó y congeló hasta ser procesado en el laboratorio para obtener el piroxicam por CLAR.

Así mismo, se hicieron pruebas *in vitro*, en las que el piroxicam se adicionó directamente a la sangre completa y el plasma obtenidos de un caballo al cual no se le había administrado piroxicam. Previo al análisis de los grupos de plasma (de cada caballo), se analizaron por lo menos tres diferentes concentraciones de piroxicam (0.1, 0.2 y 0.5 $\mu\text{g/ml}$) para establecer la curva plasmática por medio de un análisis de regresión lineal entre el área de la señal en el cromatograma con la evaluación de cada estándar.

El cálculo de la concentración de cada muestra se obtuvo con el punto de intersección en la curva de los estándares de acuerdo al área obtenida de la señal del cromatograma con un tiempo de retención igual al de los estándares. La concentración final se obtuvo multiplicando el factor de la licuota y el de la dilución, así como el tamaño de la muestra

A continuación se describe la metodología utilizada:

5.2.2. Procesamiento de la muestra para la extracción del piroxicam:

- 1.- Se descongelaron las muestras a temperatura ambiente.
- 2.- Se tomó 1 ml de plasma y se agregó 0.4 ml de ácido clorhídrico 1M y se agitó para acidificar e hidrolizar el plasma.
- 3.- Se agregaron 16 ml de ether etílico y las muestras se agitaron por un minuto en un mezclador vortex, posteriormente se centrifugaron a 1200 g durante 10 minutos, esto con la finalidad de separar el piroxicam unido a las proteínas plasmáticas.
- 4.- Se desechó la fase acuosa y por decantación se recuperó la fase orgánica.
- 5.- La fase orgánica se evaporó en baño María a una temperatura de 37°C y con un flujo de nitrógeno.

minutos, esto con la finalidad de separar el piroxicam unido a las proteínas plasmáticas.

4.- Se desechó la fase acuosa y por decantación se recuperó la fase orgánica.

5.- La fase orgánica se evaporó en baño María a una temperatura de 37°C y con un flujo de nitrógeno.

6.- La muestra evaporada se resuspendió con 1 ml de metanol al 2% en agua deionizada y se realizó la separación e identificación del piroxicam por cromatografía de líquidos de alta resolución.

5.2.3. Condiciones del análisis.

Características cromatográficas:

Columna C18, 150 mm, partícula de 5 μ (Water, Novapack)

Flujo isocrático 1.5 ml/minuto, bombas serie 200 (Perkin – Elmer)

Detector UV visible de 360 a 750 nm y fracción de 0.005, 750 A (Perkin – Elmer)

Fase móvil: Metanol / Buffer fosfatos (45/55) El buffer de fosfato se elabora con una mezcla de 102 ml de una solución 0.2M de Na₂HPO₄H₂O más 400 ml de 0.1M de ácido cítrico, la solución se ajusta a un pH de 3 y se afora a un litro con H₂O.

Volúmen inyectado 100 μ l (Automuestreador serie 200 Perkin – Elmer)

Tiempo de corrida: 7 minutos.

5.2.4. Cálculo de la concentración de piroxicam en la muestra de plasma:

Para los cálculos de la concentración plásmatica del piroxicam se consideró lo siguiente:

4) El volúmen del plasma.

2) El volúmen del aforo.

3) El volúmen inyectado en el cromatógrafo de líquidos.

4) La superficie de la señal de la muestra comparada con la superficie de la señal del estándar del piroxicam.

5.3. Análisis farmacocinético.

Los valores farmacocinéticos del piroxicam en el plasma del caballo se obtuvieron por el paquete computacional PKAnalyst³ en donde se procesaron los resultados expresados en µg/ml. Se utilizaron varios modelos de dicho programa hasta encontrar el adecuado para obtener el modelo cinético que proporcionara una mayor confiabilidad estadística a los resultados obtenidos ($R \geq 0.9$) que en este caso fue el modelo 7. (ver anexo 2)

Dicho programa ofrece un modelo de doble compartimiento con una entrada de bolo y una salida de primer orden (las micro-constantes son la entrada); en donde existen las siguientes variables:

Variable independiente: tiempo.

Variable dependiente: concentración.

Parámetros: volúmen, dosis, K_{elim} , K_{12} , K_{21} .

Ecuación: Concentración (tiempo) = $Ae^{-\alpha \cdot \text{tiempo}} + Be^{-\beta \cdot \text{tiempo}}$

Este modelo proporciona el cociente de la constante de eliminación K_{elim} , el cociente de la dosis/volúmen, el cociente de la transferencia del primer compartimiento hacia el segundo compartimiento, (K_{12}) y el cociente de la transferencia del segundo compartimiento hacia el primer compartimiento, (K_{21}); el modelo de dos compartimientos permite encontrar un número de variables de la concentración en el compartimiento después de un período dado. También proporciona el área bajo la curva (AUC), la vida media de la constante de eliminación ($K_{elim-half}$), la vida media de alfa, la vida media de beta, A y B, el área en el momento de la curva (AUMC), el tiempo de residencia, el área bajo la curva hasta el último punto del tiempo, el área bajo la curva del último punto del tiempo y el tiempo de residencia del último punto del tiempo.

Algunos datos como son: volúmen de distribución aparente del compartimiento central (Vd_C), volúmen de distribución de área (Vd_{area}), volúmen de distribución en

³ MicroMath Sci. Salt Lake City, Utha. USA (1995)..

el estado estable (Vd_{ss}), depuración sistémica (Cl_s) y concentración en plasma al momento cero (Cp_0) se obtuvieron a partir de las siguientes fórmulas:

$$Vd_C = \text{Dosis IV} / Cp_0$$

$$Vd_{area} = \text{Dosis IV (dosis no total)} / (A/\alpha + B/\beta) \beta$$

$$Vd_{ss} = \text{Dosis IV} \cdot AUMC/AUC^2$$

$$Cl_s = \text{Dosis IV}/AUC$$

$Cp_0 = A + B$, donde A = concentración de piroxicam al momento cero, extrapolado por linealización de residuales y B = concentración de la fase terminal.

5.4. Análisis estadístico.

La evaluación estadística de los resultados se realizó por medio de un análisis descriptivo e inferencial por: media, desviación estándar, regresión lineal y anova de dos entradas, así como correlación simple entre el tiempo y la concentración plasmática. (véase anexo 3).

6. RESULTADOS.

En los resultados de los ensayos se encontró un índice de correlación de 0.998, lo que nos indica una correlación lineal de respuesta entre la concentración del piroxicam y la superficie de la señal del cromatograma.

La cantidad recuperada por el análisis de CLAR fue del 90%.

En el cuadro 2 se listan las concentraciones adicionadas al plasma equino y las áreas bajo las curvas obtenidas del análisis de CLAR con la finalidad de obtener una curva patrón.

En la figura 3 se ilustra la curva de calibración con el plasma equino limpio al que se le añadieron concentraciones crecientes de piroxicam. En la figura 3' se presentan los cromatogramas del plasma con los estándares de referencia en los que se aprecia el área bajo la curva (AUC) de los cromatogramas. La concentración de piroxicam se calculó a partir de dicha curva en la que se puede observar una linealidad entre las áreas bajo las curvas de los cromatogramas y la concentración del piroxicam.

En todas las curvas se obtuvieron límites de referencia $r=0.9$, $a=0.072$, $b=0.000012$.

En el cuadro 3, se listan los resultados obtenidos en el cromatógrafo de líquidos de las concentraciones plasmáticas del piroxicam de cada caballo a los diferentes intervalos establecidos; dichos resultados se expresan en $\mu\text{g/ml}$. Aquí se observa una decreción de la concentración plasmática conforme avanza el tiempo, lo cual se confirma con el índice de correlación que se obtuvo (-0.506).

En el cuadro 4, se describen las variables farmacocinéticas del piroxicam obtenidos a partir del modelo 7 del programa de computación PKAnalyst que incluyen: área bajo la curva (AUC), volumen de distribución aparente del compartimiento central (V_{dc}), volumen de distribución aparente en la fase estable ($V_{d_{ss}}$), constantes de distribución y posdistribución respectivamente (α, β), extrapolación a tiempo cero de la fase de distribución (A), extrapolación a cero de la fase de posdistribución (B), vida media de distribución ($T_{1/2\alpha}$), vida media de la fase de posdistribución ($T_{1/2\beta}$), depuración durante el estado estable (Cl_s), concentración máxima plasmática extrapolada al momento cero (C_{p0}), constante de difusión del compartimiento central al periférico (K_{12}), constante de redistribución del compartimiento periférico al central (K_{21}) y constante de eliminación (K_{10}). La biodisponibilidad (F) no se realizó debido a que al administrar el piroxicam en los caballos por vía intramuscular se observaron signos de dolor intenso, taquicardia, taquipnea y temblor muscular por lo que se decidió no realizar la fase intramuscular, por lo anterior, se recomienda no administrar este medicamento por esta vía en equinos.

(Para mayor detalle acerca de los términos aquí descritos, véase el glosario).

Con estos datos se especuló sobre los intervalos de dosificación: los datos cinéticos de éste estudio indican que la vida media del piroxicam en caballos es de 0.8 h por lo que la eliminación del 99.99% del fármaco ocurre en este tiempo, en tan solo 1.44 se elimina el 87.5% del fármaco restante, con lo cual, en tan solo 4 horas, (5 vidas medias), se tendrán 0.325µg/ml de piroxicam en el plasma; si se hace una comparación con lo que sucede en humanos, y de acuerdo a lo observado por Wiseman y Hobbs (22), quienes en humanos obtuvieron concentraciones límites inferiores de 0.5µg/ml para detectar un mínimo de actividad terapéutica del piroxicam; la dosificación en caballos debería realizarse antes de las 4 horas; con estos datos se deduce que el intervalo de dosificación empleado por los médicos veterinarios dedicados a la clínica equina es demasiado amplio para un óptimo efecto del piroxicam.(véase discusión).

En las figuras 4, 5, 6, 7, 8 y 9 se observan las gráficas originales obtenidas del programa PKAnalyst de cada uno de los caballos en las que se aprecia la relación entre la concentración plasmática del piroxicam vs tiempo.

Los resultados que se obtuvieron en el análisis estadístico indican que: el piroxicam disminuye linealmente con cinética de primer orden en cada caballo, independientemente del peso, edad y sexo, de tal suerte que las concentraciones de piroxicam difieran significativamente ($P < 0.05$) conforme transcurre el tiempo. La concentración plasmática de piroxicam disminuye drásticamente los primeros minutos posterior a la administración IV, por lo que se puede asumir que el fármaco se ajusta a un modelo de doble compartimiento.

El resultado de la correlación múltiple (-0.505818) indica que conforme transcurre el tiempo disminuye la concentración; la correlación cuadrática (0.255851) indica que existe correlación entre tiempos.

7. DISCUSIÓN.

En la mayoría de los estudios en la literatura y por el costo de la química analítica, el número de sujetos utilizados para definir una farmacología corresponde al mismo número de individuos que se utilizaron en este ensayo. (3,4,6)

El presente ensayo es una aportación al conocimiento de la farmacocinética del piroxicam en caballos al administrar una dosis e identificarlo en el plasma sanguíneo aunque faltaría la identificación del fármaco en el órgano blanco (el sitio de la inflamación).

En humanos, la administración del piroxicam se hace diariamente por la vía oral para obtener una absorción gastroentérica continua y por largo tiempo lo que permite su persistencia en el plasma sanguíneo ya que su absorción es más alta que la eliminación.

La mayor concentración de piroxicam se obtuvo en el estudio *in vitro*, en donde el piroxicam se adicionó directamente al plasma del caballo; obteniéndose una recuperación hasta del 95%. En este mismo estudio el piroxicam se adicionó a la sangre completa del caballo con lo que se observó que el fármaco se une a las proteínas plasmáticas en más de un 99%; y al administrar el piroxicam vía IV a los caballos, la recuperación fue del 90% después de la hidrólisis con ácido clorhídrico.

Se eligió la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) dado que constituye una excelente opción para la identificación del piroxicam en la sangre y la orina del caballo, siendo un método más específico que la fluorimetría o la espectrofotometría (8,9).

Con los datos obtenidos de este ensayo se deduce que el piroxicam tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas y vida media muy corta, contrario a lo que sucede en humanos y perros, especies en las que el intervalo de dosificación puede ser mayor a las 24 horas. Esto puede deberse al equilibrio entre la absorción y la eliminación.

Al comparar la dosificación IV contra la oral, la IV permite una concentración alta y momentánea, pero la eliminación también será rápida y por lo tanto la duración corta. La intención de la administración IV es con el fin de su aparición rápida en el tejido blanco.

Para el desarrollo de la identificación del piroxicam en el plasma sanguíneo se hicieron varios ensayos previos con el fin de corroborar la veracidad del método: uno de ellos consistió en la administración del piroxicam en la muestra de sangre; al momento de la medición del piroxicam en el plasma la concentración fue el doble, lo que correspondió al volumen total de la sangre; esto indicó que el 100% del piroxicam se ligó a las proteínas plasmáticas. Esto también se explica por la base del método de extracción, ya que por una simple hidrólisis de las proteínas plasmáticas con ácido clorhídrico se libera el piroxicam ya sea aplicado *in vitro* o al inyectarlo IV.

La extracción del piroxicam plasmático con disolventes orgánicos también explica que se trata de un compuesto lipofílico. La identificación del piroxicam con el detector de fluorescencia acoplada al CLAR explica que se trata de un compuesto que tiene doble ligadura y emite luz al ser excitado por luz fluorescente. La longitud de onda de 360 a 750nm es específica para el piroxicam lo que permite una identificación precisa.

Se eligió el CLAR porque además de la preparación de la muestra para separar el compuesto, la columna a la que se sujetan las muestras es un sistema de separación por dos fuerzas una de arrastre o fase móvil y la otra de retención o fase estacionaria que permite una separación físico-química específica.

Se consideran tres pasos específicos para la identificación de piroxicam además de comparar el tiempo de retención con un estándar. Aún todavía más específica es la identificación cuando el estándar se mezcla con una de las muestras de plasma que al momento de observar la señal en el cromatograma será igual a la suma de las áreas del piroxicam en la muestra y del piroxicam en el estándar. Este ensayo se considera como un sistema de confirmación para la identificación de los compuestos a analizar por CLAR.

Es importante señalar que este estudio para definir la farmacocinética del piroxicam en caballos es extemporáneo, esto es, un fármaco que se utiliza para una especie tan susceptible a reacciones adversas como el equino debió haber sido estudiado en su totalidad antes de incorporarlo a la clínica. Por ejemplo, los clínicos que lo recomiendan lo han aplicado tanto por vía intramuscular como intravenosa (cebú 1999) y sin embargo, de una muestra tan pequeña como 5 caballos, 2 presentaron una reacción anafilactoide generada por la aplicación intramuscular de la presentación comercial del piroxicam. Adicionalmente, los clínicos recomiendan un intervalo de dosificación de 24 horas y, dada la vida media de excreción encontrada en este estudio (0.8 h), la eliminación del 99.99% del fármaco ocurre en tan solo 0.8 h y en tan solo 1.44 h se elimina el 87.5% del fármaco restante. Considerando una CpO de 629.46µg/ml y una fase de rápida distribución que se estabiliza alrededor de 10µg/ml, en tan solo 4 horas (5 vidas medias) se tendrán 0.325µg/ml de piroxicam en el plasma.

De acuerdo con *Wiseman y Hobbs* (22), quienes en humanos obtuvieron concentraciones límites inferiores de 0.5µg/ml para detectar un mínimo de actividad, la dosificación en caballos debería realizarse antes de las 4 horas, mientras que en el hombre la dosificación del piroxicam puede extenderse más allá de las 24 horas. Esto se debe a que en la vida media del piroxicam en el ser humano es de 45 horas (22). Así mismo, en el perro la vida media de eliminación se calcula en 40.2 horas y el intervalo de dosificación deberá extenderse correspondientemente (8,28). Con todos estos datos, se infiere que el intervalo de dosificación comúnmente utilizado para la administración del piroxicam en caballos es demasiado amplio y la dosis aquí utilizada (1mg/kg) es baja para obtener un efecto óptimo del piroxicam; sin embargo se necesita desarrollar estudios de farmacodinamia (PD) del piroxicam en caballos para determinar con precisión la dosis a utilizar.

La farmacocinética del piroxicam en el caballo difiere de la del hombre y la del perro esencialmente por el parámetro de vida media; la vida media del piroxicam en caballos a una dosis de 1mg/kg de peso corporal es de 0.8 horas, mientras que en el hombre a una dosis de 20 mg/kg de peso, la vida media es de 45 h y en el

perro a una dosis de 0.3 mg/kg de peso es de 40.2 horas.(28,29) Esta variación podría explicarse por la inexistencia de vesícula biliar en los equinos, reflejándose esto en una modificación en las secreciones biliares. Aunque ésta diferencia también podría deberse a una fijación diferente a las proteínas plasmáticas (9).

Las implicaciones de no definir la farmacocinética del piroxicam en caballos antes de usarlo clínicamente son en este caso las de una eficacia limitada pues al menos las concentraciones plasmáticas indican que no hay actividad antiinflamatoria o analgésica de las 8 a las 24 horas post-administración. Sería importante definir si se puede extender el tiempo de acción del piroxicam mediante la formulación de un piroxicam de liberación sostenida o larga acción o bien determinando si posee una cinética de orden cero dando dosis mayores como es el caso de la fenilbutazona cuyas vidas medias fluctúan de 3 a 7.5 horas (30).

Sin especificar con precisión el valor de la vida media del piroxicam *Evans et al* (31) reportan una vida media que fluctúa entre 2 y 3 horas cuando se administró parenteralmente. En ese sentido, los resultados obtenidos en este ensayo son razonablemente comparables dado que las diferencias pueden adscribirse a los vehículos de la presentación farmacéutica. Sin embargo, *Montana et al* (32) encontraron una vida media de más de 18 horas cuando se administró por vía oral, diferencia que se puede adscribir a la tasa de absorción más que de excreción (fenómeno de flip-flop). Este último punto puede resultar de importancia clínica si se requieren efectos prolongados. Un análogo oxicano, el meloxicam tuvo una vida media en caballos de 2.7 horas (33) y un volúmen de distribución (Vd área) de 0.164 lt/kg. Comparativamente el piroxicam se elimina más rápido pero tiene un volúmen de distribución (Vd área) muy similar al meloxicam (0.177 lt/kg). De hecho, la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos tienen un volúmen de distribución (Vd área) bajo a intermedio como se postula en la hipótesis de este trabajo. Por ejemplo, la fenilbutazona tiene un volúmen de distribución (Vd área) de 0.158 lt/kg (30), el ketoprofeno de 0.276 lt/kg (34), 0.160 lt/kg para flunixinina (30), 0.250 lt/kg para carprofeno (35), 0.163 lt/kg para naproxeno (36). En estos casos los valores indican el grado de difusión a los

tejidos y son una medida indirecta de eficacia tisular o plasmática. En este sentido se puede especular que el piroxicam tiene un efecto superior al ácido acetil salicílico a nivel tisular, y similar a la fenilbutazona pero inferior al ketoprofeno y carprofeno. Aunque este punto de vista carece de un sustento farmacodinámico es útil como variable inicial para demarcar la utilidad del piroxicam. En particular resulta difícil y a menudo controvertida la medición de la eficacia antiinflamatoria de los AINE's. Por ejemplo, *Lees et al* (33) en un modelo de farmacocinética y farmacodinamia no encontraron relación entre la concentración del fármaco y la magnitud de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (eicosanoides) y en otros estudios en los que se evaluó la inhibición de la migración de leucocitos a un sitio inflamado experimentalmente tampoco encontraron relación dosis – efecto (33). En este sentido es posible que al igual que la flunixin meglumine, el piroxicam puede tener un efecto aún cuando ya no existan concentraciones plasmáticas detectables (37). Si esta especulación es cierta deberá demostrarse con estudios encaminados a evaluar la síntesis de eicosanoides. Dado que el piroxicam es un inhibidor reversible de la cicloxigenasa, se puede evaluar su permanencia en el organismo mediante el efecto clínico relacionado con el procesos inflamatorios como la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y la gota aguda. Al existir una "agresión" al organismo, existen una cadena de eventos que se conoce como cascada de la inflamación; hay una respuesta celular hacia el sitio dónde se produjo la lesión, por un lado se genera fagocitosis y por otro hay liberación y síntesis de anticuerpos de los cuales algunos se agregan de manera irreversible y comienzan a degenerar y otros liberan compuestos intracelulares como enzimas lisosomales hacia el líquido extracelular. Muchos mecanismos bioquímicos suceden consecuentemente, o paralelamente con estos eventos celulares. Las células requieren de energía para llevar a cabo sus funciones y la glicólisis es una fuente para la producción de ácido láctico y ATP (adenosin-tri-fosfato). La parte final de la cascada corresponde al pH asociado con la inflamación; el ácido araquidónico es liberado de las células y comienza la elaboración de prostaglandinas, la formación de sustancias vasoactivas como la bradiquinina, así como, la formación de fibrina; la agregación

plaquetaria contribuye a la trombogénesis, las enzimas lisosomales digieren los componentes tisulares. Las prostaglandinas intervienen en el dolor y la inflamación junto con otras sustancias vasoactivas las cuales comprometen la integridad vascular y esto es lo que causa el edema. Si estos eventos continúan por tiempo suficiente pueden causar la destrucción del tejido, y entonces se produce un estado patológico de inflamación.(22)

El mecanismo de acción del piroxicam es interviniendo en muchos de los pasos antes descritos. Inhibe la quimiotaxis en la respuesta celular; *in vitro*, se ha demostrado que inhibe la fagocitosis y la liberación de hidrolasas lisosomales, así cómo también inhibe la agregación plaquetaria (38,39,40). El piroxicam no inhibe la actividad espasmogénica de la histamina, serotonina, la acetilcolina o las prostaglandinas pero es un potente inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas (41). Se ha observado de manera *in vitro* que no bloquea o lo hace de manera muy pobre a la fosfolipasa, el tromboxano o la prostaciclín-sintetasa. *In vivo*, los estudios con animales de laboratorio han demostrado que inhibe la acumulación de metabolitos de las prostaglandinas, en ratas gestantes el parto se ha visto prolongado por el piroxicam. Un efecto bien identificado con el uso de otros AINE's se ha observado con piroxicam y es la asociación con la reducción en la producción de prostanoides lo que permite la expulsión del feto a término (42,43, 44). En humanos, con una sola dosis de 20 mg/kg de piroxicam se observa en 2 horas una significativa inhibición de la síntesis de PGE1, PGF2 y PGF2 α , con un bloqueo continuo por más de dos días posteriores a la administración del piroxicam. Esto se explica por la larga vida media del piroxicam y a su vez, explica la administración cada 24 horas en humanos (45).

Los valores promedio de K12 y K21 son congruentes con la idea de una permanencia más larga del piroxicam, lo que concordaría con lo antes dicho, (se inhibe la ciclooxigenasa aunque ya no hay piroxicam). Esta característica no esta explorada para todos los AINE's pero esta bien identificada para la flunixinina (37) y es mucho menos marcada para el ketoprofeno cuyos valores son de K12=2.44 y K21=1.47, mientras que en el piroxicam es K12=5.85 y K21=1.17.

En el cuadro 5 y a manera de comparación, se observan las principales variables farmacocinéticas de los antiinflamatorios no esteroideos más comúnmente utilizados en caballos, se incluyen también los datos del piroxicam obtenidos en este estudio. Los AINEs se comportan de manera relativamente similar en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, como la vida media que en éstos fármacos y en la especie equina es corta: fenilbutazona 4-8 h, naproxeno 4 h y puede ser ultracorta como el caso del flunixin que es de 2 h, el ácido meclofenámico de 1h o el ketoprofeno de 0.9 h. (29). A una sola dosis intravenosa de 1mg/kg de peso la vida media del piroxicam en caballos es de 0.8 horas lo que podría compararse con la vida media de flunixin y ketoprofeno AINEs ambos de uso frecuente en la terapéutica equina.

Por todo lo anterior, se puede concluir que la utilidad del piroxicam en la práctica de la clínica equina es cuestionable, aún cuando, se realicen estudios de farmacodinamia del piroxicam en dicha especie, ya que la farmacocinética indica que éste se elimina de manera sumamente rápida y esto se traduce en concentraciones terapéuticas plasmáticas muy bajas y en muy poco tiempo, con las cuales no es posible obtener los efectos antiinflamatorios o analgésicos necesarios para detener o contrarrestar un problema dado.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Lizárraga IM, Sumano HL. Bases farmacológicas del uso de antiinflamatorios no esteroidales en caballos. *Vet. Méx.* 1998;29:83-99.
2. Robinson EN, editor. *Therapeutics. Current therapy in equine medicine.* 3rd ed. Saunders, 1992.
3. Araujo ACP, Salvadori MC, Velletri ME, Camargo MMA. Influence of on the detection of flunixin meglumine in horse urine samples. *Journal of Analytical Toxicology* 1990;14:146-148.
4. Auer DE, Ng JC, Reilly JS, Seawright AA. Anti-inflamatory drugs inhibit degradation of equine synovial fluid induced by free radicals. *Australian Veterinary Journal* 1991;68:403-405.
5. Auer DE, Ng JC, Seawright AA. Copper salicylate and copper phenylbutazone as topically applied anti-inflammatory agents in the rat and horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1990;13:67-75.
6. Auer DE, Ng JC, Seawright AA. Superoxide production by stimulated equine polymorphonuclear leukocytes –inhibition by anti-inflammatory drugs.- *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1990;13:59-66.
7. Barragry T. Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory drugs in horses. En *Therapy Drugs Veterinary. U.S.A.* 1994:514-544.
8. Sumano HL, de Vizcaya A. Tolerance and clinical evaluation of piroxicam in dogs. *Canine Practice* 1996;21:16-19.
9. Jaussaud DC. Caractères analytiques pharmacocinétiques et métaboliques du piroxicam –application au contrôle antidopage chez le cheval. *Revue Méd. Vét.* 1988;139:935-940.
10. Benoit E, Jaussaud P, Besse S, Videmann B, Courtot D, Delatour P, et al. Identification of a benzhydrolic metabolite of ketoprofen in horse by gas – chromatography -mass spectometry and high– performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* 1992;583:167-173.

11. Kallings P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clinics of North Am. Equine Pract.* 9 1993;523-541.
12. Bogan JA, Lees P, Yoxall AT, editores. *Agentes antiinflamatorios. Bases Farmacológicas de la medicina en grandes especies.* México: Ed. Científica, 1986.
13. MacAllister CG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Their mechanism of action and clinical uses in horses. *Veterinary Medicine March* 1994:237-240.
14. Traub-Dorgatz JL. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced ulcers. *Proceedings of the 33th Annual Convention; 1987 Diciembre* 129-132; New Orleans (Louisiana) U.S.A.
15. Galván JC. Usos terapéuticos y propiedades farmacológicas de la fenilbutazona en equinos. Estudio recapitulativo. *Fac. de Med. Vet. Y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México.* México D.F. 1983.
16. MacAllister CG, Taylor MC. Treating and preventing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. *Veterinary Medicine* 1994;241-246.
17. Pitts NE. Report of pharmacology, efficacy and safety of new class on anti-inflammatory agents: a review of piroxicam, efficacy and safety. *The American Journal of Medicine* 1982;72(a):77-87.
18. Mihalic M, Hofman H, Kajfez F, Kuftinec J, Blazevic N, Zinic M. Physico-chemical and analytical characteristics of piroxicam. *Acta Pharm. Jugosl.* 1982;32:13-20.
19. Mihalic M, Hofman H, Kuftinec J, Krile B, Caplar V, Kajfez F. Piroxicam En: *Analytical profiles of drug substances, vol. 15 Florey (K.) ed. Academic Press, Orlando* 1986;509-531.
20. Goodman A, Goodman L, Gillman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 6ª ed. Médica Panamericana, México 1981.
21. Albohobeish N, Rezzaghi K. Microscopic studies on the effect of piroxicam on duodenal mucosa of rat. *Indian Vet. J.* 1998;75:1130-1131.

22. Wiseman EH, Hobbs DC. Report: Pharmacology, efficacy and safety of new class on anti-inflammatory agents: a review of piroxicam. Review of pharmacokinetic studies with piroxicam. *The American Journal of Medicine* 1992;72(a):9-17.
23. Adams RH. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 7^a ed. Iowa state university press, USA 1995.
24. Craigmill AL et al. *Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary therapeutic drugs*. CRC press, USA 1994.
25. Sumano LH, Ocampo CL. *Farmacología veterinaria*. 2^a ed. McGraw – Hill Interamericana, México 1997.
26. Thomas T, Blake J, Potter M, Wood T. *Proceedings of the 7th International conference of racing analyst and veterinarians*. Louisville, Kentucky, 1988.
27. Richards JA, Cole DA, Hickey RJ, Sokol LS-W, High performance liquid chromatography assay for piroxicam in pharmaceutical products. *Journal of Chromatography Science* 1987; 25:292-295.
28. Galbraith EA, McKellar QA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam in dogs. *The Veterinary Record* 1991; 128: 561-565.
29. Lees P, McKellar QA, May SA and Ludwig B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the horse. *Equine Veterinary Journal* 1994; 26 (3): 203-208.
30. Toutain PA, Autefage A, Legrand C, Alvinerie M. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic / pharmacodynamic modelling. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1994; 17: 459-469.
31. Evans J, McKenna B, Lambert M. The pharmacokinetics of piroxicam (Feldene) in the dog and horse. 5th international conference on control of the use of drugs in racehorses, 1983 junio 12 – 16; Toronto (Canadá). 1983: 192-195.

32. Montana N, Montesissa C, Di Lauro F, Fadini L, Pompa G. Piroxicam: alcuni aspetti della sua farmacocinetica dopo somministrazione orale nel Cavallo. *Atti della Societa italiana delle Science Veterinarie* 1983; 37: 252-255.
33. Lees P, Sedgwick AD, Higgins AJ, Pugh KE, Busch U. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of miloxicam in the horse. *Br. Vet. J.* 1991; 147: 97-107.
34. Owens JG, Kamerlig SG, Barker SA. Pharmacokinetics of ketoprofen in healthy horses with acute synovitis. *J. Vet. pharmacol. therap.* 1995; 18: 187-195.
35. Lees P, Mckellar Q, May SA, Ludwig B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the horse. *Equine vet. J.* 1994; 26: 203-208.
36. Soma LR, Uboh CE, Rudy JA, Perkowski SZ. Plasma and synovial fluid kinetics, disposition and urinary excretion of naproxen in horse. *American Journal of Veterinary Research.* 1995; 56: 1075-1080.
37. Higgins AJ, Lees P, Taylor JBO, Ewins CP. Flunixin meglumine: quantitative determination in and effects on composition of equine inflammatory exudate. *Br. Vet. J.* 1986; 142: 163-169.
38. Wiseman EH, Chang YH, Lombardino JG. Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent. *Arzneim Forsch.* 1976; 26: 1300-1303.
39. Wiseman EH. Piroxicam (Feldene): theoretical desing and mechanism of action. *En piroxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent.* Ne York: Academy of profesional information services. 1980; 2-9.
40. Gaynor BJ, Constantine JW. The effects of piroxicam on platelet aggregation. *Experientia.* 1979; 35: 797-798.
41. Carty TJ, Eskra JD, Lombardino JG, Hoffman WW. Piroxicam a potent inhibitor of prostaglandin production in cell culture. *Prostaglandins* 1980; 19: 51-59.
42. Gaudet RJ, Alam I, Levine L. Accumalation of cyclo-oxygenasa products of arachidonic acid metabolism in gerbil brain during reperfusion after bilateral common carotid artery occlusion. *J. Neurochem* 1980; 240: 653-658.
43. Wiseman EH. Review of preclinical studies with piroxicam: pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology. *R. Soc. Med.* 1978; 1: 11-23.

44. Aiken J. Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats: evidence that prostaglandins contribute to expulsion of foetus. *Nature* 1972; 240:21-25.
45. Spector SL, Morris HG, Selner JC. Pulmonary, prostaglandin and clinical response of asthmatic patients with aspirin idiosyncrasy to a new nonsteroidal anti-inflammatory substance compared to aspirin. *J. Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 154-155.

9. CUADROS

Cuadro 1.

Clasificación de los AINEs. (Tomado de Lizárraga y Sumano (1)).

GRUPO	FAMILIA	FARMACO
Acidos carboxílicos	Acidos salicílicos	Acido acetilsalicílico Salicilato sódico Metilsalicilato Diflunisal Benorilato
	Acidos fenilacéticos	Paracetamol
	Acidos propiónicos	Ibuprofeno Fenoprofeno Flurbiprofeno Naproxeno Ketoprofeno
	Acidos antranílicos	Acido meclofenámico Acido mefenámico Acido flufenámico Acido tolfenámico
	Quinolinas	Cinchofeno
	Indoles	Indometacina
	Derivados del ácido acético	Sulindaco Tolmetina Eltanaco
	Acidos aminonicotínicos	Flunixina meglumina Clonixina
Acidos enólicos	Pirazolonas	Fenilbutazona Oxifenbutazona Dipirona Isopirina Azapropasona
	Oxicanos	Piroxicam Miloxicam Tenoxicam Sudoxicam

Cuadro 2.
Concentraciones de piroxicam adicionadas al plasma equino y sus respectivas áreas bajo la curva.

Concentración en $\mu\text{g/ml}$	Área bajo la curva (AUC)
0	0
0.1	2000
0.2	4000
0.3	6000
0.4	8000

Cuadro 3.
Concentración plasmática del piroxicam en equinos ($\mu\text{g/ml}$).

TIEMPO	CABALLO					
	229	185	93	429	693	X \pm DE
5 min	30.02	26.77	40.03	58.56	42.13	39.502 \pm 12.47
10 min	4.18	5.68	7.92	7.2	9.82	6.96 \pm 2.15
30 min	0.87	2.07	7.62	5.26	5.91	4.346 \pm 2.50
1 hora	0.51	1.64	4.8	1.45	0.96	1.872 \pm 1.69
2 horas	0.24	0.15	2.02	2.94	1.48	1.366 \pm 1.19
4 horas	0.08	0.24	0.72	0.58	0.76	0.476 \pm 0.30
CORRE-LACIÓN	-0.464	-0.517	-0.554	-0.469	-0.529	-0.506 \pm 0.03

Cuadro 4.

Variables farmacocinéticas de piroxicam en equinos después de una dosificación intravenosa (1mg/kg).

Variable (unidades)	Animales					Media DE
	429	693	229	185	93	X ±DE
Peso (kg)	526	520	350	460	550	481±80.48
Dosis total (mg)	526	520	350	460	550	481±80.48
α (h ⁻¹)	41.43	63.44	28.13	27.46	83.24	48.74±24.17
β (h ⁻¹)	0.567	1.83	0.883	1.00	0.668	0.989±0.499
T1/2 α (h)	0.016	0.010	0.024	0.025	0.008	0.016±0.007
T1/2 β (h)	1.22	0.377	0.784	0.692	1.036	0.821±0.324
VdC (l/kg)	3.46	1.02	12.21	18.62	0.22	7.10±8.00
Vd (àrea) (l/kg)	0.128	0.036	0.460	0.228	0.034	0.177±0.177
Vd (ss) (l/kg)	4.790	0.369	5.68	14.02	0.144	5.00±5.63
Cl _s ml/kg/min	11.58	6.131	31.22	40.78	1.799	18.30±16.86
AUC (μ g/ml.h)	45.40	84.81	11.21	11.28	305.62	91.66±123.38
AUMC (μ g/ml.h)	18.77	5.11	2.04	3.88	24.52	10.86±10.10
CpO (μ g/ml)	151.76	505.85	28.66	24.7	2436.37	629.46±1028.9
K10	32.28	58.24	24.49	19.00	79.44	42.69±25.46
K12	8.99	5.02	3.51	8.01	3.76	5.85±2.50
K21	0.728	2.00	1.01	1.44	0.700	1.17±0.548
R2	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99±0
A (μ g/ml)	145.99	492.72	27.34	21.09	2426.97	622.82±1026.6
B (μ g/ml)	5.77	13.13	1.32	3.61	9.40	6.64±4.68

Cuadro 5.

Variables farmacocinéticas de los principales antiinflamatorios no esteroideos utilizados en caballos.

FARMACO	T _{1/2β} (h)	Vd _c (ml/Kg)	Vd _{ss} (ml/Kg)	Cl (ml/Kg/h)	AUC (μg/ml·h)	REFERENCIA
Fenilbutazona	6.2	89	267	41.3	156	Toutain PL <i>et al.</i>
Flunixin meglumine	4.2	43	154	62.9	1564.2	Toutain PL <i>et al.</i>
Ketoprofeno	1.02	52.67	142.3	184.7	12.06	Owens JG <i>et al.</i>
Carprofen	18.1	21.2	220	58.9	57.9	Lees P <i>et al.</i>
Piroxicam	0.821	7100	5000	18.30	91.66	Este ensayo

10. FIGURAS

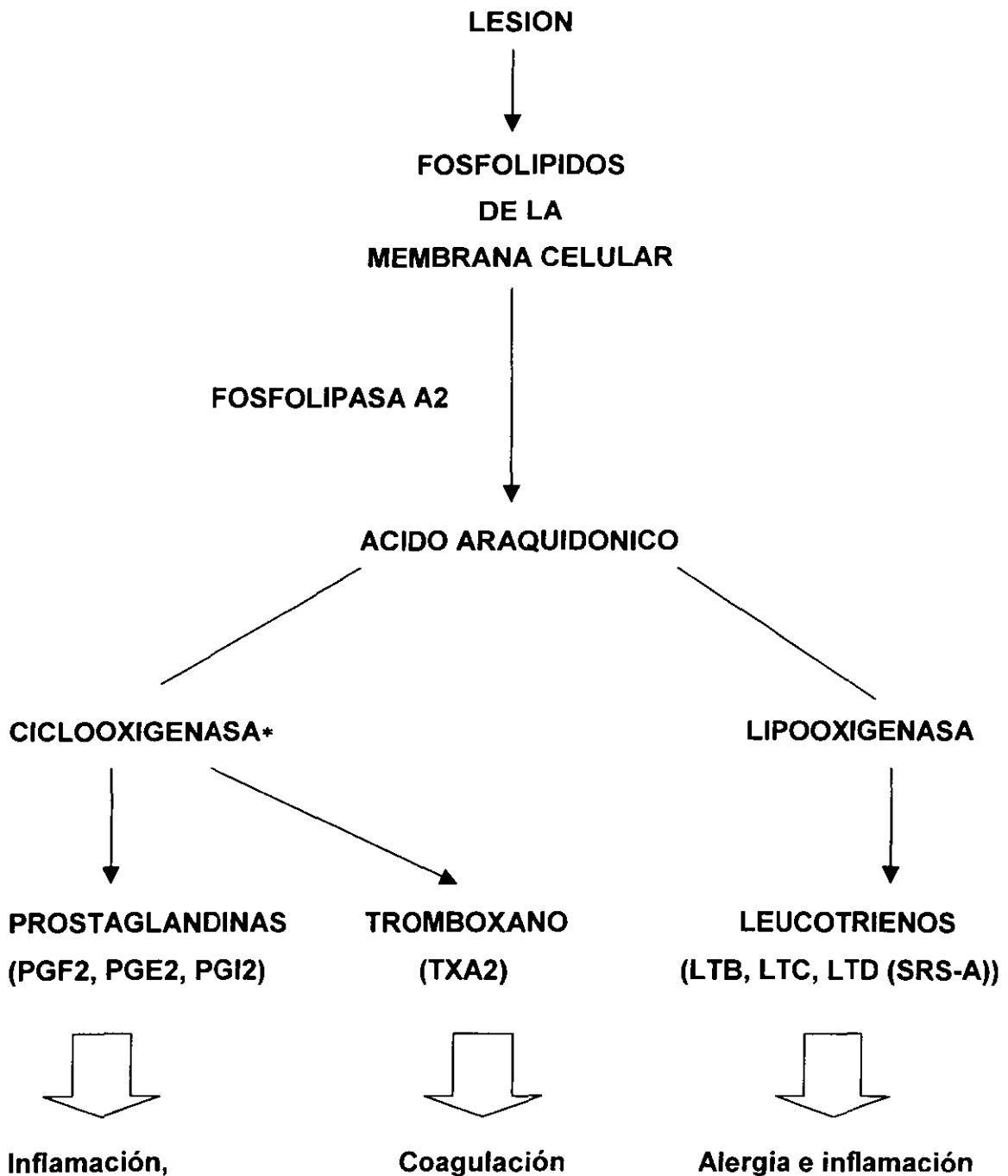
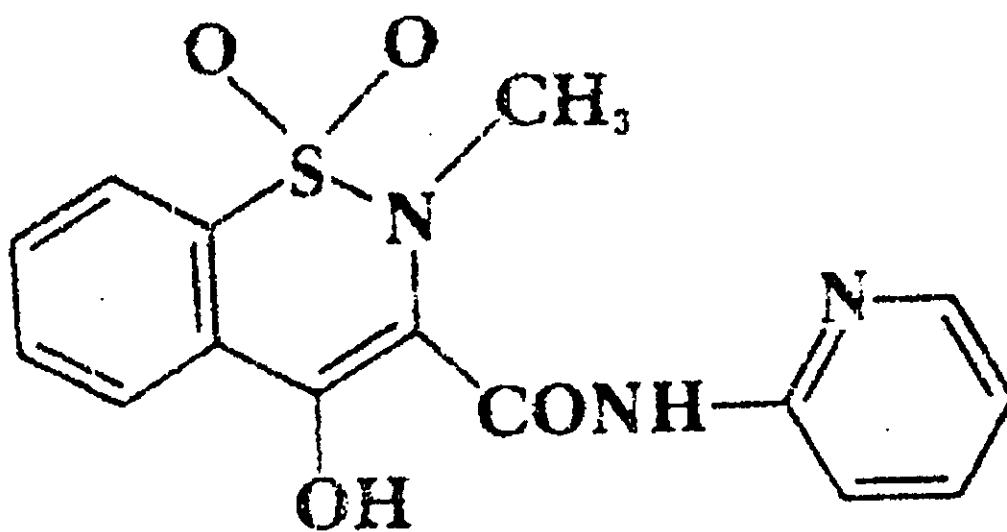


Figura 1. Sitio de acción de los antiinflamatorios no salicilatos* en el proceso de la inflamación. (Tomado de: Sumano, LH, Ocampo, CL. Farmacología Veterinaria, 1997 (25))



Piroxicam

Figura 2. Fórmula estructural del Piroxicam.

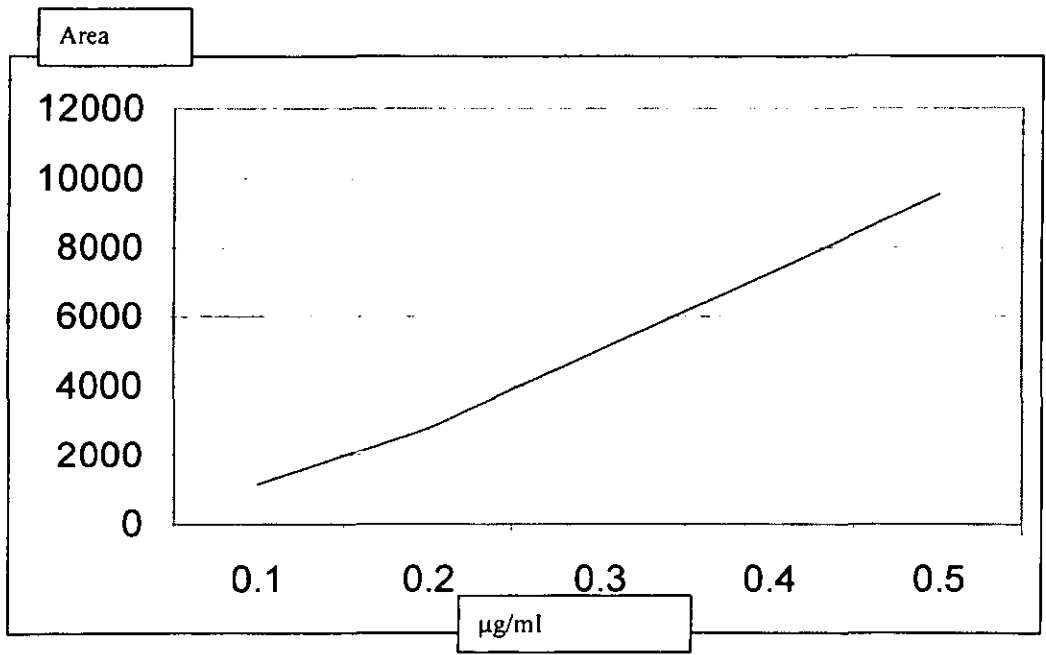


Fig. 3.-Curva de regresión entre áreas de los cromatogramas y concentración de los estándares de piroxicam ($R=0.998$; $a=0.072$; $b=0.0000012$)

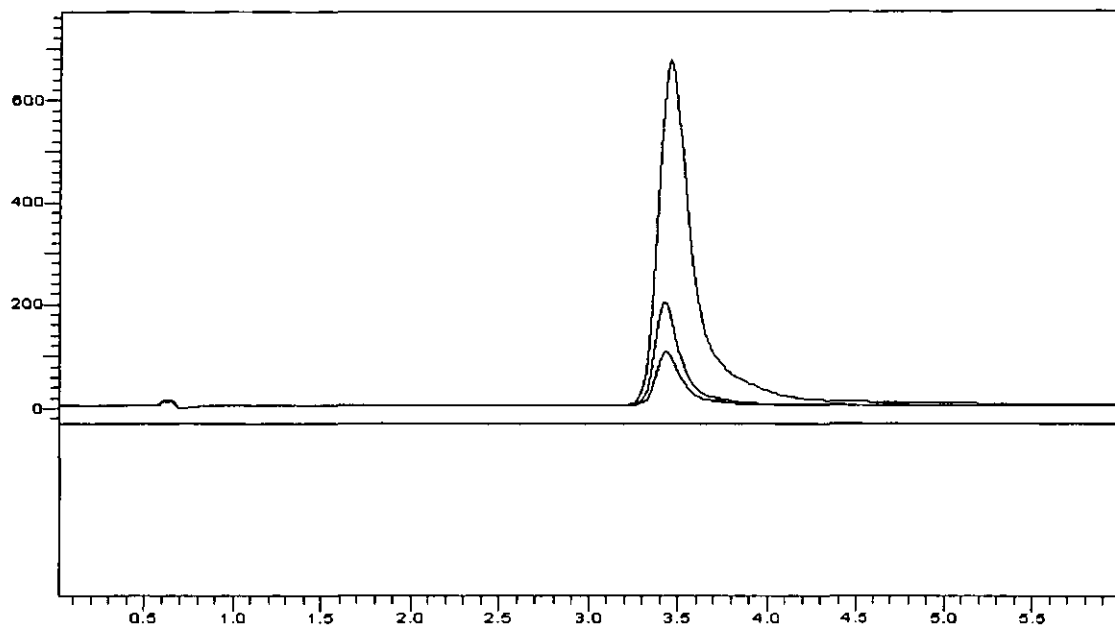


Figura 3' : Cromatogramas del los estándares de piroxicam: std 1=0.1 $\mu\text{g/ml}$; std 2 = 0.25 $\mu\text{g/ml}$; std 3 = 0.5 $\mu\text{g/ml}$

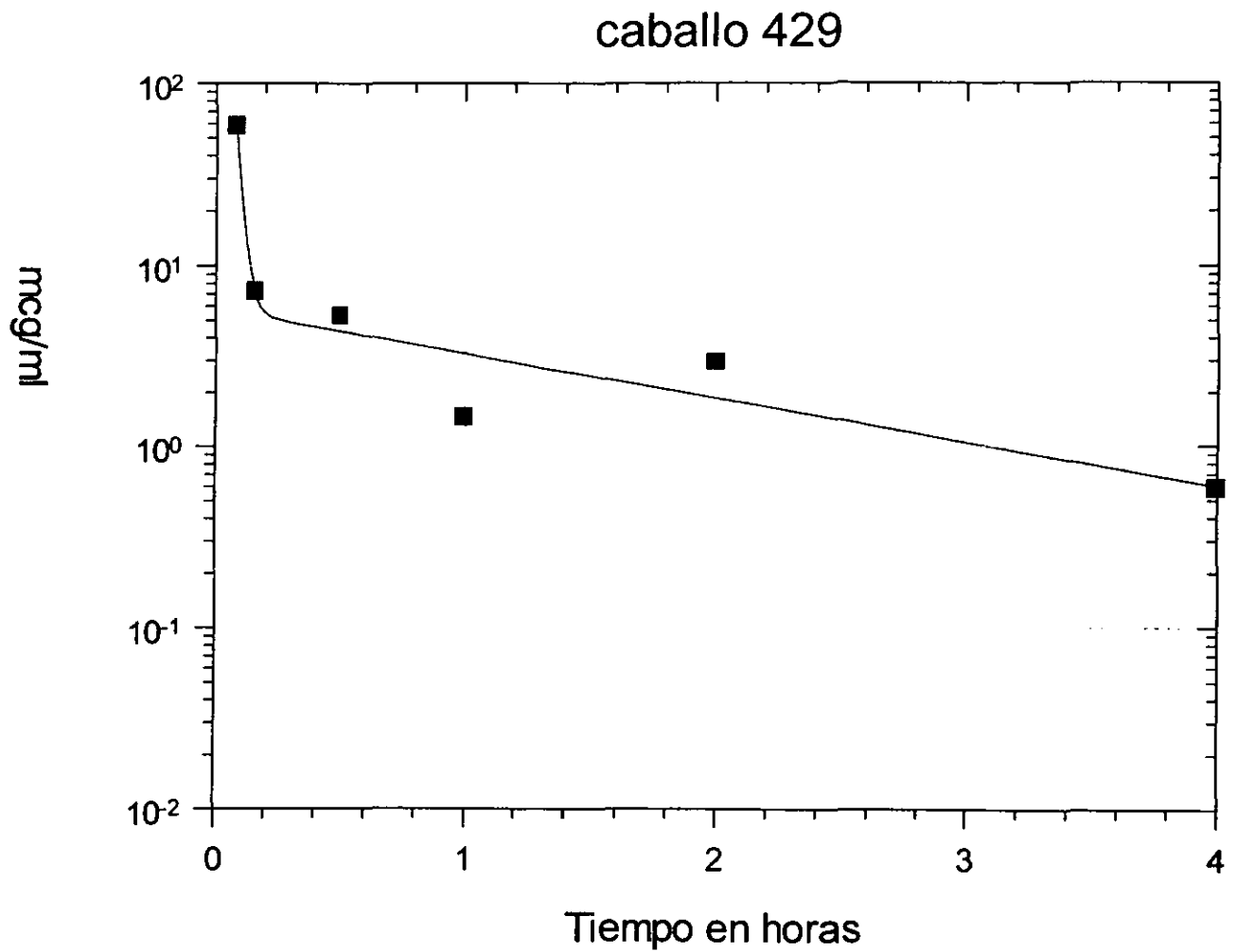


Fig. 4.- Relación de la concentración plasmática vs tiempo del piroxicam en el caballo #429 (gráfico original obtenido del programa PKAnalyst).

caballo 693

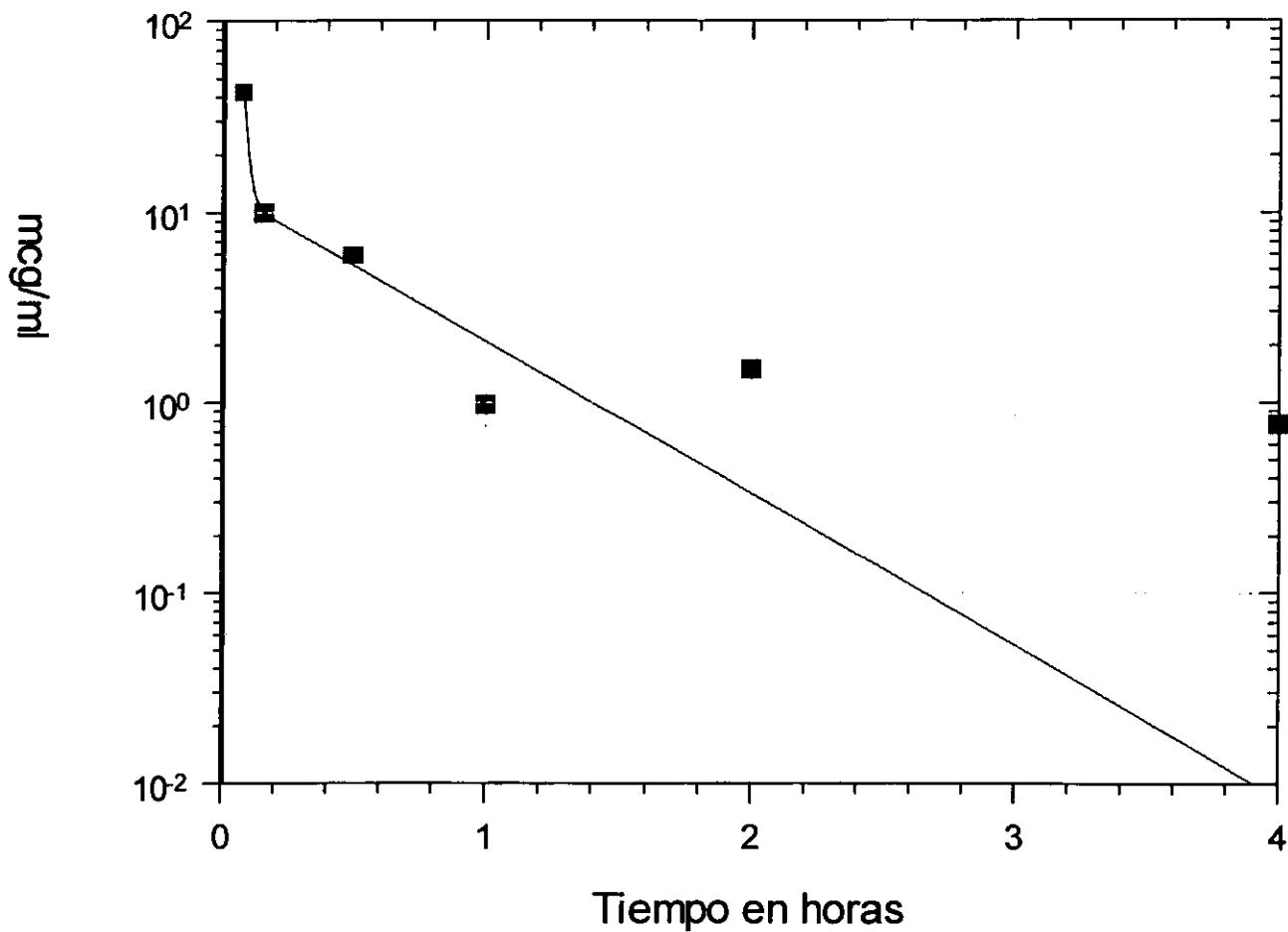


Fig. 5.- Relación de la concentración plasmática del piroxicam vs tiempo del piroxicam en el caballo # 693 (Gráfico original obtenido del programa PKAnalyst).

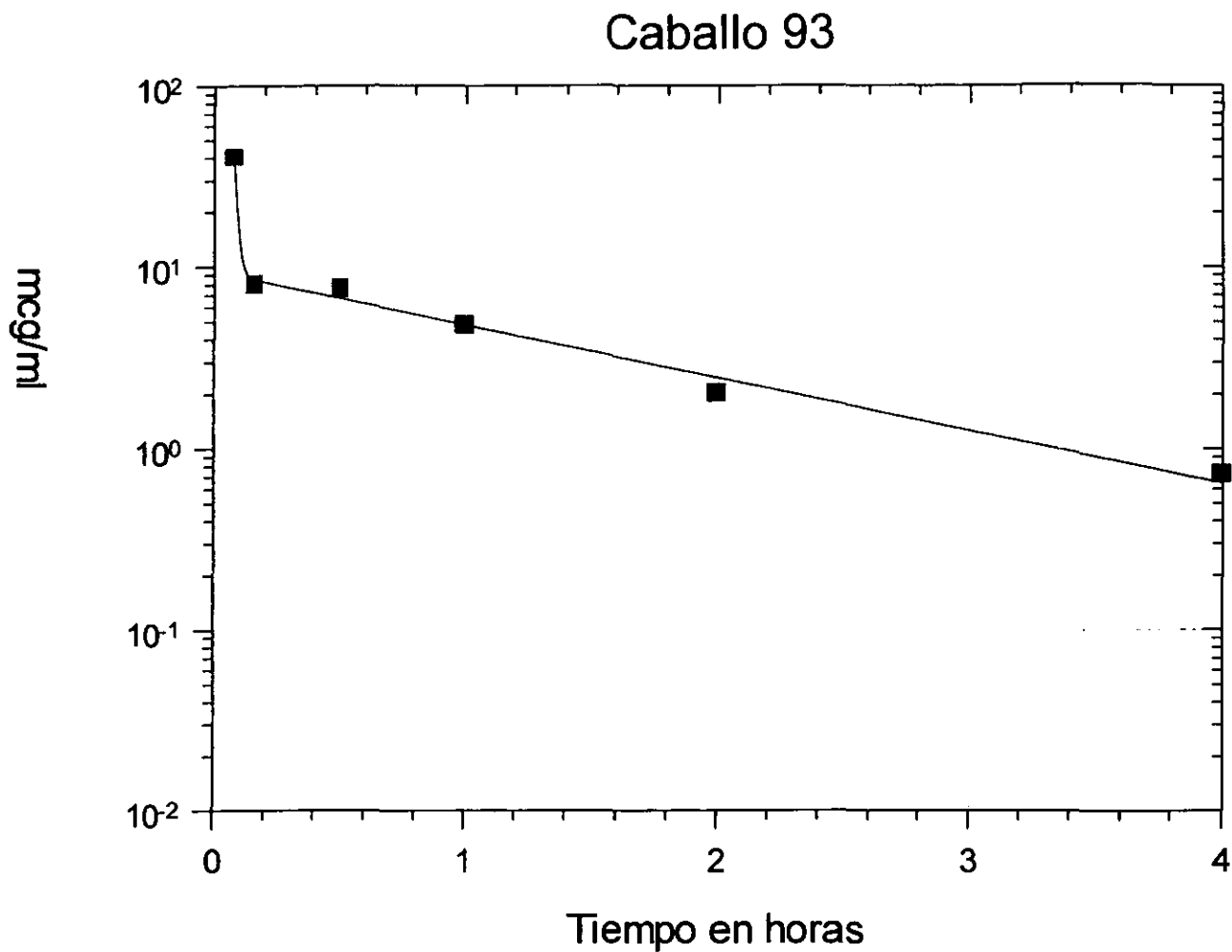


Fig. 6.- Relación de la concentración plasmática vs tiempo del piroxicam en el caballo # 93 (Gráfico original obtenido del programa PKAnalyst).

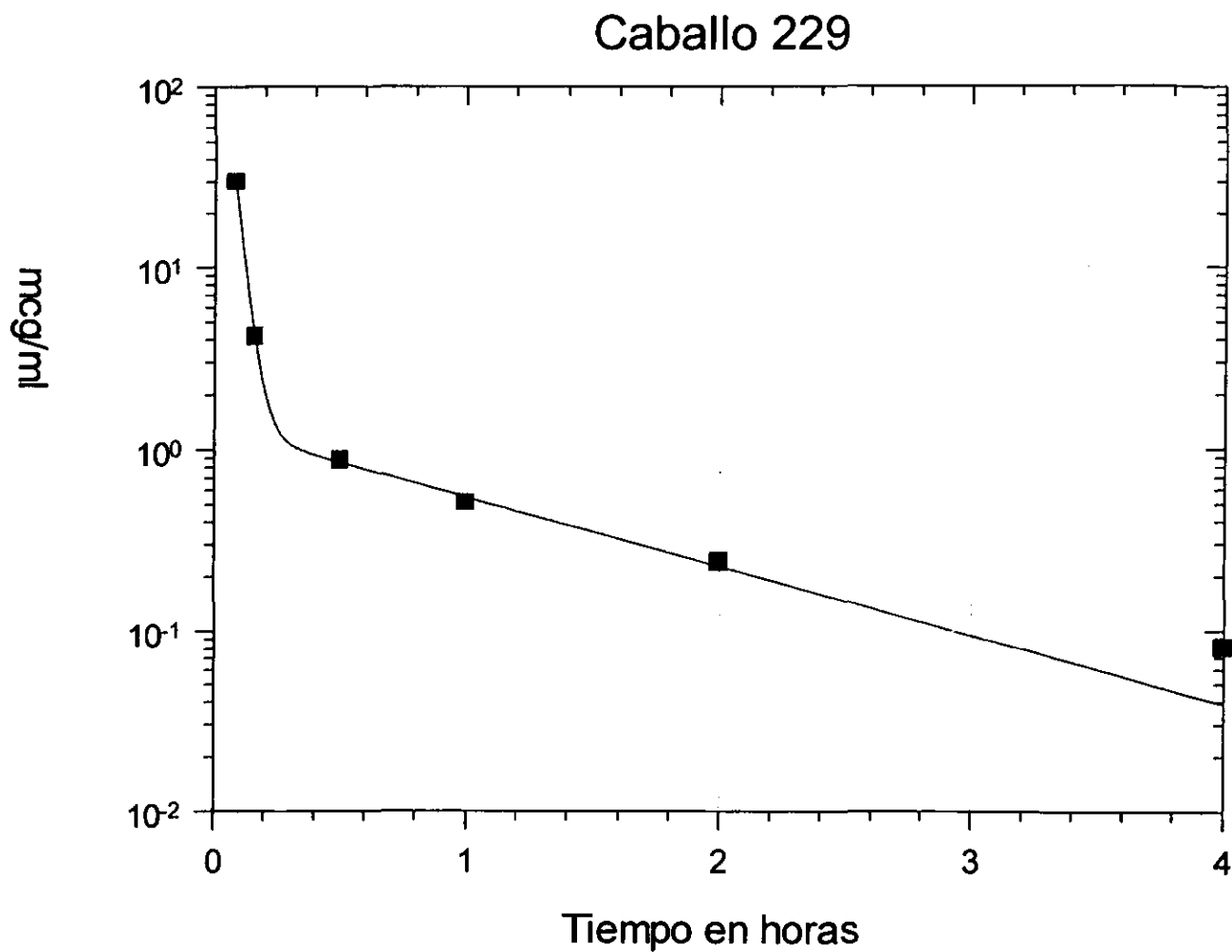


Fig 7.- Relación de la concentración plasmática vs tiempo del piroxicam en el caballo # 229 (Gráfico original obtenido del programa PKAnalyst).

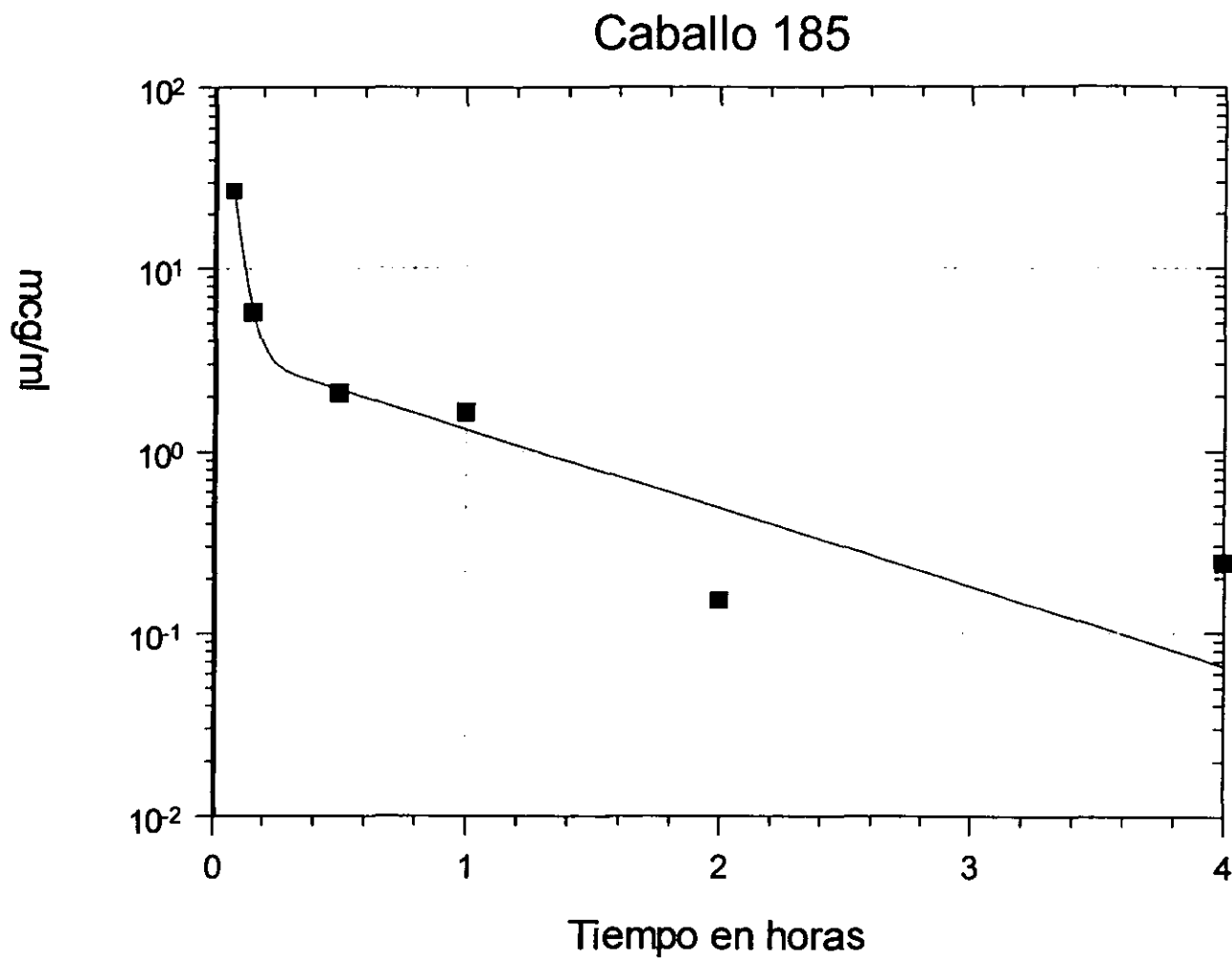


Fig. 8.- Relación de la concentración plasmática del piroxicam vs tiempo en el caballo # 185 (Gráfico original obtenido del programa PKAnalyst).

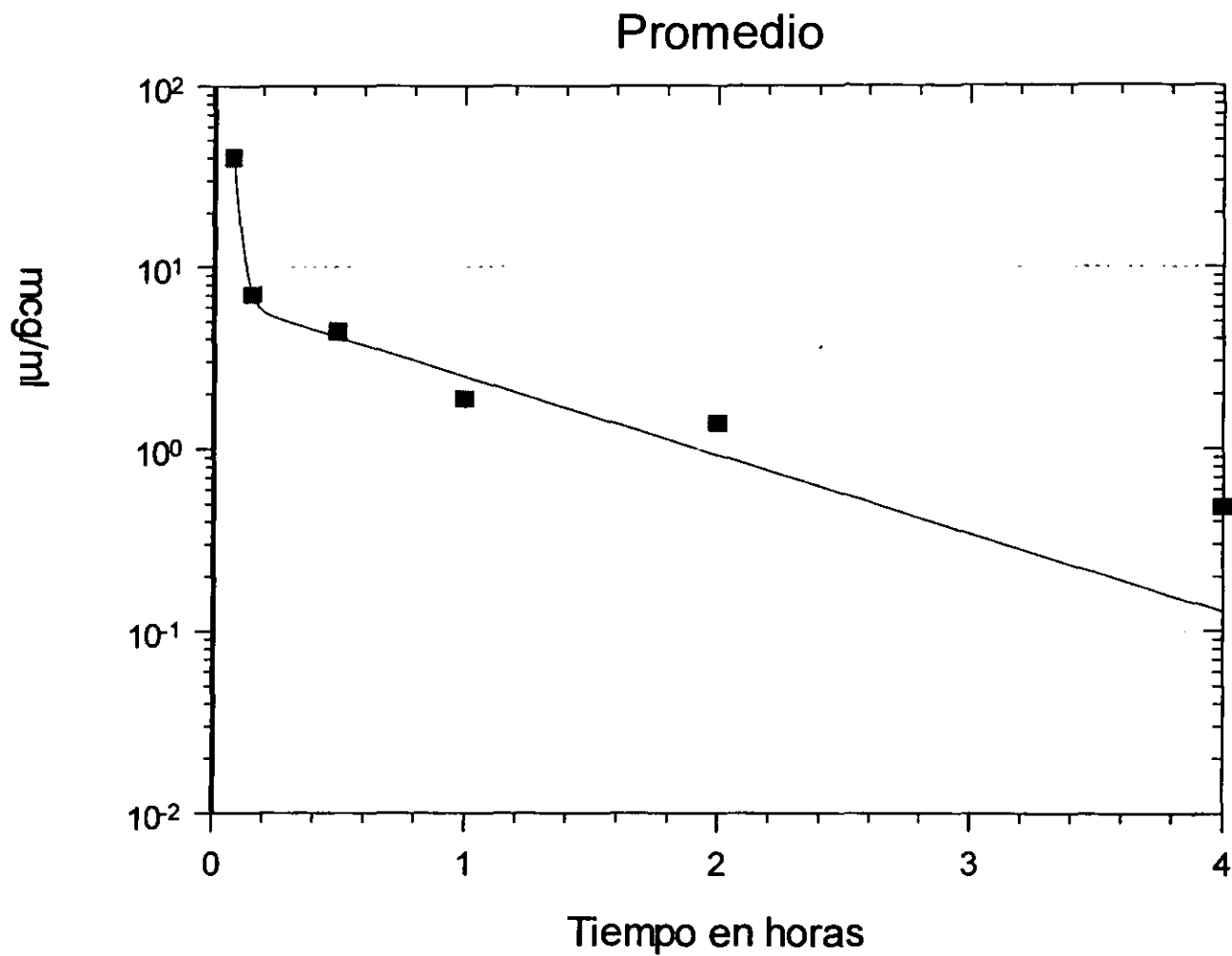
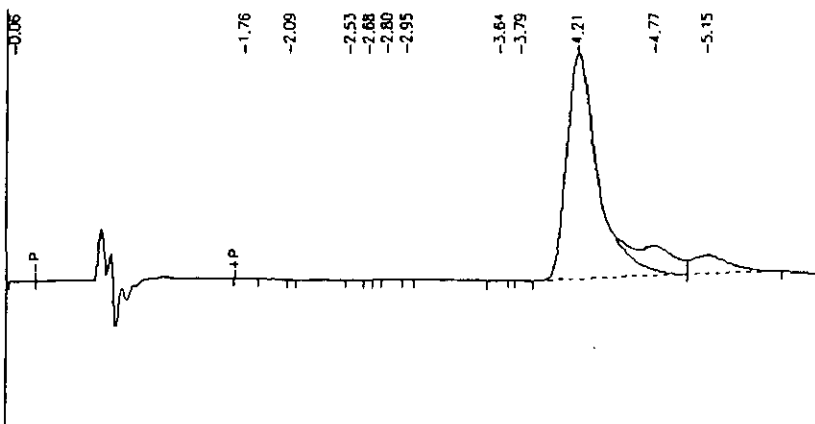
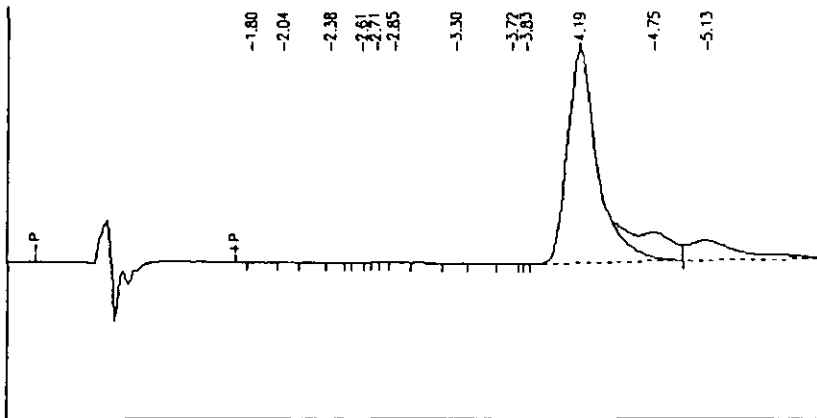
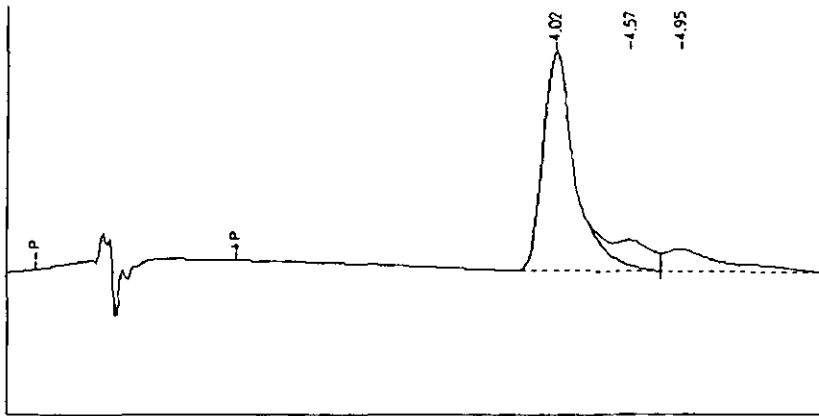


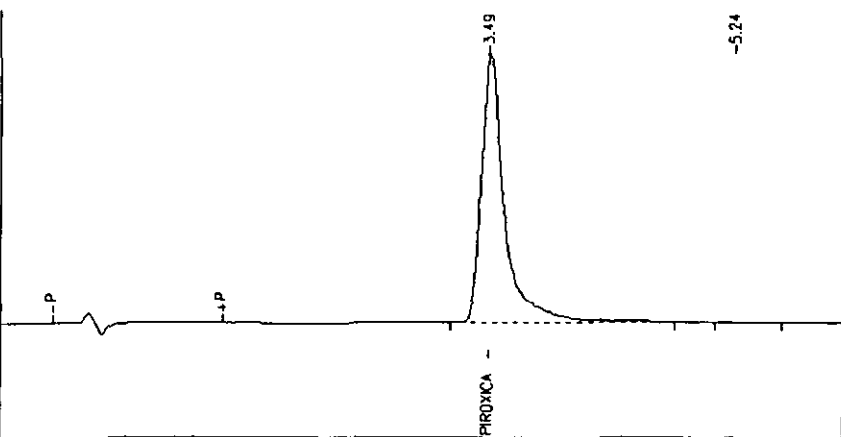
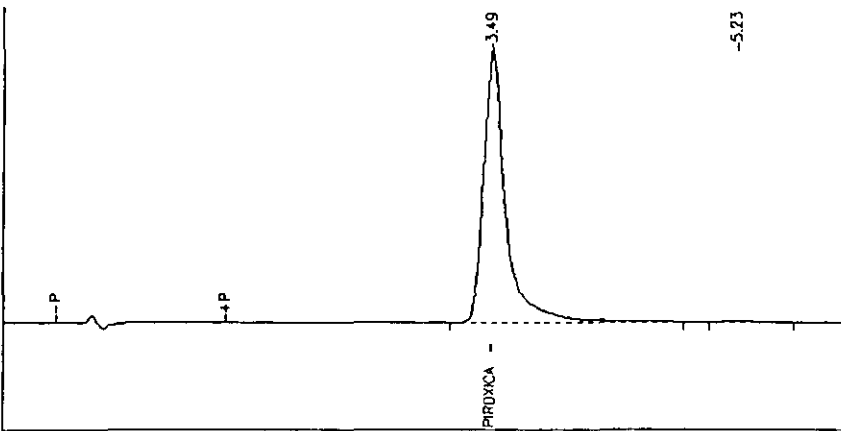
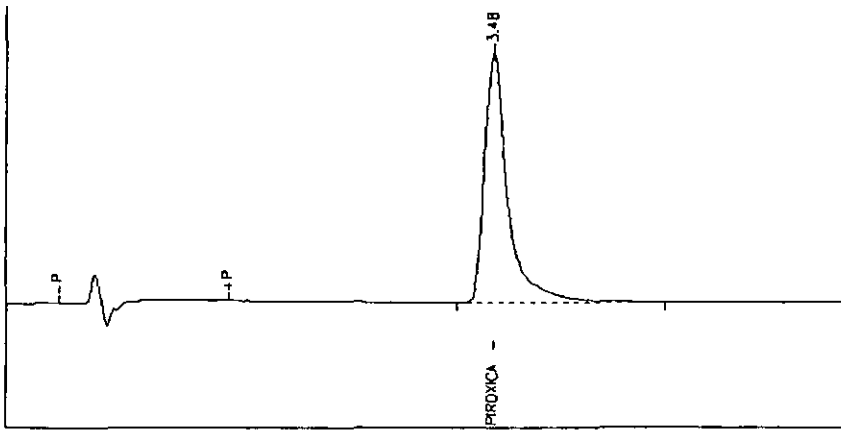
Fig. 9.- Relación de la concentración vs tiempo del promedio de los cinco caballos. (Gráfico original obtenido del programa PKAnalyst.)

ANEXOS

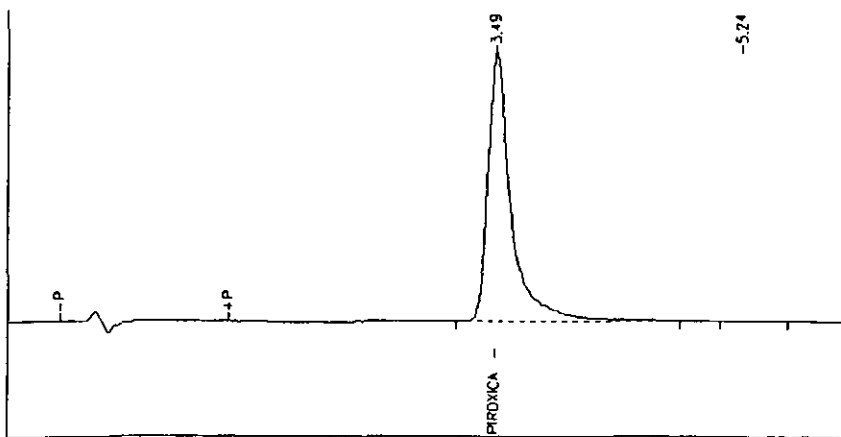
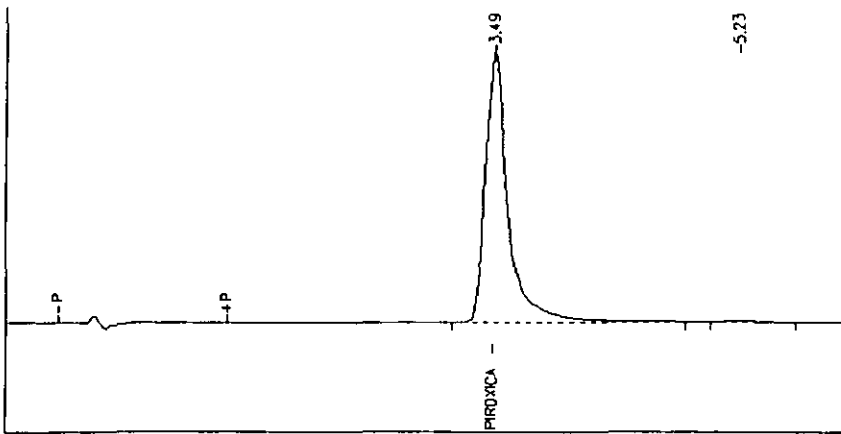
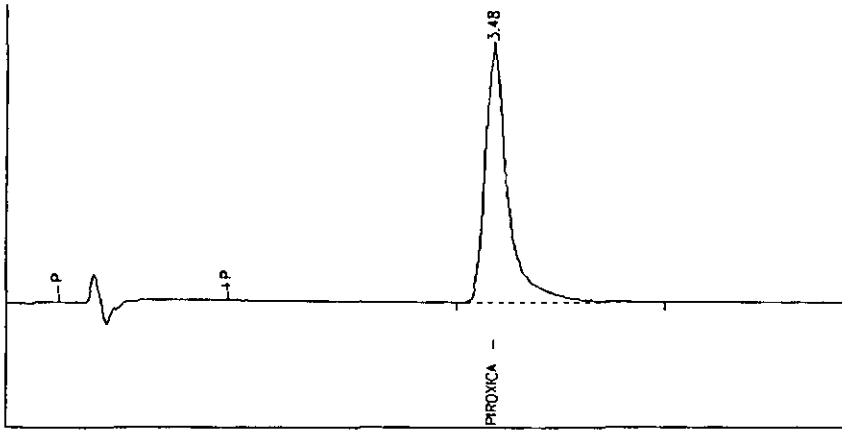
ANEXO 1



Cromatogramas de la curva de calibración de los estándares de piroxicam y tiempo de retención específico para cada superficie de muestra (original obtenido del cromatógrafo de líquidos).

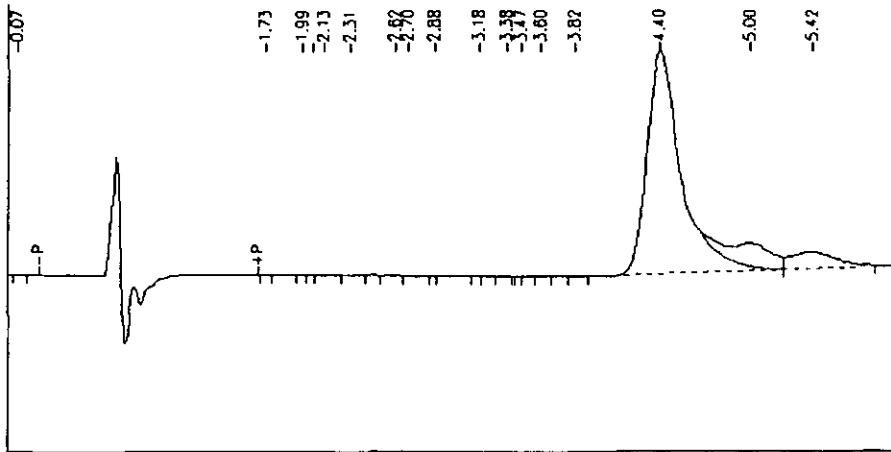


Cromatogramas de la curva de calibración de los estándares de piroxicam y tiempo de retención específico para cada superficie de muestra (original obtenido del cromatógrafo de líquidos).

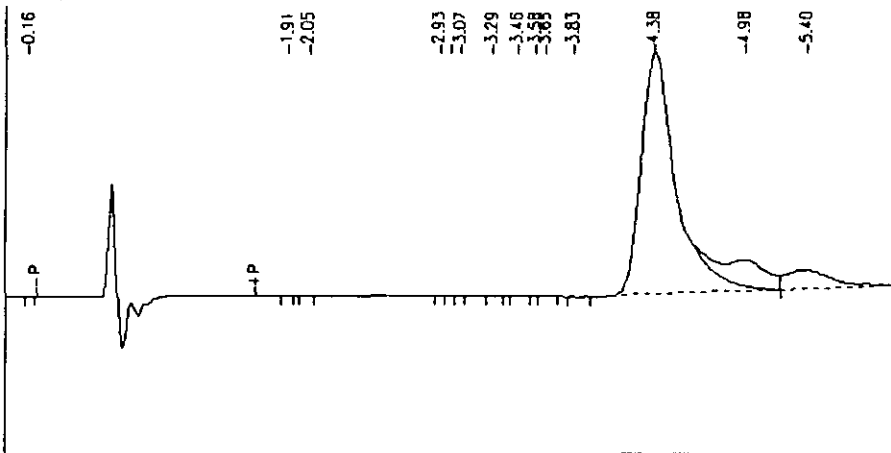


Cromatogramas de la curva de calibración de los estándares de piroxicam y tiempo de retención específico para cada superficie de la muestra (original obtenido del cromatógrafo de líquidos).

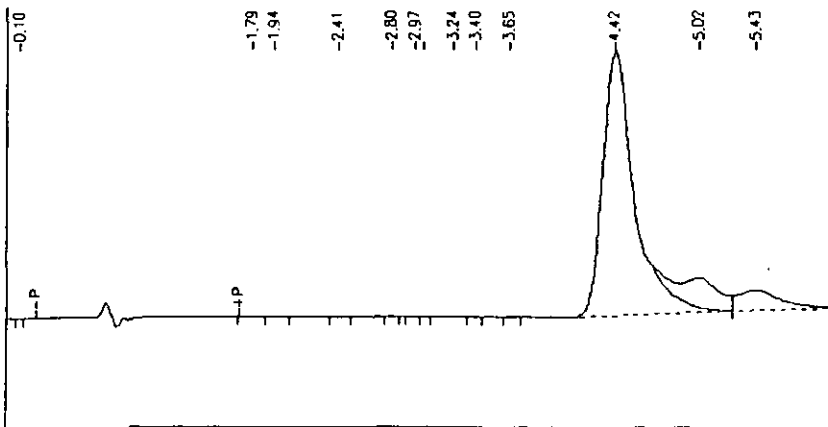
10 minutos



1 hora

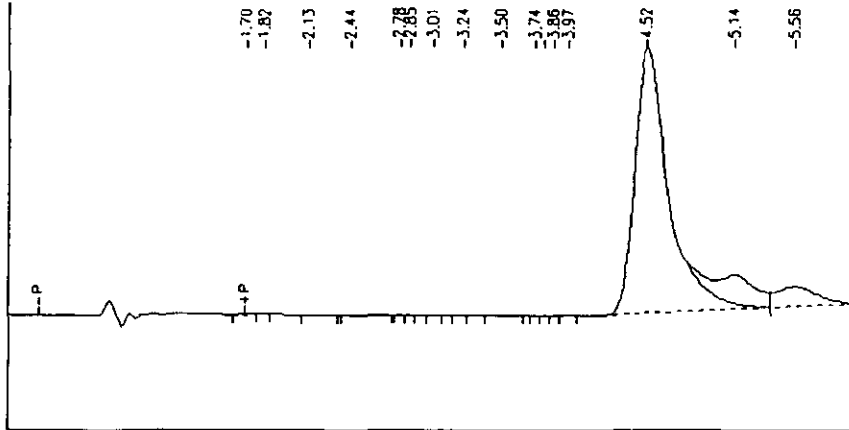


4 horas

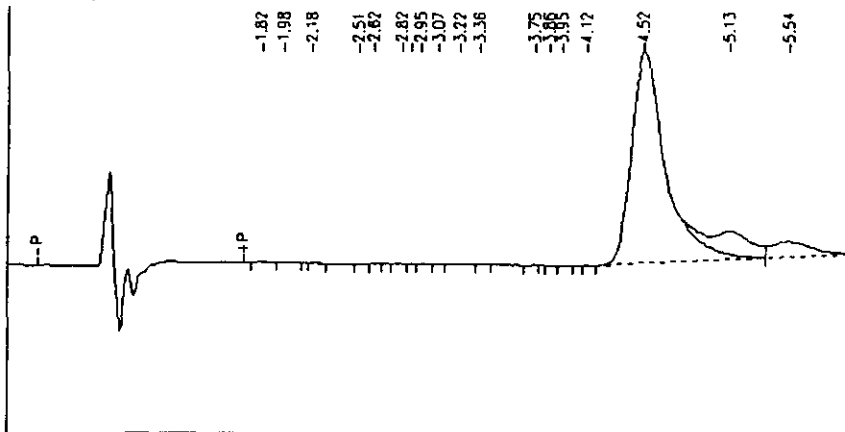


Cromatogramas de la concentración plasmática de piroxicam en el caballo 429 a los 10 minutos, 1 y 4 horas. (original obtenido del cromatógrafo de líquidos).

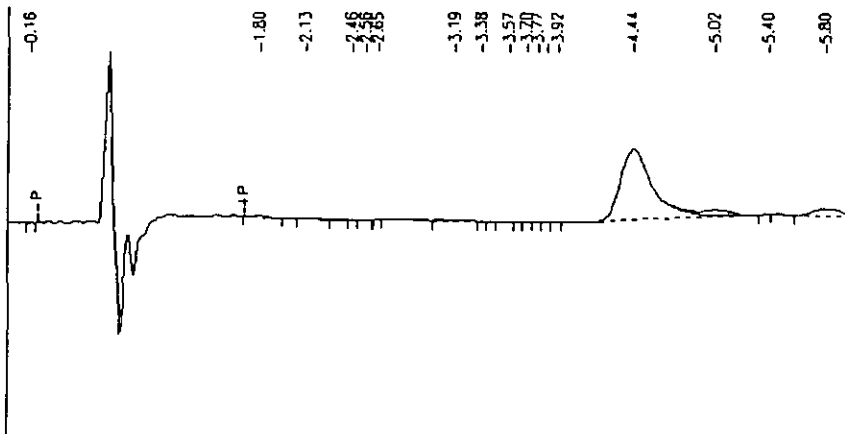
10 minutos



1 hora

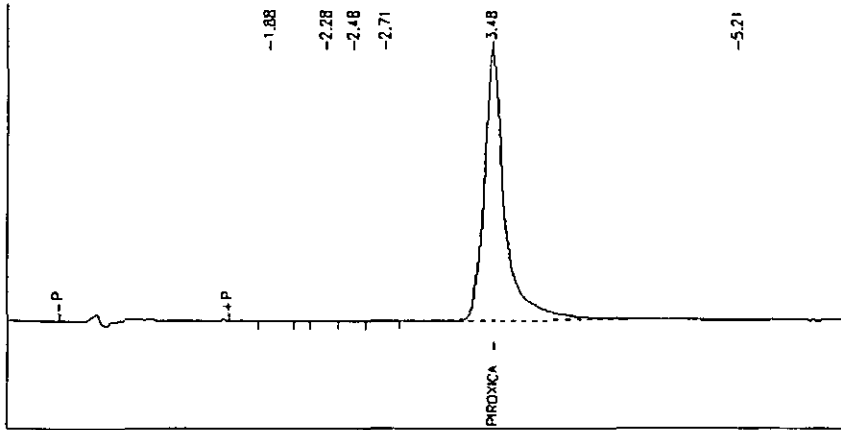


4 horas

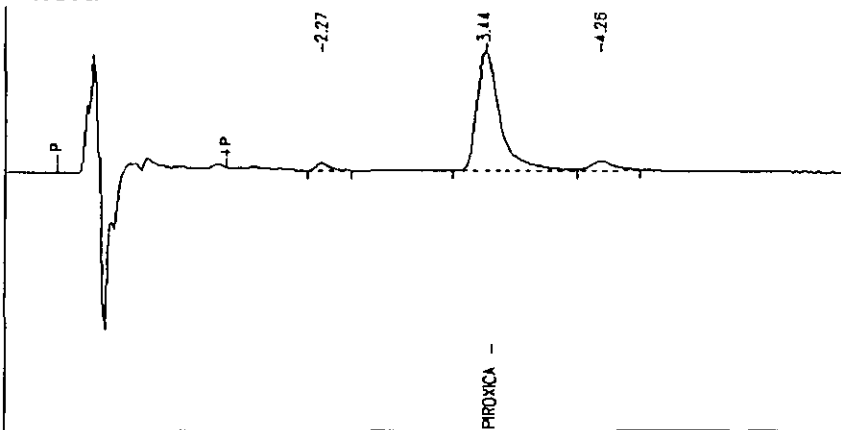


Cromatogramas de la concentración plasmática de piroxicam del caballo 693 a los 10 minutos, 1 hora y 4 horas. (original obtenido del cromatógrafo de líquidos).

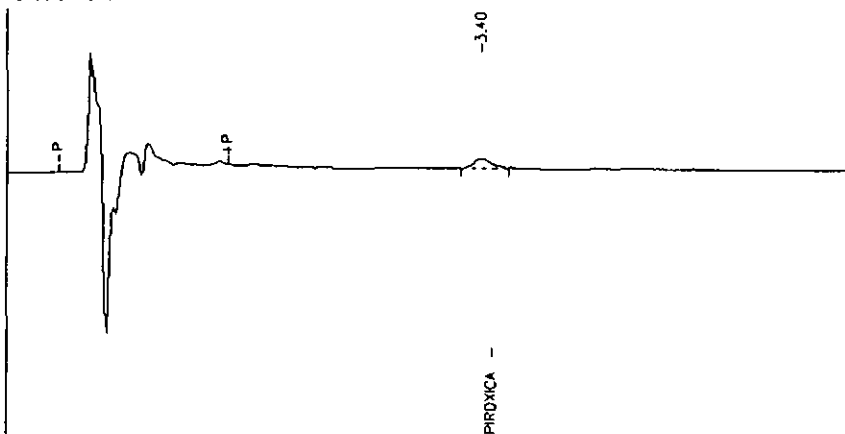
10 minutos



1 hora

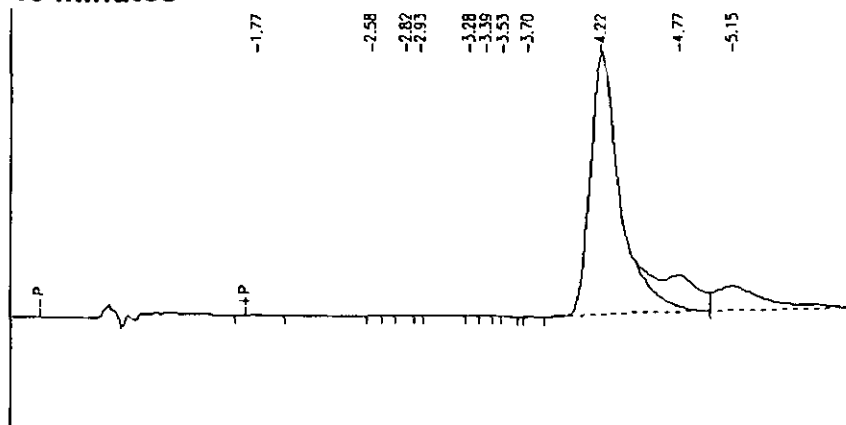


4 horas

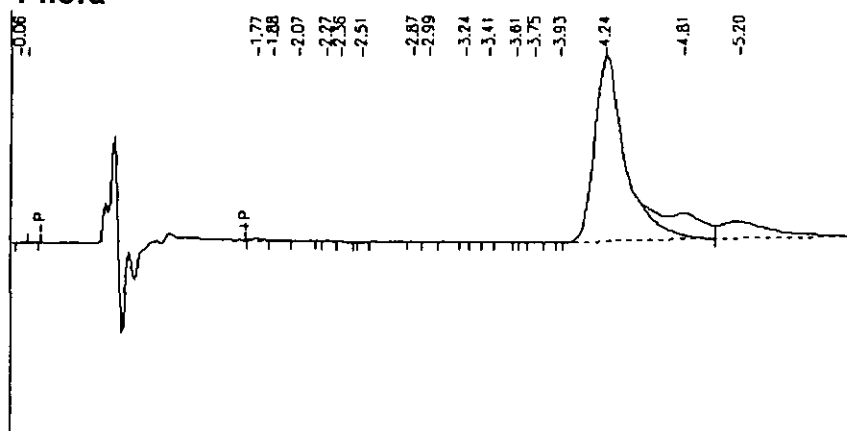


Cromatogramas de la concentración plasmática de piroxicam en el caballo 185 a los 10 minutos, 1 hora y 4 horas. (Original obtenido del cromatógrafo de líquidos)

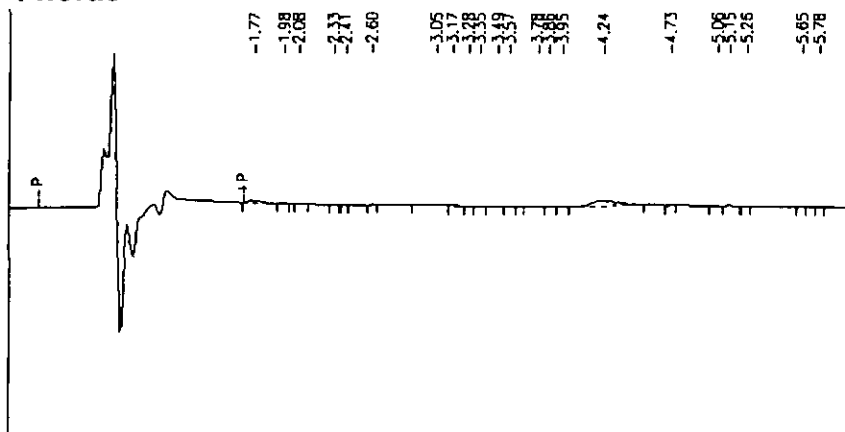
10 minutos



1 hora

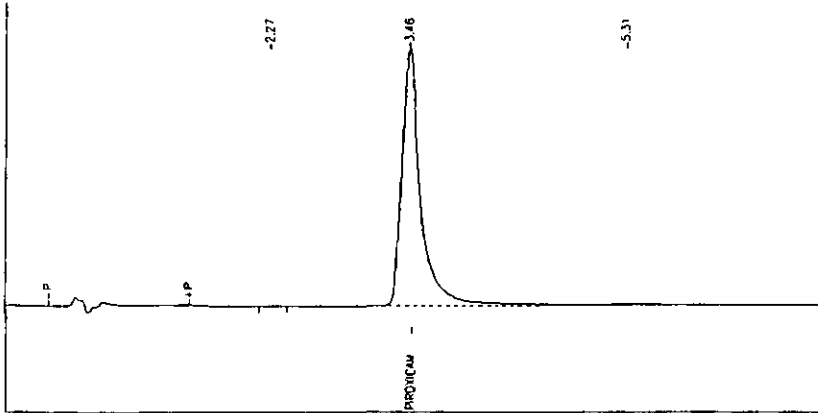


4 horas

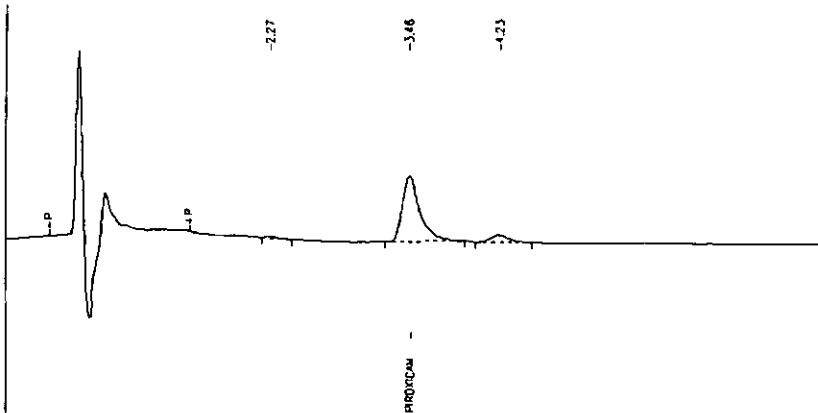


Cromatogramas de la concentración plasmática de piroxicam en el caballo 229 a los 10 minutos, 1 y 4 horas (Original obtenido del cromatógrafo de líquidos).

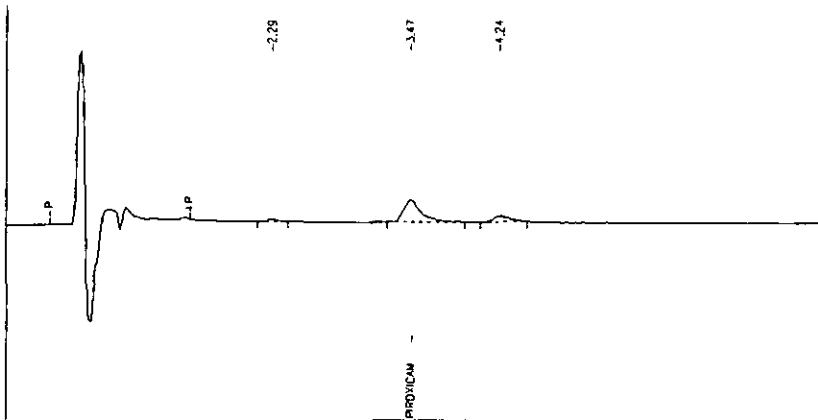
10 minutos



1 hora



4 horas



Cromatogramas de la concentración plasmática de piroxicam en el caballo 93 a los 10 minutos, 1 y 4 horas. (Original obtenido del cromatógrafo de líquidos).

ANEXO 2

Caballo 429

Model File Name : PKModel #7
Data File Name : Untitled4
Param File Name : Untitled5

Calculated Variable(s):

K_ELIM_HALF: 0.0214724448
ALPHA: 41.4385517
BETA: 0.567551183
ALPHA_HALF: 0.0167271092
BETA_HALF: 1.22129457
A: 1459.96768
B: 5.77421973
AUC:45.4060307
AUMC: 18.7762192
RESIDENCE_TIME: 0.413518180
TRAPEZOIDAL_AUC: 74.1351104
AUC_TO_LAST_T: 44.3551561
AUMC_TO_LAST_T: 12.7211265
RESIDENCE_TIME_TO_LAST_T: 0.286801527
TRAPEZOIDAL_AUC_TO_LAST_T: 73.1131762

Goodness-of-fit statistics for data set: Untitled4

Data Column Name:	CONC	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	3519.86370	3519.86370
Sum of squared deviations :	5.33332209	5.33332209
Standard deviation of data :	1.63299144	1.63299144
R-squared :	0.998484793	0.998484793
Coefficient of determination :	0.997914594	0.997914594
Correlation :	0.998957854	0.998957854

Data Set Name:	Untitled4	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	3519.86370	3519.86370
Sum of squared deviations :	5.33332209	5.33332209
Standard deviation of data :	1.63299144	1.63299144
R-squared :	0.998484793	0.998484793
Coefficient of determination :	0.997914594	0.997914594
Correlation :	0.998957854	0.998957854
Model Selection Criterion :	4.83945843	4.83945843

Confidence Intervals:

Parameter Name :	D_OVER_V
Estimate Value =	1465.74190
Standard Deviation =	2065.71189

90% Range (Univar) = -4566.10702 7497.59083
 90% Range (S-Plane) = -11095.0206 14026.5044

Parameter Name : K_ELIM
 Estimate Value = 32.2807760
 Standard Deviation = 22.4183784
 90% Range (Univar) = -33.1805657 97.7421176
 90% Range (S-Plane) = -104.036360 168.597912

Parameter Name : K_12
 Estimate Value = 8.99676641
 Standard Deviation = 5.34481994
 90% Range (Univar) = -6.61003075 24.6035636
 90% Range (S-Plane) = -23.5029324 41.4964652

Parameter Name : K_21
 Estimate Value = 0.728560524
 Standard Deviation = 0.482762723
 90% Range (Univar) = -0.681099666 2.13822071
 90% Range (S-Plane) = -2.20692528 3.66404633

Residual Analysis:

 The following are normalized parameters with an expected value of 0.0. Values are in units of standard deviations from the expected value.

The serial correlation is -1.53 which is probably not significant.

Skewness is 1.42 indicating the likelihood of a few large positive residuals having an unduly large effect on the fit.

Kurtosis is 0.60 which is probably not significant.

The weighting factor was 0.00 leading to a heteroscedacticity of -0.38 which suggests an optimal weight factor for this fit of about -0.38

0.080000000	58.5600000	58.5599831
0.160000000	7.20000000	7.20004734
0.500000000	5.26000000	4.34761701
1.00000000	1.45000000	3.27347448
2.00000000	2.94000000	1.85577198

D_OVER_V	0.000000000	1465.74190	Infinity			
K_ELIM	0.000000000	32.2807760	Infinity			
K_12	-Infinity	8.99676641	Infinity			
K_21	-Infinity	0.728560524	Infinity	4.00000000	0.580000000	0.596425109

Caballo 693

Model File Name : PKModel #7
Data File Name : Untitled10
Param File Name : Untitled11

Calculated Variable(s):

K_ELIM_HALF: 0.0118999900
ALPHA: 63.4401030
BETA: 1.83734286
ALPHA_HALF: 0.0109260097
BETA_HALF: 0.377255217
A: 4927.26646
B: 13.1353278
AUC:84.8170976
AUMC: 5.11526650
RESIDENCE_TIME: 0.0603093792
TRAPEZOIDAL_AUC: 209.644512
AUC_TO_LAST_T: 84.8125007
AUMC_TO_LAST_T:5.09437726
RESIDENCE_TIME_TO_LAST_T: 0.0600663488
TRAPEZOIDAL_AUC_TO_LAST_T: 209.230872

Goodness-of-fit statistics for data set: Untitled10

Data Column Name:	CONC	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	1909.98700	1909.98700
Sum of squared deviations :	3.63396054	3.63396054
Standard deviation of data :	1.34795411	1.34795411
R-squared :	0.998097390	0.998097390
Coefficient of determination :	0.997179915	0.997179915
Correlation :	0.998742639	0.998742639

Data Set Name:	Untitled10	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	1909.98700	1909.98700
Sum of squared deviations :	3.63396054	3.63396054
Standard deviation of data :	1.34795411	1.34795411
R-squared :	0.998097390	0.998097390
Coefficient of determination :	0.997179915	0.997179915
Correlation :	0.998742639	0.998742639
Model Selection Criterion :	4.53765498	4.53765498

Confidence Intervals:

Parameter Name :	D_OVER_V	
Estimate Value =	4940.40179	
Standard Deviation =	144727.9558	
90% Range (Univar) =	-417663.1422	427543.9458

90% Range (S-Plane) = -875092.0445 884972.8481

Parameter Name : K_ELIM
 Estimate Value = 58.2477110
 Standard Deviation = 451.248927
 90% Range (Univar) = -1259.39265 1375.88807
 90% Range (S-Plane) = -2685.61539 2802.11081

Parameter Name : K_12
 Estimate Value = 5.02860523
 Standard Deviation = 76.4584291
 90% Range (Univar) = -218.228905 228.286116
 90% Range (S-Plane) = -459.884328 469.941538

Parameter Name : K_21
 Estimate Value = 2.00112963
 Standard Deviation = 2.67349340
 90% Range (Univar) = -5.80543256 9.80769182
 90% Range (S-Plane) = -14.2553077 18.2575669

Residual Analysis:

 The following are normalized parameters with an expected value of 0.0. Values are in units of standard deviations from the expected value.

The serial correlation is -0.80 which is probably not significant.

Skewness is -0.49 which is probably not significant.

Kurtosis is -0.36 which is probably not significant.

The weighting factor was 0.00 leading to a heteroscedacticity of -0.50 which suggests an optimal weight factor for this fit of about -0.50

0.080000000	42.1300000	42.1341471
0.160000000	9.82000000	9.98215520
0.500000000	5.91000000	5.24163747
1.00000000	0.960000000	2.09166942
2.00000000	1.48000000	0.333077411
4.00000000	0.760000000	0.00844596827

D_OVER_V	0.000000000	4940.40179	Infinity
K_ELIM	0.000000000	58.2477110	Infinity
K_12	-Infinity	5.02860523	Infinity
K_21	-Infinity	2.00112963	Infinity

Caballo 93

Model File Name : PKModel #7
Data File Name : Untitled16
Param File Name : Untitled17

Calculated Variable(s):

K_ELIM_HALF: 0.00872530525
ALPHA: 83.2402424
BETA: 0.668953981
ALPHA_HALF: 0.00832706826
BETA_HALF: 1.03616572
A: 24269.7336
B: 9.40697426
AUC:305.624719
AUMC: 24.5238612
RESIDENCE_TIME: 0.0802417464
TRAPEZOIDAL_AUC: 987.657929
AUC_TO_LAST_T: 304.656527
AUMC_TO_LAST_T:19.2037693
RESIDENCE_TIME_TO_LAST_T: 0.0630341635
TRAPEZOIDAL_AUC_TO_LAST_T: 986.581622

Goodness-of-fit statistics for data set: Untitled16

Data Column Name:	CONC	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	1750.83050	1750.83050
Sum of squared deviations :	1.32114073	1.32114073
Standard deviation of data :	0.812754801	0.812754801
R-squared :	0.999245421	0.999245421
Coefficient of determination :	0.998784620	0.998784620
Correlation :	0.999392857	0.999392857

Data Set Name:	Untitled16	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	1750.83050	1750.83050
Sum of squared deviations :	1.32114073	1.32114073
Standard deviation of data :	0.812754801	0.812754801
R-squared :	0.999245421	0.999245421
Coefficient of determination :	0.998784620	0.998784620
Correlation :	0.999392857	0.999392857
Model Selection Criterion :	5.37936500	5.37936500

Confidence Intervals:

Parameter Name :	D_OVER_V	
Estimate Value =	24279.1405	
Standard Deviation =	935155.9868	
90% Range (Univar) =	-2706362.8564	2754921.1375

90% Range (S-Plane) = -5662028.0155 5710586.2966

Parameter Name : K_ELIM
 Estimate Value = 79.4410237
 Standard Deviation = 580.523105
 90% Range (Univar) = -1615.67807 1774.56012
 90% Range (S-Plane) = -3450.48632 3609.36836

Parameter Name : K_12
 Estimate Value = 3.76722641
 Standard Deviation = 95.5122385
 90% Range (Univar) = -275.127133 282.661585
 90% Range (S-Plane) = -577.004252 584.538705

Parameter Name : K_21
 Estimate Value = 0.700946299
 Standard Deviation = 0.923805056
 90% Range (Univar) = -1.99655114 3.39844374
 90% Range (S-Plane) = -4.91634042 6.31823302

Residual Analysis:

 The following are normalized parameters with an expected value of 0.0. Values are in units of standard deviations from the expected value.

The serial correlation is -0.92 which is probably not significant.

Skewness is -1.20 indicating the likelihood of a few large negative residuals having an unduly large effect on the fit.

Kurtosis is 0.48 which is probably not significant.

The weighting factor was 0.00 leading to a heteroscedacticity of -0.27 which suggests an optimal weight factor for this fit of about -0.27

0.080000000	40.0300000	40.0341434
0.160000000	7.92000000	8.49202905
0.500000000	7.62000000	6.73268731
1.00000000	4.80000000	4.81866720
2.00000000	2.02000000	2.46833392
4.00000000	0.720000000	0.647676091

D_OVER_V	0.000000000	24279.1405	Infinity
K_ELIM	0.000000000	79.4410237	Infinity
K_12	-Infinity	3.76722641	Infinity
K_21	-Infinity	0.700946299	Infinity

Caballo 229

Model File Name : PKModel #7
Data File Name : Untitled22
Param File Name : Untitled23

Calculated Variable(s):

K_ELIM_HALF: 0.0282959501
ALPHA: 28.1391193
BETA: 0.883099906
ALPHA_HALF: 0.0246328669
BETA_HALF: 0.784902338
A: 273.427438
B: 1.32378931
AUC:11.2160119
AUMC: 2.04277810
RESIDENCE_TIME: 0.182130522
TRAPEZOIDAL_AUC: 15.5479391
AUC_TO_LAST_T: 11.1721884
AUMC_TO_LAST_T:1.81785931
RESIDENCE_TIME_TO_LAST_T: 0.162712913
TRAPEZOIDAL_AUC_TO_LAST_T: 15.4573491

Goodness-of-fit statistics for data set: Untitled22

Data Column Name: CONC

	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	919.753800	919.753800
Sum of squared deviations :	0.00363355940	0.00363355940
Standard deviation of data :	0.0426236988	0.0426236988
R-squared :	0.999996049	0.999996049
Coefficient of determination :	0.999994846	0.999994846
Correlation :	0.999997624	0.999997624

Data Set Name: Untitled22

	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	919.753800	919.753800
Sum of squared deviations :	0.00363355940	0.00363355940
Standard deviation of data :	0.0426236988	0.0426236988
R-squared :	0.999996049	0.999996049
Coefficient of determination :	0.999994846	0.999994846
Correlation :	0.999997624	0.999997624
Model Selection Criterion :	10.8423391	10.8423391

Confidence Intervals:

Parameter Name : D_OVER_V
Estimate Value = 274.751228
Standard Deviation = 6.98507273
90% Range (Univar) = 254.354916 295.147539
90% Range (S-Plane) = 232.277812 317.224644

Parameter Name : K_ELIM
 Estimate Value = 24.4963388
 Standard Deviation = 0.434756018
 90% Range (Univar) = 23.2268575 25.7658201
 90% Range (S-Plane) = 21.8527625 27.1399152

Parameter Name : K_12
 Estimate Value = 3.51145720
 Standard Deviation = 0.202778390
 90% Range (Univar) = 2.91934723 4.10356718
 90% Range (S-Plane) = 2.27844344 4.74447097

Parameter Name : K_21
 Estimate Value = 1.01442317
 Standard Deviation = 0.115647796
 90% Range (Univar) = 0.676733270 1.35211306
 90% Range (S-Plane) = 0.311215469 1.71763086

Residual Analysis:

 The following are normalized parameters with an expected value of 0.0. Values are in units of standard deviations from the expected value.

The serial correlation is -0.39 which is probably not significant.

Skewness is -0.54 which is probably not significant.

Kurtosis is 0.13 which is probably not significant.

The weighting factor was 0.00 leading to a heteroscedacticity of -0.36 which suggests an optimal weight factor for this fit of about -0.36

0.080000000	30.0200000	30.0199994
0.160000000	4.18000000	4.18000685
0.500000000	0.870000000	0.851460196
1.00000000	0.510000000	0.547385707
2.00000000	0.240000000	0.226343505
4.00000000	0.080000000	0.0387005560

D_OVER_V	0.000000000	274.751228	Infinity
K_ELIM	0.000000000	24.4963388	Infinity
K_12	-Infinity	3.51145720	Infinity
K_21	-Infinity	1.01442317	Infinity

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA.

Caballo 185

Model File Name : PKModel #7
Data File Name : Untitled28
Param File Name : Untitled29

Calculated Variable(s):

K_ELIM_HALF: 0.0364670523
ALPHA: 27.4673290
BETA: 1.00047895
ALPHA_HALF: 0.0252353325
BETA_HALF: 0.692815360
A: 210.971320
B: 3.61023367
AUC: 11.2893149
AUMC: 3.88641232
RESIDENCE_TIME: 0.344255818
TRAPEZOIDAL_AUC: 14.7219473
AUC_TO_LAST_T: 11.2233493
AUMC_TO_LAST_T: 3.55661597
RESIDENCE_TIME_TO_LAST_T: 0.316894350
TRAPEZOIDAL_AUC_TO_LAST_T: 14.4820622

Goodness-of-fit statistics for data set: Untitled28

Data Column Name:	CONC	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	755.949900	755.949900
Sum of squared deviations :	0.256526092	0.256526092
Standard deviation of data :	0.358138306	0.358138306
R-squared :	0.999660657	0.999660657
Coefficient of determination :	0.999518983	0.999518983
Correlation :	0.999759649	0.999759649

Data Set Name:	Untitled28	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	755.949900	755.949900
Sum of squared deviations :	0.256526092	0.256526092
Standard deviation of data :	0.358138306	0.358138306
R-squared :	0.999660657	0.999660657
Coefficient of determination :	0.999518983	0.999518983
Correlation :	0.999759649	0.999759649
Model Selection Criterion :	6.30627471	6.30627471

Confidence Intervals:

Parameter Name :	D_OVER_V	
Estimate Value =	214.581554	
Standard Deviation =	55.7655696	
90% Range (Univar) =	51.7468949	377.416213

90% Range (S-Plane) = -124.506429 553.669537

Parameter Name : K_ELIM
 Estimate Value = 19.0074913
 Standard Deviation = 3.63135193
 90% Range (Univar) = 8.40399603 29.6109866
 90% Range (S-Plane) = -3.07329816 41.0882808

Parameter Name : K_12
 Estimate Value = 8.01454537
 Standard Deviation = 1.14531187
 90% Range (Univar) = 4.67025123 11.3588395
 90% Range (S-Plane) = 1.05036488 14.9787259

Parameter Name : K_21
 Estimate Value = 1.44577124
 Standard Deviation = 0.483186447
 90% Range (Univar) = 0.0348737841 2.85666870
 90% Range (S-Plane) = -1.49229106 4.38383355

Residual Analysis:

 The following are normalized parameters with an expected value of 0.0. Values are in units of standard deviations from the expected value.

The serial correlation is -1.76 which is probably not significant.

Skewness is 0.15 which is probably not significant.

Kurtosis is 0.02 which is probably not significant.

The weighting factor was 0.00 leading to a heteroscedacticity of -0.45 which suggests an optimal weight factor for this fit of about -0.45

0.080000000	26.7700000	26.7700048
0.160000000	5.68000000	5.67994426
0.500000000	2.07000000	2.18942206
1.00000000	1.64000000	1.32749480
2.00000000	0.15000000	0.488124202
4.00000000	0.24000000	0.0659971788

D_OVER_V	0.00000000	214.581554	Infinity
K_ELIM	0.00000000	19.0074913	Infinity
K_12	-Infinity	8.01454537	Infinity
K_21	-Infinity	1.44577124	Infinity

Promedio

Model File Name : PKModel #7
Data File Name : Untitled34
Param File Name : Untitled35

Calculated Variable(s):

K_ELIM_HALF: 0.0219892901
ALPHA: 41.0563904
BETA: 0.989045103
ALPHA_HALF: 0.0168828086
BETA_HALF: 0.700824643
A: 889.503525
B: 6.69121494
AUC:28.4307383
AUMC: 7.36796164
RESIDENCE_TIME: 0.259154777
TRAPEZOIDAL_AUC: 46.7051419
AUC_TO_LAST_T: 28.3012765
AUMC_TO_LAST_T:6.71921881
RESIDENCE_TIME_TO_LAST_T: 0.237417518
TRAPEZOIDAL_AUC_TO_LAST_T: 46.2238696

Goodness-of-fit statistics for data set: Untitled34

Data Column Name:	CONC	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	1633.33424	1633.33424
Sum of squared deviations :	0.765672758	0.765672758
Standard deviation of data :	0.618737730	0.618737730
R-squared :	0.999531221	0.999531221
Coefficient of determination :	0.999327113	0.999327113
Correlation :	0.999683442	0.999683442

Data Set Name:	Untitled34	
	Weighted	Unweighted
Sum of squared observations :	1633.33424	1633.33424
Sum of squared deviations :	0.765672758	0.765672758
Standard deviation of data :	0.618737730	0.618737730
R-squared :	0.999531221	0.999531221
Coefficient of determination :	0.999327113	0.999327113
Correlation :	0.999683442	0.999683442
Model Selection Criterion :	5.97060050	5.97060050

Confidence Intervals:

Parameter Name :	D_OVER_V	
Estimate Value =	896.194740	
Standard Deviation =	969.214791	
90% Range (Univar) =	-1933.89847	3726.28795
90% Range (S-Plane) =	-4997.21030	6789.59978

Parameter Name : K_ELIM
 Estimate Value = 31.5220354
 Standard Deviation = 16.4876153
 90% Range (Univar) = -16.6215635 79.6656344
 90% Range (S-Plane) = -68.7325170 131.776588

Parameter Name : K_12
 Estimate Value = 9.23520206
 Standard Deviation = 2.50815377
 90% Range (Univar) = 1.91142923 16.5589749
 90% Range (S-Plane) = -6.01587147 24.4862756

Parameter Name : K_21
 Estimate Value = 1.28819796
 Standard Deviation = 0.304817762
 90% Range (Univar) = 0.398134494 2.17826143
 90% Range (S-Plane) = -0.565276156 3.14167208

Residual Analysis:

 The following are normalized parameters with an expected value of 0.0. Values are in units of standard deviations from the expected value.

The serial correlation is -0.82 which is probably not significant.

Skewness is 0.57 which is probably not significant.

Kurtosis is -0.07 which is probably not significant.

The weighting factor was 0.00 leading to a heteroscedacticity of -0.44 which suggests an optimal weight factor for this fit of about -0.44

0.080000000	39.5020000	39.5019997
0.160000000	6.96000000	6.96000341
0.500000000	4.34600000	4.08071891
1.00000000	1.87200000	2.48867480
2.00000000	1.36600000	0.925616995
4.00000000	0.476000000	0.128043536

D_OVER_V	0.000000000	896.194740	Infinity
K_ELIM	0.000000000	31.5220354	Infinity
K_12	-Infinity	9.23520206	Infinity
K_21	-Infinity	1.28819796	Infinity

ANEXO 3

Análisis estadístico.

ANOVA DOS ENTRADAS 1 OBS/CELDA

Fuente de Variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios
Promedio	2473.392	1	2473.392
Entre caballos	207.8208	4	51.95520
Entre tiempos	5676.697	5	1135.339
Error	481.5802	20	24.07901
Total	8839.490	30	
F entre caballos	2.157697		
F entre tiempos	47.15058		
Efecto de caballo	p=.1110708	> 0.05	
Efecto de tiempo	p<.00000001		

GLOSARIO

GLOSARIO.

Absorción: constituye el proceso mediante el cual el fármaco una vez liberado de la forma farmacéutica en la que se administra, atraviesa las biomembranas localizadas en el punto de administración y alcanza la circulación sistémica.

Área bajo la curva: (AUC) es el producto de la concentración plasmática por el tiempo, a partir del perfil de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo. En farmacocinética lineal, al AUC es proporcional a la dosis que llega a la circulación sistémica.

Biodisponibilidad: proporción de fármaco que se absorbe a circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que se requiere para hacerlo.

Compartimento: en farmacocinética se entiende como el espacio anatómico o fisiológico, real o artificial, en el cual el fármaco presenta un comportamiento cinético único.

Constante de velocidad: (k) parámetro farmacocinético que gobierna la velocidad de transferencia de un fármaco por unidad de tiempo.

Curva de calibración: conjunto de concentraciones que describen el rango en el cual se cuantifica el compuesto a analizar.

Depuración o aclaramiento: (Cl) es la medida en la que el volumen dado de un fluido orgánico (generalmente sangre), queda libre, depurado del fármaco que contiene por unidad de tiempo. Esta extracción o remoción del principio activo contenido en el fluido fisiológico se efectúa por medio de los procesos de biotransformación y/o de excreción de la referida molécula.

La depuración de un principio activo puede ser referida a un órgano particular como puede ser: la depuración hepática por biotransformación; la depuración renal por excreción del fármaco en el fluido urinario; la depuración pulmonar por biotransformación en este tejido y/o por su excreción en el aliento, etc. Asimismo, la suma de la depuración realizada por cada uno de los órganos o de los tejidos corporales se denomina "depuración corporal total" o depuración sistémica.

Distribución: se entiende por distribución el proceso o conjunto de procesos mediante los cuales el fármaco se incorpora desde la circulación sistémica a los diferentes órganos y tejidos corporales.

Efecto de primer paso: es el proceso durante el cual el fármaco pasa como primer tiempo a través de los órganos de eliminación como las membranas gastrointestinales y el hígado, durante la fase de absorción.

Eliminación: es el proceso por el cual el organismo se libera del fármaco y/o sus metabolitos a través de diversos mecanismos. Los fármacos principalmente son eliminados por hígado y riñón; siendo la renal la vías más común de eliminación.

Estabilidad de la muestra: propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta su análisis.

Fármaco libre: generalmente se refiere a la porción de fármaco que no se encuentra unido a las proteínas plasmáticas; sin embargo, también involucra al fármaco que no se une a alguna otra proteína tisular y que por lo tanto, se encuentra en solución. Entre sus características principales destacan la de ser responsable de la actividad farmacológica, cruzar barreras fisiológicas, filtrarse en el glomérulo renal y sufrir los procesos de biotransformación y eliminación.

Fármaco unido: es la porción de un fármaco que se encuentra fijo, de forma temporal, a macromoléculas tisulares, habitualmente a las proteínas plasmáticas y tisulares. Algunas de sus características principales son: carecer de actividad farmacológica, no poder filtrarse en el glomérulo, no cruzar las barreras biológicas, no biotransformarse, estar almacenado, etc.

Farmacocinética: disciplina científica que estudia la evolución cronológica de los fenómenos que rigen la evolución (perfil) in vivo de los principales activos (absorción, distribución, biotransformación, excreción) y de las respuestas biológicas correspondientes (farmacología, biológica, terapéutica, tóxica). El análisis matemático de los datos experimentales y la elaboración de modelos son parte de los estudios farmacocinéticos.

Fracción biodisponible: porción de la dosis de un principio activo administrado que llega en forma inalterada a la circulación sistémica.

Linealidad: capacidad de un método analítico en un intervalo de trabajo para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.

Límite de detección: mínima concentración de un compuesto en una muestra el cual puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado bajo las condiciones de operación establecida.

Límite de cuantificación: concentración más baja del compuesto que puede cuantificarse cumpliendo con la precisión y exactitud establecidas en el método.

Modelo: aproximación teórica a lo real, por medio de la cual los postulados y suposiciones conceptuales pueden ser aplicadas a la realidad. Intento de sistematización y descripción de lo real, en función del presupuesto teórico. Son estructuras simplificadas o conocidas que se emplean para investigar la naturaleza de los fenómenos científicos.

Modelos compartimentales lineales: el método más corrientemente utilizado para la caracterización farmacocinética de un fármaco consiste en representar al organismo como un sistema de compartimientos, aún cuando, frecuentemente, estos compartimientos no tengan realidad anatómica o fisiológica manifiesta. El modelo sería en realidad, la ecuación o serie de ecuaciones susceptibles de describir el sistema supuesto.

Precisión: grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto.

Profármaco: sustancia farmacodinámicamente inactiva en la que un metabolito (de la misma), es responsable de la actividad terapéutica observada después de su administración.

Rango: intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

Régimen de dosificación: horario sistematizado para la administración de la dosis de los fármacos.

Repetibilidad: precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

Selectividad: capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.

Sustancia de referencia: sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las sustancias en evaluación.

Validación: evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado.

Vida media: ($t_{1/2}$ h) Es el tiempo necesario para que la concentración plasmática o la cantidad de un fármaco presente en el organismo se reduzca en un 50%.

Volúmen de distribución: constante de proporcionalidad que relaciona la concentración de fármaco en sangre o plasma con la cantidad total de fármaco en el cuerpo. Usualmente no tiene un significado fisiológico directo y no se refiere a un volúmen real.