



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CATEDRA DE MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA

PROF.: EVELIO J. PEREA

AGREGACION DE PATOLOGIA Y CLINICA QUIRURGICA

PROF.: J. LOSCERTALES ABRIL

HISTOESPECIFICIDAD PULMONAR DE NUEVOS ANTIBIOTICOS

Trabajo que presenta el Licenciado D. Francisco Javier Ayarra Jarne, para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Sevilla 1980

A mi mujer, que con su espíritu de sacrificio permitió que este trabajo viera su fin.



D.EVELIO J. PEREA PEREZ, Catedrático de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, y D.JESUS LOSCERTALES ABRIL, Profesor Agregado de Patología y Clínica Quirúrgica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:Que el trabajo titulado "HISTOESPECIFICIDAD PULMONAR DE NUEVOS ANTIBIOTICOS", realizado por el Licenciado JAVIER AYARRA JARNE, ha sido llevado a cabo bajo nuestra conjunta dirección.

Sevilla 27 de Mayo de 1980.

Prof. Dr. J. Loscertales

Prof. Dr. Evelio J. Perea.

A G R A D E C I M I E N T O S

Queremos agradecer al comienzo de este trabajo a aquellas personas que nos han ayudado en la realización de esta Tesis de Doctorado y sin cuya colaboración, este trabajo no hubiera sido posible:

A los componentes del Servicio de Anestesia: Dres. Navarro, Leria, Escudero y Otero y a los integrantes del Servicio de Cirugía Torácica: Dres. Garcia Diaz, Arenas Linares, Cuaresma y Rubio, que con su trabajo en quirófano, permitieron entre ambos la extracción de las muestras utilizadas en la Tesis.

A la Dra. Garcia Iglesias, miembro del Servicio de Microbiología, cuya ayuda fue inestimable en el analisis de la bibliografía y redacción de los capítulos del Material y Método.

A los integrantes del Servicio de Estadística de nuestra Facultad que colaboraron en la realización de la parte estadística de este trabajo.

Al Prof. Herrera Carranza de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla y al Prof. Serrano, Catedrático de Farmacología de nuestra

Facultad, cuyos consejos nos resultaron de extraordinario valor en la confección de diversos capítulos.

Al Prof. Garcia Diaz, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de Sevilla, constante inspirador de nuestro espíritu universitario que siempre nos ayudó con su aliento y consejo.

Por último a los Profres. Perea y Loscertales, directores de esta Tesis, cuyos consejos, ayuda y estímulos superaron todo lo que un discípulo espera de sus Maestros.

I N D I C E

| | |
|---|------|
| I- INTRODUCCION..... | (1) |
| II- MATERIAL Y METODOS..... | (4) |
| 1. Material..... | (5) |
| 1.1 Pacientes..... | (6) |
| 1.1.1 Pacientes tratados..... | (6) |
| 1.1.2 Pacientes testigo..... | (7) |
| 1.2 Cefoxitina..... | (12) |
| 1.2.1 Definición..... | (12) |
| 1.2.2 Estructura química y relación estructura - acción..... | (12) |
| 1.2.3 Mecanismo de acción. Acción farmacológica.. | (15) |
| 1.2.4 Farmacocinética..... | (13) |
| 1.2.5 Espectro de acción..... | (17) |
| 1.2.6 Uso terapéutico..... | (18) |
| 1.2.7 Resistencias..... | (19) |
| 1.2.8 Efectos indeseables | (19) |
| 1.3 Cefuroxima..... | (22) |
| 1.3.1 Definición..... | (22) |
| 1.3.2 Estructura química y relación estructura- acción..... | (22) |
| 1.3.3 Mecanismo de acción. Acción farmacológica.. | (22) |
| 1.3.4 Farmacocinética..... | (23) |
| 1.3.5 Espectro de acción..... | (26) |
| 1.3.6 Uso terapéutico..... | (27) |
| 1.3.7 Resistencias..... | (28) |
| 1.3.8 Efectos indeseables..... | (28) |

| | |
|---|------|
| 1.4 Tobramicina..... | (31) |
| 1.4.1 Definición..... | (31) |
| 1.4.2 Estructura química y relación estructura - acción..... | (31) |
| 1.4.3 Mecanismo de acción. Acción farmacológica..... | (31) |
| 1.4.4 Farmacocinética..... | (32) |
| 1.4.5 Espectro de acción..... | (34) |
| 1.4.6 Uso terapéutico..... | (35) |
| 1.4.7 Resistencias..... | (37) |
| 1.4.8 Efectos indeseables..... | (37) |
| 1.5 Dosificación..... | (40) |
| 1.5.1 Cefoxitina..... | (40) |
| 1.5.2 Cefuroxima..... | (41) |
| 1.5.3 Tobramicina..... | (41) |
| 1.6 Muestras..... | (43) |
| 2. Métodos..... | (50) |
| 2.1 Cepas bacterianas. Medios de cultivo y solven - tes..... | (51) |
| 2.2 Preparación de las placas..... | (52) |
| 2.2.1 Preparación del inóculo..... | (52) |
| 2.2.2 Fabricación de las placas..... | (53) |
| 2.2.3 Realización de una recta patrón..... | (56) |
| 2.3 Procesamiento de los sueros. Tratamiento de los tejidos..... | (59) |
| 2.4 Lectura de las placas..... | (62) |
| 2.5 Determinación del contenido de Hb..... | (64) |

| | | |
|---------|---|-------|
| 2.6 | Factor de corrección en función del contenido de hemoglobina..... | (65) |
| 2.7 | Calculo del volumen de distribución general..... | (67) |
| 2.7.1 | Método de extrapolación..... | (68) |
| 2.7.2 | Método exponencial..... | (70) |
| 2.7.3 | Método de regresión lineal..... | (71) |
| 2.8 | Calculo del volumen de distribución histoespecífico..... | (75) |
| 2.9 | Métodos estadísticos..... | (77) |
| III- | RESULTADOS..... | (87) |
| 3.1 | Cefoxitina..... | (88) |
| 3.1.1 | Concentración sérica..... | (88) |
| 3.1.2 | Volumen de distribución general..... | (88) |
| 3.1.3 | Concentración tisular..... | (90) |
| 3.1.3.1 | Valores puros..... | (90) |
| 3.1.3.2 | Valores corregidos..... | (91) |
| 3.1.4 | VDRH..... | (91) |
| 3.1.5 | Representación gráfica..... | (96) |
| 3.2 | Cefuroxima..... | (105) |
| 3.2.1 | Concentración sérica..... | (105) |
| 3.2.2 | VDG..... | (105) |
| 3.2.3 | Concentración tisular..... | (107) |
| 3.2.3.1 | Valores puros..... | (107) |
| 3.2.3.2 | Valores corregidos..... | (107) |
| 3.2.4 | VDRH..... | (108) |
| 3.2.5 | Representación gráfica..... | (113) |

| | |
|--|-------|
| 3.3 Tobramicina..... | (119) |
| 3.3.1 Concentración sérica..... | (119) |
| 3.3.2 VDG..... | (121) |
| 3.3.3 Concentración tisular..... | (122) |
| 3.3.4 VDRH..... | (122) |
| 3.3.5 Representación gráfica..... | (128) |
| 3.4 Pacientes testigo..... | (131) |
| IV- DISCUSION..... | (133) |
| 4.1 Introducción..... | (134) |
| 4.2 Antibioticos..... | (140) |
| 4.3 Resultados niveles séricos..... | (142) |
| 4.4 Resultados del VDG..... | (158) |
| 4.4.1 Método de extrapolación..... | (173) |
| 4.4.2 Método exponencial..... | (177) |
| 4.4.3 Método de regresión lineal..... | (180) |
| 4.5 Resultados de concentración en tejidos... (188) | |
| 4.5.1 Valores puros..... | (188) |
| 4.5.2 Valores corregidos..... | (195) |
| 4.6 Resultados del VDRH..... | (197) |
| 4.6.1 Basados en los resultados de las dos prime - ras horas..... | (199) |
| 4.6.2 Por extrapolación a T_0 | (200) |
| V- CONCLUSIONES..... | (206) |
| VI- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | (212) |

I.- I N T R O D U C C I O N

El éxito en la terapéutica antimicrobiana de las enfermedades infecciosas, no depende solo de la actividad específica antimicrobiana de la droga utilizada, sino de la concentración de la misma en el punto de la infección, ya que el concepto de sensibilidad o resistencia es un concepto relativo condicionado por la concentración de antibiótico en el medio.

En los últimos años se ha avanzado extraordinariamente en los métodos de determinación de sensibilidad o resistencia de los microorganismos a los antibióticos e igualmente en los conocimientos de la farmacocinética de los mismos. No vamos a destacar aquí el enorme avance que han desarrollado en los últimos años la Microbiología y la Farmacocinética.

La infección pulmonar sigue siendo una enfermedad grave y de mal pronóstico, máxime si el paciente ha sufrido el stress de una intervención quirúrgica pulmonar. Ello, nos ha llevado a plantearnos dicho problema y a intentar la obtención de los datos suficientes que nos permitan racionalizar, con más exactitud, la terapéutica antimicrobiana de estas infecciones.

Seleccionamos tres nuevos antibióticos de amplio espectro de dos grupos muy representativos como son los betalactámicos y los aminoglucósidos (Cefoxitina y Cefuroxima, entre los primeros y Tobramicina entre los segundos). El estudio de los niveles obtenidos en suero tras su administración y paralelamente los alcanzados en el tejido pulmonar, nos debe permitir poder conocer su volumen de distribución general en el enfermo histoespecífico en el pulmón.

Esta Tesis, también pretende el desarrollo de unos metodos que nos permitan el estudio de la concentración intracelular de antibióticos, diferenciando los valores obtenidos directamente, sin eliminar la concentración de antibiótico en la sangre que existe en el tejido, de los obtenidos tras un cálculo con el que podamos sustraer este contenido de hemoglobina tisular y por lo tanto ajustarse más a la real concentración tisular.

II.- M A T E R I A L Y M E T O D O S



1.- M A T E R I A L

1.1 PACIENTES

Han sido en total 50 los enfermos a los que se les ha administrado una dosis elegida de un antibiótico, dividiendolos en dos grupos.

1.1.1 Pacientes tratados:

Se han estudiado 44 pacientes, 38 varones y 6 hembras, de edades comprendidas entre 20 y 69 años y con pesos que oscilaron de 47 a 96 Kg.

Todos los enfermos fueron clasificados como de patología quirúrgica torácica con diagnósticos que variaron desde unos de buen pronóstico (neumotorax) a otros de muy mal pronóstico (carcinoma), siendo intervenidos en nuestro Servicio de Cirugía Torácica.

Los protocolos de trabajo de nuestro Servicio, establecen la administración preoperatoria de un antibiótico con fines profilácticos. Con esta finalidad, hemos utilizado tres antibióticos en este grupo de pacientes para determinar las bases farmacológicas de los resultados obtenidos con ellos. Clasificamos a los pacientes en cuatro grupos en función del antibiótico escogido y la vía de administración:

-11 de ellos, Cefoxitina por vía intravenosa. (Tabla I).

-11, Cefuroxima por vía intravenosa (Tabla II).

-11, Tobramicina por vía intravenosa (Tabla III) y

-11, Tobramicina por vía intramuscular (Tabla IV).

1.1.2 Pacientes testigo:

Para determinar en que proporción el suero y tejido de los pacientes inactiva a los antibióticos administrados por su unión a las proteínas, se hicieron comprobaciones con suero y tejido de pacientes a los que no se les había administrado ningún antibiótico.

Se añadió al tejido homogeneizado y suero de los pacientes (dos por cada antibiótico, seis varones en total) procesados de la misma forma que se expone en el Método, 30 µg de Cefoxitina y Cefuroxima por centímetro cúbico y 20 µg de Tobramicina.

La cepa patrón fue la misma que la utilizada para cada antibiótico, expuesta en el Método.

Las diluciones se hicieron en mezcla de suero humano.

TABLA I

| PACIENTE | SEXO | EDAD (años) | PESO (Kg) | DIAGNOSTICO | TRATAMIENTO |
|-----------|------|-------------|-----------|-------------------------------------|---|
| 1 F.P.P. | V | 48 | 66 | Bronquiectasias en pulmón derecho | Neumonectomía derecha |
| 2 F.P.R. | V | 51 | 68 | Carcinoma epidermoide L.S.D. | Neumonectomía derecha |
| 3 A.P.C. | V | 54 | 63 | Carcinoma epidermoide L.S.D. | Neumonectomía derecha |
| 4 J.C.S. | V | 24 | 71 | N.E. por bullas en L.S.D. | Resección, capitonaje y abrasión pleura |
| 5 J.M.S. | V | 38 | 73 | Tuberculoma L.S.I. | Extirpación |
| 6 M.G.P. | H | 43 | 68 | Hemotorax traumático derecho | "Decallotage" y drenaje pleural |
| 7 J.M.V. | V | 59 | 69 | Carcinoma epidermoide L.I.I. | Toracotomía exploradora. Biopsia |
| 8 A.A.C. | V | 27 | 68 | N.E. por bullas en L.S.D. | Resección, capitonaje y abrasión pleura |
| 9 E.C.G. | V | 42 | 65 | Hamartoma bronquial (bronquio I.D.) | Lobectomía I.D. |
| 10 F.C.C. | V | 33 | 72 | Paquipleuritis izquierda | Decorticación pleural |
| 11 M.C.M. | V | 35 | 74 | Empiema y paquipleuritis derecha | Drenaje y decorticación pleural |

TABLA II

| PACIENTE | SEXO | EDAD (años) | PESO (Kg) | DIAGNOSTICO | TRATAMIENTO | |
|----------|--------|-------------|-----------|-------------|---|---|
| 12 | F.V.C. | V | 62 | 60 | N.E. por bullas paracitriciales (L.S.D) | Resección, capitonaje y abrasi3n pleura |
| 13 | F.R.H. | H | 32 | 65 | Hemotorax traumatico derecho | "Decallotage" y drenaje pleural |
| 14 | M.H.J. | V | 26 | 71 | N.E. por bullas en L.S.I. | Resección, capitonaje y abrasi3n pleura |
| 15 | R.C.V. | V | 58 | 68 | N.E. por bullas en L.S.I. | Resección, capitonaje y abrasi3n pleura |
| 16 | A.B.S. | V | 61 | 67 | Carcinoma epidermoide L.I.D. | Lobectomía inferior derecha |
| 17 | E.V.B. | H | 23 | 57 | Síndrome de lobulo medio | Lobectomía media |
| 18 | F.C.R. | V | 56 | 68 | Carcinoma epidermoide L.I.D. | Lobectomía inferior derecha |
| 19 | J.S.P. | V | 68 | 61 | Adenocarcinoma L.S.D. | Lobectomía superior derecha |
| 20 | J.L.B. | V | 64 | 60 | Carcinoma epidermoide L.S.I. | Neumonectomía izquierda |
| 21 | A.C.C. | V | 58 | 52 | N.E. por bullas en L.S.D. | Resección, capitonaje y abrasi3n pleura |
| 22 | J.J.L. | V | 23 | 59 | N.E. por bullas en L.S.D. | Resección, capitonaje y abrasi3n pleura |

TABLA III

| PACIENTE | | SEXO | EDAD (años) | PESO (Kg) | DIAGNOSTICO | TRATAMIENTO |
|----------|--------|------|----------------|--------------|--------------------------------------|---|
| 23 | B.L.A. | H | 68 | 88 | Absceso del L.I.D. | Lobectomía inferior derecha |
| 24 | A.G.V. | V | 69 | 89 | Carcinoma epidermoide L.I.D. | Toracotomía exploradora y biopsia |
| 25 | F.H.B. | V | 35 | 76 | Tuberculoma del L.S.D. | Extirpación |
| 26 | F.A.S. | V | 48 | 64 | Carcinoma epidermoide L.S.D. | Lobectomía superior derecha |
| 27 | J.M.M. | V | 52 | 83 | Quiste hidatídico L.I.I. | Quistectomía y capitonaje de cavidad |
| 28 | J.R.R. | V | 26 | 68 | Paquipleuritis derecha | Decorticación pleural |
| 29 | A.P.P. | H | 40 | 58 | Bronquiectasias segmento 6 izquierdo | Segmentectomía del 6 |
| 30 | J.G.R. | V | 47 | 47 | Paquipleuritis derecha | Decorticación pleural |
| 31 | A.R.D. | V | 42 | 68 | Bronquiectasias L.I.I. | Lobectomía inferior izquierda |
| 32 | C.B.J. | V | 29 | 62 | N.E. por bullas en L.S.D. | Resección, capitonaje y abrasi3n pleura |
| 33 | M.F.C. | V | 24 | 64 | N.E. por bullas en L.S.I. | Resección, capitonaje y abrasi3n pleura |

TABLA IV

| PACIENTE | SEXO | EDAD (años) | PESO (Kg) | DIAGNOSTICO | TRATAMIENTO | |
|----------|--------|-------------|-----------|-------------|--|---|
| 34 | V.M.E. | V | 55 | 62 | N.E. por bullas en L.S.D. | Resección, capitonaje y abrasión pleura |
| 35 | F.G.A. | V | 60 | 63 | Carcinoma epidermoide L.I.I. | Neumonectomía izquierda |
| 36 | J.S.V. | V | 36 | 78 | N. tuberculoso L.S.D (caverna) | Resección y capitonaje. Abrasión pleura |
| 37 | J.G.S. | V | 30 | 70 | Empiema. Paquipleuritis izquierda | Drenaje y decorticación pleural |
| 38 | F.A.S. | V | 36 | 64 | Bronquiectasias L.I.I. | Lobectomía inferior izquierda |
| 39 | J.G.R. | V | 46 | 63 | Hibernoma pleural izquierdo | Extirpación |
| 40 | F.R.M. | V | 53 | 96 | Mesotelioma pleural derecho | Extirpación |
| 41 | F.G.F. | V | 68 | 68 | Carcinoma epidermoide L.I.D. | Lobectomía inferior derecha |
| 42 | E.L.C. | V | 58 | 78 | N.E. paracatricial derecha | Resección, capitonaje y abrasión pleura |
| 43 | M.R.C. | V | 20 | 58 | N.E. por bullas L.S.D. | Resección, capitonaje y abrasión pleura |
| 44 | C.M.L. | H | 61 | 62 | Paquipleuritis izquierda. Atelectasia I.I. | Decorticación. Lobectomía inferior izda |

1.2 CEFOXITINA

1.2.1 Definición:

Es un antibiótico, β -lactámico, derivado de la Cefamicina C (sustancia antibiótica natural aislada originalmente en España, producida por el *Streptomyces Lactamdurans*) (136) y aunque relacionado con la Cefalosporina C (producida por el hongo *Cephalosporium Acremonium*), tiene rasgos estructurales diferentes.

1.2.2 Estructura Química y relación estructura-acción:

Su estructura química es carbamato sódico 3-(hidroximetil) 7 - metoxi -8 oxo - 7-(2-(2-tienil) acetamido) -5 tiazabicyclo [4,2,0] oct-2-ene-2-carboxilato (ester).

El anillo β -lactámico (1), el grupo metoxi (2) y la cadena lateral carbamoiloxi (3), de origen natural, le otorgan las mismas características de la Cefamicina C. Es en la cadena lateral de tienilacetilo (4) agregada en lugar de la cadena lateral alfa-aminoadipoilo de Cefamicina C (Fig. 1), donde reside su mayor actividad bacteriana (11).

1.2.3 Mecanismo de acción. Acción farmacológica:

Es un antibiótico de amplio espectro indicado para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de patógenos gram-positivos y gram-negativos, tanto aerobios como anaerobios. (22,44,78,84,).

Es moderadamente estable en presencia de beta-Lactamasas bacterianas, tanto penicilinasas como cefalosporinasas. (106).

Está indicada en el tratamiento de infecciones mixtas causadas por cepas sensibles (134). El patógeno anaerobio encontrado con mayor frecuencia en este tipo de infecciones, *Bacteroides fragilis*, resistente a los aminoglucósidos, cefalosporinas y penicilinas, es sensible a Cefoxitina. (73).

Cefoxitina tiene una acción bactericida, inhibiendo la síntesis de la pared celular. Se fija de forma irreversible a las proteínas internas de la célula bacteriana, provocando su lisis.

1.2.4 Farmacocinética:

-Absorción: no lo hace en el tracto gastrointestinal, debiéndose administrar por vía intramuscular o intravenosa. Alcanza un grado de fijación protéica del 60%

(91). Para BRUMFITT y cols. (22) y SOONEVILLE y cols. (132), el grado de fijación protéica alcanza el 75% y SELWYN (124) indica ser de más del 70%. (Cuando no se supera el 80% no hay diferencia en la distribución). Más del 50% fue absorbido a los 60 min. y totalmente a las 3 horas.

-Distribución: Se encontraron concentraciones séricas de 22'5-30 µg/ml a los 20 min., con una vida media de 45 min. tras la administración intramuscular de 1 gr. (22) de Cefoxitina.

Para O'CALLAGHAN (91) las cifras son más bajas.

Cuando se recurre a la vía intravenosa tras la administración de 2 gr. para BRUMFITT y cols. (22) y SOONEVILLE y cols. (132) a la hora se consiguen 24'5 y 27' µg/ml y a las 2 horas 8'5 y 9 µg/ml respectivamente.

SOONEVILLE y cols. (132) a la hora obtiene 9'5 y 1'8 µg/ml a las 2 horas tras la administración de 1 gr. intravenoso. Sin embargo WEBB y cols. obtiene a la hora 14'4 µg/ml y FILLAS

TRE y cols. (4) tras inyectar por vía intravenosa 30 mg/Kg obtienen aproximadamente 40 ug/ml a la hora y 10 ug/ml a las 2 horas. Para GOODWIN y cols. (54) las constantes intercompartimentales (siguiendo el modelo bicompartimental), fueron de $0.0223^{\pm} 0.0018$ (velocidad de transferencia del compartimento central al periférico) y de $0.0199^{\pm} 0.0014$ (velocidad de transferencia entre compartimento periférico y central).

El volumen de distribución medio es de $6.8^{\pm} 0.4$ litros, de 7.7 litros para FILLASTRE y cols. (41) y de 8 litros para SELWIN (124). A los 5 min. la concentración media en suero es de 110 ug/ml con una vida media por medio de 40-60 min (122). WEBB y cols. (156) observaron una concentración en parénquima pulmonar de Cefoxitina entre 4 y 6.5 ug/ml entre una y dos horas después de la administración intravenosa de 2 gr. de Cefoxitina. Estas cifras son la tercera parte de los niveles plasmáticos en el mismo tiempo ($12.8-20.4$ ug/ml).

Biotransformación: Del 1'6 al 4'5% de la dosis administrada, se biotrasforma en Descarbamoil-Cefoxitina (23,41,132).

Eliminación: Se elimina por riñón, por filtración glomerular y secreción tubular, encontrándose a las 6 horas en orina del 80-95% (a las dos horas de administrado 1 gr., hay en orina 3000 µg/ml). La vida media promedio tras inyección por vía intramuscular es de 65 min. y tras la vía intravenosa 43 min. (123). Para FILLASTRE y cols. (41) y KOSMIDIS y cols. (69), las concentraciones medias en orina son 46 µg/ml a las 12 horas después de 1 gr. intramuscular y tras la intravenosa 29 µg/ml, habiendo alcanzado concentraciones a la primera hora de hasta 4700 y 7000 µg/ml respectivamente. BUSH y cols. (23) por cromatografía líquida observan que tras la administración de 1 gr. intravenosa el fármaco se encontraba en orina en forma activa en un 76'8% de la dosis y en un 1'7% transformado. Tras la misma dosis intramuscular el porcentaje fue de 71'1% y 0'2% respectivamente.

1.2.5 Espectro de acción:

Gran cantidad de bacterias aerobias gramnegativas (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus* Indol positivo, *Neisseria* (100), *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Enterobacter*...) (113)(95) y grampositivos (*Estafilo* y *estreptococos*)(126) así como de anaerobios (96), gramnegativos (*Bacteroides*...) (73) y grampositivos (*Peptococos*, *Chlostridium*...) (139), son sensibles a Cefoxitina (15,105), JONES y cols. (61), efectuaron comparaciones de CMI (concentración de Cefoxitina necesaria para inhibir una cepa bacteriana) y CMB (concentración para destruir dicha bacteria). La proporción CMI/CMB siempre fue menor de 1, menos en un solo caso referido a una cepa de *Proteus mirabilis*. (134).

BIRNBAUM y cols. (11), encuentran que el valor de la CMI para grampositivos: *Estafilococos* y *Estreptococos*, varía de 3'12 a 6'25 µg/ml. Los mismos autores al hacer el mismo estudio sobre gramnegativos dan valores de CMI para *Escherichia coli* de 6'25 µg/ml, para *Klebsiella pneumoniae* 3'12 µg/ml, *Proteus* (*vulgaris* 156, *Morgagni* y *mirabilis* 6'25 µg/ml), *Neisseria gonorrhoeae* 1 µg/ml (cifras que coinciden con PHILIPS)(100) y *Haemophilus influenzae* 1'56 (cifras también iguales a las de

NORRBY)(86). Dentro de los anaerobios, BIRBAUM y cols. (11), ven valores para Bacteroides de 1'25 µg/ml (para SUTTER Y FINEGOLD (139) son más bajos 8 µg/ml). WILLSON y cols. (161), por fin, dan la CMI para Enterococos mayor de 16 µg/ml.

1.2.6 Uso terapéutico:

Está indicada en el tratamiento de infecciones intraabdominales e intrapélvicas causadas por microorganismos sensibles, (161)(158), endocarditis y septicemias (60), vías urinarias (28) vías respiratorias (118) óseas y articulares (97) piel y tejidos blandos (135).

La dosis usual para adultos es de 1-2 gr. cada 8 horas que con agua esteril o clorhidrato de lidocaína (131,132) es soluble 1 gr. en 2 ml. Al escoger la vía intravenosa se deben utilizar 10 ml. y es aconsejable inyectar lentamente durante 3-5 min. o puede ser usada como infusión intravenosa intermitente.

La administración por vía intramuscular, se debe hacer en una gran masa muscular e inyectar profundamente (la mejor la glútea) 1 gr. de Cefoxitina en 2 ml. de clorhidrato de lidocaína (sin adrenalina) al 1 por 100.

En infecciones graves se debe dar 2 gr. cada 6 horas pudiendo ponerse hasta 12 gr. al día.

La dosis recomendada en niños de 2 o más años, es de 80-160 mg/Kg/día en 3-4 dosis. En casos graves hasta 200 mg/Kg/día.

En caso de insuficiencia renal en un adulto, se puede administrar una dosis inicial de 1-2 gr. Cuando la alteración es leve (aclaramiento de creatinina de 50-30 ml/min) 1-2 gr. c/8-12h. Moderada (29-10 ml/min) 1-2 gr. c/12-24h. Grave (9-5 ml/min) o'5-1 gr. c/12-24h. Sin función (5ml/min) o'5-1 gr. c/24-48h.

1-2-7 Resistencias:

No es activa sobre Pseudomonas, la mayoría de Enterococos, Estafilococos resistentes a meticilina y muchas cepas de Enterobacter cloacae, no por resistencia adquirida sino por insensibilidad ya que carece de actividad sobre ellas. (161).

1.2.8 Efectos indeseables:

Por lo general es bien tolerada (no se debe administrar a pacientes hipersensibles a penicilinas y cefalosporinas).

Ha dado en ocasiones reacciones locales (tromboflebitis tras la administración intravenosa), alergias, alteraciones gastrointestinales, hemáticas (leuco y neutropenia, anemia hemolítica), alteraciones hepáticas (elevaciones de SGOT y SGPT y fosfatasa alcalinas) alteraciones renales

(elevaciones de los niveles de creatinina sérica y N. ureico). Estas alteraciones se presentan por orden de su frecuencia y para MASHIMO (76) es de 3'8% y para SHAH y cols. (126) del 6%.

Generalmente son efectos secundarios muy leves y pasajeros que en todos los casos la interrupción del antibiótico, fue suficiente para resolverlos (126).

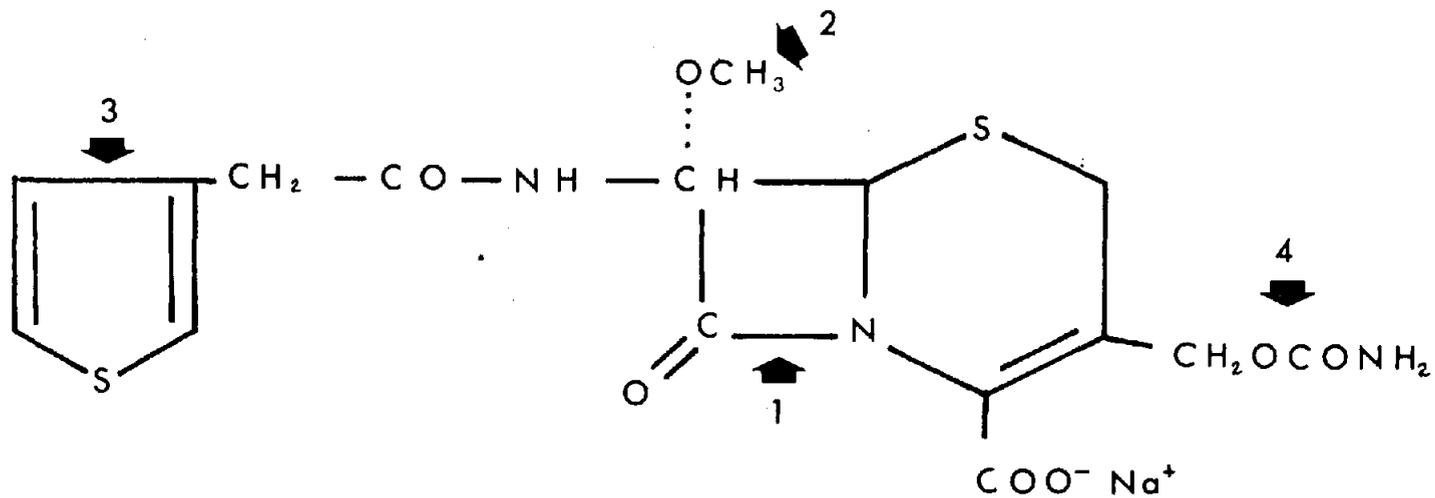


FIGURA 1

C E F O X I T I N A

1.3 CEFUROXIMA

1.3.1 Definición:

Es un antibiótico semisintético, bactericida, perteneciente a las cefalosporinas, resistente a la mayoría de las beta-lactamasas (72) y activo contra una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas.

1.3.2 Estructura química y relación estructura-acción

Cefuroxima es una sal sódica común, isomera sin del 4-carboxilato sódico (6R, 7R) -3- carbamoxil -oximetil -7 [2Z-2-(fur-2-il) -2- metoximinoacetamido] cef -3- em-4-carboxilate. (21).

Cefuroxima tiene un alfa-sustituyente en el grupo 7 acilo (1) dándole mayor resistencia enzimática el grupo alfa metoximino (1) que posee. (89)(Fig. 2).

Dicha estructura (93) le da propiedades bactericidas más notables que el resto de las cefalosporinas frente a algunas cepas de *Enterobacter*, *Neisseria gonorrhoeae* y meningitidis, así como *Haemophilus influenzae* (5).

1.3.3 Mecanismo de acción. Acción farmacológica:

Cefuroxima actúa inhibiendo las enzimas transpeptidasas y carboxipeptidasas que inter-

vienen en la biosíntesis de la pared celular.

Es un antibiótico de amplio espectro activo frente a patógenos grampositivos y gramnegativos, tanto aerobios como anaerobios. (16).

Es estable ante la mayoría de betalactamasas bacterianas, tanto penicilinasas como cefalosporinasas. (72).

1.3.4 Farmacocinética:

a) Absorción:

No se puede administrar por vía oral, (45) absorbiéndose bien por vía intramuscular (aconsejable por su alta solubilidad acuosa) e intravenosa.

Tiene una baja afinidad con las proteínas del suero, ligándose del 33 al 35% de la dosis administrada (124,129).

b) Distribución:

Tras la administración intramuscular se han encontrado niveles séricos que coinciden para la mayoría de los autores con ligeras variaciones. Así, tras la administración de 500, 750 y 1000 mg. por vía intramuscular, FOORD (45) encuentra a los 30 min concentraciones de 26, 35 y 40 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente; DAIKOS y cols. (33), 21'2, 26'6 y 29'3 $\mu\text{g/ml}$ y NAKAGAWA (83), 15'7, 22'2 y

23'2 µg/ml. Al escoger la vía intravenosa NAKAGAWA (83) tras dosis de 500, 750 y 1500 mg. encuentra a los 15 min. 32, 49 y 99'2 µg/ml siendo de 0'5, 0'6 y 1'6 a las 6 horas tras la administración de 750 mg. 20'2 µg/ml en la primera hora y 17'6 en la segunda.

Para FOORD (45) y DAIKOS y cols. (33), tras dosis de 1000 mg hay 99 y 143 µg/ml a los 5 min. respectivamente y 11 µg/ml a las 6 horas para el primero y 0'52 a las 20 horas. También para DAIKOS y cols. (33) tras la inyección intravenosa de 750 mg. hay en suero entre 41'7 y 7'9 µg/ml en la primera hora y entre 22'1 y 8'5 µg/ml en la segunda hora. NAKAGAWA (83) observa que no hay acumulación, tras obtener las mismas cifras que con 750mg. intramuscular cada 8 horas (18'9 ug/ml en la primera hora).

Los tres autores coinciden en que la vida media oscila alrededor de 1 hora (BERGOGNE-BEREZIN (9) y FOORD (45), 85 min.) DAIKOS(33) 63'7-115 min.)(NAKAGAWA (83), 65-73 min.).

Para O'CALLAGHAN (90) el volumen de distribución aparente es de 14'5 litros tras

la administración de 500 mg. y 18'8 litros tras la de 1000 mg., valores mayores que para FOORD (45) y para SELWIN (124) que es de 12 litros.

En esputo, O'CALLAGHAN (90) obtiene tras 3 dosis al día de 750 mg. niveles de 2'1 a 3 µg/ml, que aunque pueda parecer una concentración baja, es suficiente para que su potencial terapéutico se justifique.

c) Biotransformación:

Es un fármaco estable en el organismo, detectándose cantidades mínimas de metabolitos. Se observa una concentración del 90% en orina (91).

d) Eliminación:

Cefuroxima es eliminada la mayor parte por la orina en las primeras 6 horas (y dentro de estas, casi todo en las dos primeras) (FOORD (45), NKAGAWA (83)). Es eliminado el 50% a través de los tubulos renales y el resto por filtración glomerular, siendo excretado en forma pura el 95% (45). Este mismo autor recoge tras la administración por vía intramuscular de 750 mg. el 65% a las 2 horas, el 98% a las 6 horas y el 103% a las 24 horas. Por vía intravenosa obtiene

cifras parecidas. DAYKOS y cols. (33), con la misma dosis a las 8 horas encuentran que se ha eliminado el 70-80% tras administrar el antibiótico por vía intramuscular y el 97'1% después de utilizar la intravenosa. NAKAGAWA (83) tras la misma dosis recoge cifras parecidas y SIMON Y MALERCZYCK (129), algo superiores.

1.3.5 Espectro de acción:

Cefuroxima es altamente activa frente a *Staphylococcus aureus* (no contra los meticilin-resistentes), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococos*, *Haemophilus influenzae*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Proteus* (indol positivos), *Shigella*, *Neisseria* y *Bordetella pertusis* (55, 90).

DAIKOS y cols. (33) encuentran que la CMI para cocos grampositivos, *Hemophylus* y *Neisseria* es de 0'5 µg/ml; de 2-10 ug/ml para *Enterobacter*, siendo resistente *Serratia*. GOTO (55) ve que la CMI para cocos grampositivos, oscila entre 0'05 µg/ml para *Streptococos* y 1'56 µg/ml para *Estafilococos*. Para gramnegativos 6'25 µg/ml para *Escherichia* y *Proteus* (12'5 µg/ml para *Proteus vulgaris* y 0'19 µg/ml para *Proteus mi-*

rabilis), 0'5 µg/ml Hemophilus influenzae, 0'39-0'78 µg/ml Sallmonella, 0'025 µg/ml Neisseria, 1'56 µg/ml Shigella, 100 µg/ml para Pseudomona aeruginosa y 200 µg/ml Enterobacter cloacae. Datos que se acercan mucho a los expuestos por BARRY y cols. (5). O'CALLAGHAN y cols. (89), obtienen menores CMI. Para la mayoría de los microorganismos, los niveles séricos alcanzados por el antibiótico superan durante 3-4 horas los valores de su CMI, siendo este periodo más corto para las especies de Proteus indolpositivos (90). Para BARRY y cols. (5) la CMB fue algo superior que las cifras de CMI.

1.3.6 Uso terapéutico:

Cuando la infección está producida por bacilos sensibles, está indicada en infecciones del aparato respiratorio (53,87,99) (los niveles alcanzados en pulmón superan durante 8 horas la CMI de Haemophilus influenzae)(62), del aparato digestivo (117) en otorrinolaringología (77) del aparato urinario (52,115,140) del tejido óseo (56), gonorrea (80,102) (MIC de 0'08 µg/ml durante 8 horas para ROLAND y cols.) (109), septicemia (36) y meningitis (90).

La dosis recomendada en adultos es de 750 mg. cada 8 horas y cuando el proceso infeccioso es

severo, se puede administrar una dosis total de 3-6 gr. al día. Si el paciente es pediátrico, SORIN y cols. (133) recomiendan 15 mg/Kg/8h y ROSACHINO (111), 50 mg/Kg/12h.

La administración puede ser intramuscular (3 ml. de agua para dosis de 750 mg.) o intravenosa (la misma dosis en 6 ml. de agua) pudiéndose administrar directamente en vena o por venolisis.

NORRBY y cols. (86) demuestran que el 70% curaron con tres días de tratamiento, el 15% de 4 a 7 y el 7% de 8 a 11 días, tiempo del que no se debe prolongar el uso de Cefuroxima.

1.3.7 Resistencias:

Ciertas cepas de *Proteus vulgaris* y *Bacteroides fragilis* (87), *Pseudomonas* (53) y *Serratia* (33), son resistentes a las dosis usuales de Cefuroxima.

1.3.8 Efectos indeseables:

No hay alteraciones hepáticas ni renales como se especifica en los trabajos de CAPEL-EDWARDS y cols. (25). NORRBY y cols. (87), observan transaminasas elevadas en el 23'5% de los pacientes, pero no creen sea siempre imputable al antibiótico. En los enfermos de GOMME (53) la hemoflobina descendió en 7 casos. No hay alteraciones loca-

les habiendose visto solo una flebitis, tras
tratamiento intravenoso. (25)



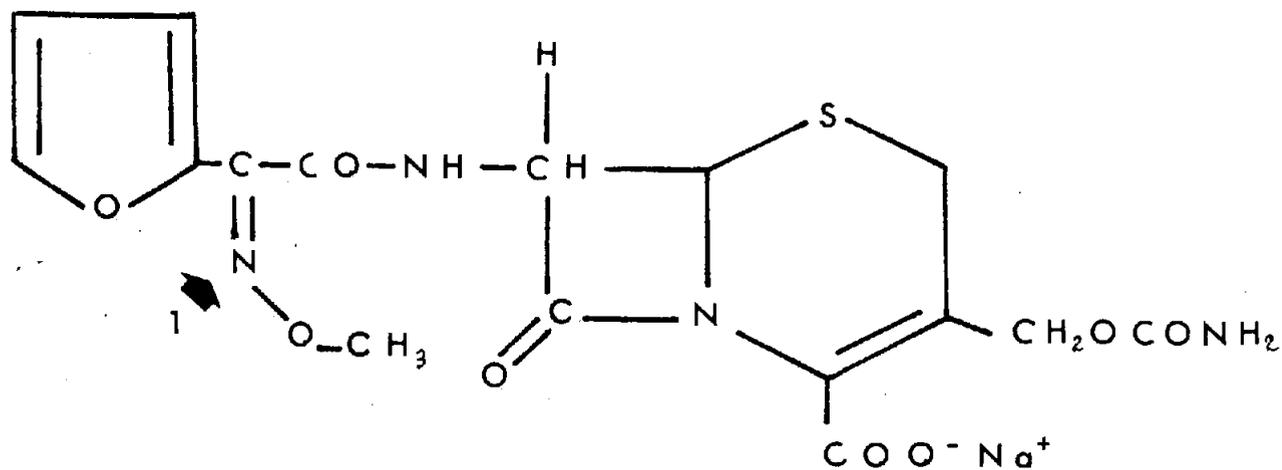


FIGURA 2

C E F U R O X I M A

1.4 TOBRAMICINA

1.4.1 Definición:

Es un antibiótico aminoglucósido, bactericida, producido por un actinomiceto *Streptomyces tenebrarius*, que cultivado en un medio adecuado, produce diversos compuestos químicamente relacionados, agrupados bajo el nombre de Nebramicina.

1.4.2 Estructura y relación estructura-acción:

La Nebramicina puede ser escindida en 8 factores antibióticos, uno de los cuales la Nebramicina factor 6, es la de mayor actividad antibacteriana que es la Tobramicina.

Tobramicina (C18 M37 N5 O9) se corresponde básicamente a la estructura química de los otros aminoglucósidos (Neomicina, Framicetina, Estreptomina, Kanamicina, Paromomicina, Gentamicina, Ribostamicina, Sisomicina y Amikacina)(8,20) tres ciclos exagonales relacionados entre sí por un oxígeno. (Fig. 3).

Es administrado en forma de sal (sulfato) en solución estable, ligeramente ácida.

1.4.3 Mecanismo de acción. Acción farmacológica:

Tobramicina tiene el mismo mecanismo de acción frente a los microorganismos que el res-

to de los aminoglucósidos; tras penetrar en el citoplasma bacteriano, interfiere la síntesis protéica intracelular.

Su acción antibacteriana está esencialmente centrada sobre los gérmenes Gramnegativos y algunos Grampositivos, siendo bactericida.

1.4.4 Farmacocinética:

a) Absorción:

Tobramicina (en forma de sulfato, solución pH 6) es rápidamente absorbida después de su administración intramuscular o subcutánea.

La ligazón protéica es practicamente nula (79, 120).

b) Distribución:

Tras la inyección intramuscular de 3-5 mg/kg/día, los niveles alcanzados en suero a la hora, fueron de 5-10 µg/ml y de 2-3'5 µg/ml a las 8 horas. (13, 121) Obteniéndose concentraciones máximas, entre la media hora y la hora de administrada, de 13'7 µg/ml en suero (138). Este mismo autor comprueba que tras la administración intravenosa, la concentración a dosis iguales, es la misma que tras la intramuscular.

No se observa acumulación tras dosis re-

petidas de 100 mg cada 12 horas. Cuando se administra esta misma dosis cada 8 horas (nuestro método), se observan variaciones en las tasas séricas medias al 4º y 7º días aunque muy pequeñas (13)(de 6'4 µg/ml el primer día pasa a 8'5 y 10'6 µg/ml los cuatro y siete días respectivamente).

El volumen de distribución relativo para GEDDES y cols. (47) oscila tras la inyección intramuscular de 50 mg de Tobramicina de 10 a 15'84 litros. Sin embargo, para BROGARD y cols. (20) dicho volumen de distribución, es de 7'3 litros. Para los primeros autores, la vida media es de 1'6 horas tras la misma administración intravenosa y de 2'76 horas tras la intramuscular, cifras en las que coinciden también BROGARD y cols. (20).

GEDDES y cols. (47) afirman que las discrepancias en el volumen de distribución relativo, pueden deberse a las diferencias técnicas entre ambos.

c) Biotransformación:

Tobramicina no se metaboliza. Se elimina en su mayor proporción por vía renal haciendolo el resto por la bilis, saliva,

sudor, etc... (120).

d) Eliminación:

Del 15-80% es eliminado por filtración glomerular (según SCHENTAG y cols. (120) el 95%), alcanzando valores máximos en orina durante las 3-6 primeras horas (13). Estos mismos autores demostraron que tras la inyección intramuscular de 100 mg. se recogió en orina el 47% en 24 horas por lo que se puede apreciar que la eliminación depende mucho del paciente elegido. Las cifras de concentraciones recogidas en orina, oscilan entre 16 y 860 $\mu\text{g/ml}$, siendo la cifra de concentración promedio de 216 $\mu\text{g/ml}$ (121).

La constante de eliminación (K_e) varía de 0'212 a 0'315 después de la administración de 50 mg. por vía intramuscular (20), cifras que coinciden con los resultados obtenidos por GEDDES y cols. (47).

1.4.5 Espectro de acción:

Tiene actividad bactericida sobre *Pseudomonas* (3,66), *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* (35,125), *Proteus* (indolífneos o no), *Citrobacter*, *Proteus inconstans* (2,42,81, 94) y *Estafilococos* (3,159).

La actividad contra *Pseudomonas* es de 2-4 veces mayor comparada con la de otros aminosidos (3).

La CMI tiene un valor para BEGUE y cols. (6) de ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ para microorganismos como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*, resultando valores menores de 1 $\mu\text{g/ml}$ para *Escherichia coli* y *Estafilococo aureus*, cifras que coinciden con las publicadas por ANDREWS y cols. (3), SCHOUTENS y YOURASSOWKY (121). Para ACAR (1), la CMI para *Estafilococos* está en 0'34 $\mu\text{g/ml}$ y para DASCHNER (34) en 0'8 $\mu\text{g/ml}$. CASTAÑARE y cols. (26), encuentran para *Enterobacterias* y *Pseudomonas* CMI de 4 $\mu\text{g/ml}$ mientras que para PICCININI (101) es de 3'1 $\mu\text{g/ml}$ para *Pseudomonas*, 6'2 para *Proteus* y 12'5 para *Serratia*, datos que coinciden con FOOKE ACHTRRATH y NEUSSEL (42) (autores que cuando usan el medio Mueller-Hinton encuentran que la CMI para *Pseudomonas aeruginosa* es de 0'5 $\mu\text{g/ml}$). Las cifras de CMB fueron iguales que las de CMI para WICK y PRESTON (159) y algo menores estas para PAULUZZI y cols. (94). Por lo tanto la proporción CMI/CMB fue siempre igual o menor que la unidad.

1.4.6 Uso terapéutico:

Cuando el origen de la infección se debe a

microorganismos sensibles se debe usar en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias (8,58), de piel y tejidos blandos (2,8), de tejido óseo (6,8), de vías genitourinarias (20,58) del aparato digestivo (137), del sistema nervioso central (63), septicemia y endocarditis (2,58).

La dosis recomendada en adultos cuando la vía es la intramuscular es de 1 mg/Kg cada 8 horas, consiguiendo concentraciones séricas máximas a la hora. En infecciones graves 5 mg/Kg/día, debiendo reducirla cuanto antes a 3 mg/Kg/día.

La vía intravenosa (cuando la vía intramuscular no es posible; grandes quemados, shock, trastornos hematológicos) necesita una dilución de 100-125 ml. de solución salina o glucosa al 5%. Se obtienen concentraciones séricas comparables a las de la inyección intramuscular de igual dosis (138).

La duración normal del tratamiento debe ser como máximo de 7 a 10 días.

La dosis usual para niños y lactantes es de 3-5 mg/Kg/día divididos en dosis iguales cada 8-12 horas. En recién nacidos, 2 mg/Kg cada 12 horas.

En caso de ser un paciente adulto con insufi-

ciencia renal, el peligro de ototoxicidad aumenta, por lo que se debe empezar con una dosis inicial de 1 mg/Kg/día, para seguir con una de mantenimiento que en caso de disfunción ligera, será de 50-60 mg. cada 8 horas; si es moderada 30-35 mg. cada 12 horas; si es grave 15-18 mg. cada 12 horas y de 16-18 mg. cada 24 horas en caso de anuria.

1.4.7 Resistencias:

Es totalmente ineficaz ante Neisseria Meningitidis, Estreptococos y Anaerobios en general.

1.4.8 Efectos indeseables:

Es de todos conocido el efecto potencial nefrotóxico (3-10% para BENDUS y WEBER)(7) así como ototóxico de los aminoglucósidos. Dicho mecanismo nefrotóxico ha sido atribuido a la concentración en las células tubulares renales (149), ocasionando ciertos grados de nefritis intersticial y necrosis tubular aguda. STONE y cols. (137), de 104 pacientes tratados con Tobramicina, tuvieron 12 con fallo renal (posiblemente causados por episodios repetidos de shock hipovolémico y/o séptico, sufridos) y 4 pacientes mostraron ototoxicidad, de los cuales a uno le es imputable pero en los otros tres, posiblemente se debió a la gran cantidad de Neomicina

absorbida por ser grandes quemados, WELLES y YAMASAKY (163) encuentran efectos renales adversos en un 1'3% y 2'4% respectivamente.

Para GIAMARELLO y cols. (48) y SCHENTAG y cols. (120), es menos nefrotóxica que Gentamicina. BEGUE y cols. (6), tuvo dos pacientes con microhematuria y con una ligera proteinuria. Para STONE y cols. (137), la ototoxicidad experimental en cobayas es muy baja. GEDDES y cols. (47), tuvieron un enfermo con disfunción laberíntica y PAULUZZI y cols. (94), un fallo renal leve y otro con vértigos, mientras que HAWLEY y cols. (57), presentan un enfermo con náuseas y vómitos. Todos estos síntomas cedieron al retirar el antibiótico y no en todos fue posible de mostrar la relación causa-efecto, por padecer otro tipo de complicaciones.

SCHENTAG y cols. (120), por otra parte, defienden que la Tobramicina asociada a otro antibiótico, es menos nefrotóxica aunque asociada a Ampicilina lo fue más, según COCA y cols. (27).

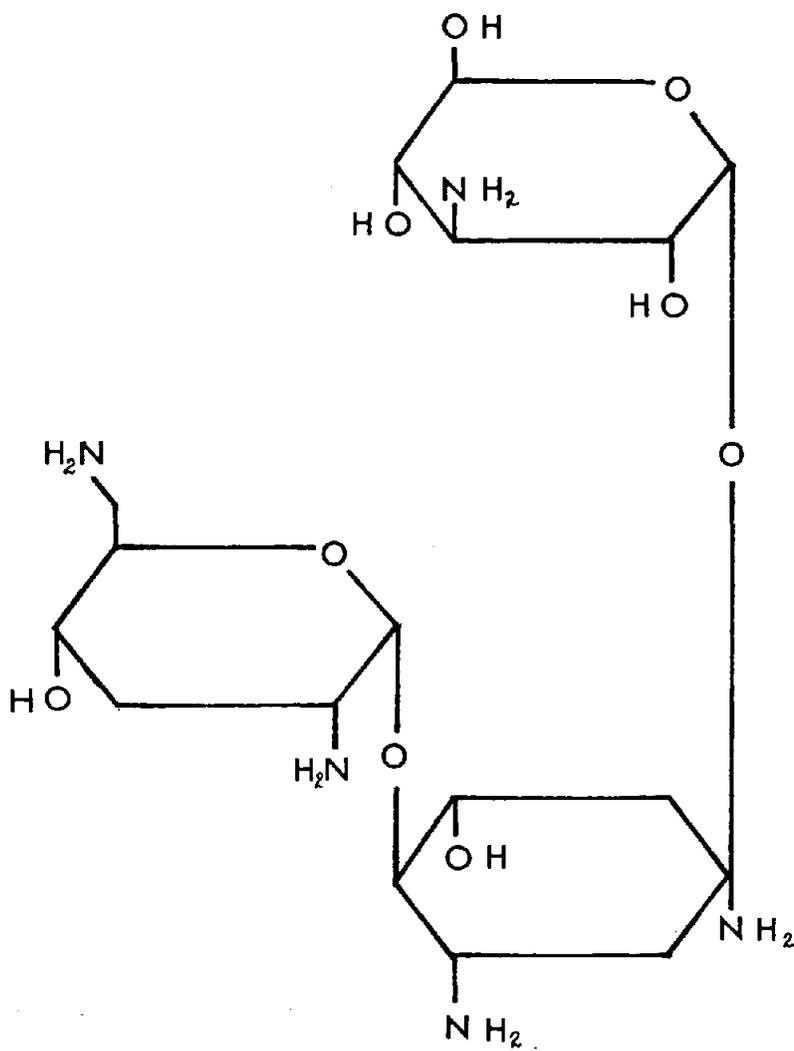


FIGURA 3

T O B R A M I C I N A

1.5 DOSIFICACION

La dosificación que se administró de los tres antibióticos elegidos a los pacientes indicados, fue como sigue:

1.5.1 Cefoxitina:

La dosis inyectada fue de un gramo intravenoso, una hora antes de tomar la primera muestra del tejido pulmonar. Naturalmente para ello minutos antes de ser anestesiado el enfermo se le introducía por dicha vía, para que al sumar el tiempo necesario para anestesiar al paciente, la preparación del campo y la entrada a la cavidad torácica (ejecución de la toracotomía) se cumpliera la hora establecida. Como es de comprender no siempre fue posible la exactitud cronométrica que en esta Tesis exponemos. No hubo ningún problema en cuanto a adelantarnos a dicha hora pues aún cuando estuviésemos en cavidad antes de tiempo, retrasamos voluntariamente la toma de biopsia para cuando se cumpliera la hora. No obstante, hubo ocasiones en que llegamos a cavidad con retraso, pero este no fue nunca mayor de 15 min. La segunda muestra se extrajo una hora después

de la primera.

1.5.2 Cefuroxima:

La vía que se escogió fue también la intravenosa. La dosis fue de 750 mg. en cuatro dosis (3 gr. en total) repartida según sigue: El día anterior de la intervención se le administraba a las 8 de la mañana la primera dosis (750 mg.); a las 8 horas de anterior, es decir a las 16 horas, la segunda de igual cantidad; a las 8 horas de esta, a las 24 horas, la tercera dosis con los mismos mg., y por último la cuarta se le ponía a las 8 de la mañana del día de la intervención. A todos los pacientes intervenidos con estas condiciones se les tomó la primera muestra con unas variaciones que oscilaron entre una y dos horas.

La segunda muestra fue tomada, tanto de tejido como de sangre a la hora exactamente de haber tomado la primera

1.5.3 Sulfato de Tobramicina:

Las vías de administración de este antibiótico fueron indistintamente la venosa y la intramuscular.

Conocida su nefrotoxicidad, a todos los enfermos se les hicieron pruebas de función renal (medida de la creatininemia) que estu-

vieron dentro de los límites normales.

Las dosis fueron en número de tres de 100 mg. cada una para ambas vías, por lo que la cantidad total fue de 300 mg. repartidos como sigue: A las 16 horas del día anterior de la intervención, a las 24 horas de ese mismo día y a las 8 de la mañana del día que se tenía que operar. Al igual que en el caso de Cefuroxima, la primera muestra se tomó en tiempos que transcurrieron entre 1 hora 15 minutos y 1 hora 45 minutos.

La segunda muestra tanto de sangre como de tejido se tomó exactamente una hora después de la primera.

Estos pasos a seguir, se realizaron de igual forma en el grupo de pacientes en que se escogió la vía intramuscular, como cuando la vía elegida fue la intravenosa.

1.6 MUESTRAS

A todos los pacientes se le extrajeron dos biopsias de tejido pulmonar separadas en intervalos de una hora.

El tejido pulmonar biopsiado se tomó de zonas macroscópicamente consideradas sanas, en el lugar de la resección realizada con fines terapéuticos en la intervención. En algunos casos, como son los neumotorax, en los que se realiza solo la resección de la bulla, las muestras de tejido obtenidas fueron muy pequeñas ya que consideramos que no era deontológico hacer una resección significativa, cuando la propia terapéutica quirúrgica no lo requería. Varió dicha biopsia de peso de 0'035 a 2'10 gr. según indican las Tablas VI, IX y XII. Se obtuvo después de clampar la muestra elegida con una pinza de Kocher, (Figs. 4 y 5) y cortar con bisturí por el borde superior de ella (Fig. 6) y ligar con un hilo de dexon del nº 2 (Fig. 7) por debajo de la misma asegurando después que no quedará ninguna fuga. Cuando había peligro de ella, como ocurrió en alguna ocasión, se repetía la ligadura. Las muestras se introdujeron cuidadosamente en dos tubos de ensayos de polietileno estériles, de cierre hermético marcados con un 1 y un 2 según la hora a que correspondieran, y rotulados con el nombre del paciente.

La extracción de sangre periférica coincidió en el

tiempo con la toma de tejido pulmonar y fue de 10 cc en cada una de ellas. Así, en el momento que se tomaba la biopsia el anestesista extraía de la vena mediana la primera toma y la intruducía en un tubo de las mismas características que el usado para el tejido en donde se le marcaba con un 1 y un 2 según la hora de la extracción y con el nombre del paciente.

Los cuatro tubos (dos de ellos con las biopsias pulmonares y los otros dos con los 10 cc de sangre cada uno) (Fig. 8) eran llevados inmediatamente de terminar la intervención (tiempo que osciló entre una y dos horas) al Servicio de Microbiología en donde se procedía a separar mediante centrifugación el suero, numerar convenientemente las cuatro muestras e introducir las en un congelador a menos 30° C, los tubos con tejido pulmonar inmediatamente y los sueros en el mismo congelador, una vez separados, hasta su posterior utilización.

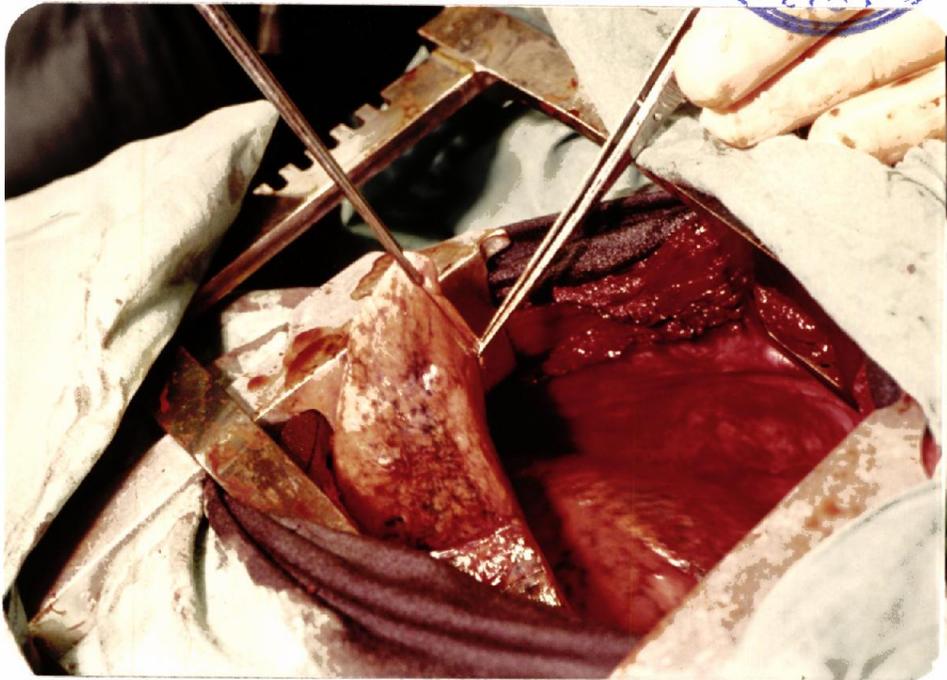


FIGURA 4

Momento de elección de la zona pulmonar a biopsiar. se escoge una zona periférica del lóbulo superior o medio, en la fotografía la parte sujeta por la pinza superior; se escoge esta zona por la facilidad que ofrece la extirpación de la muestra.

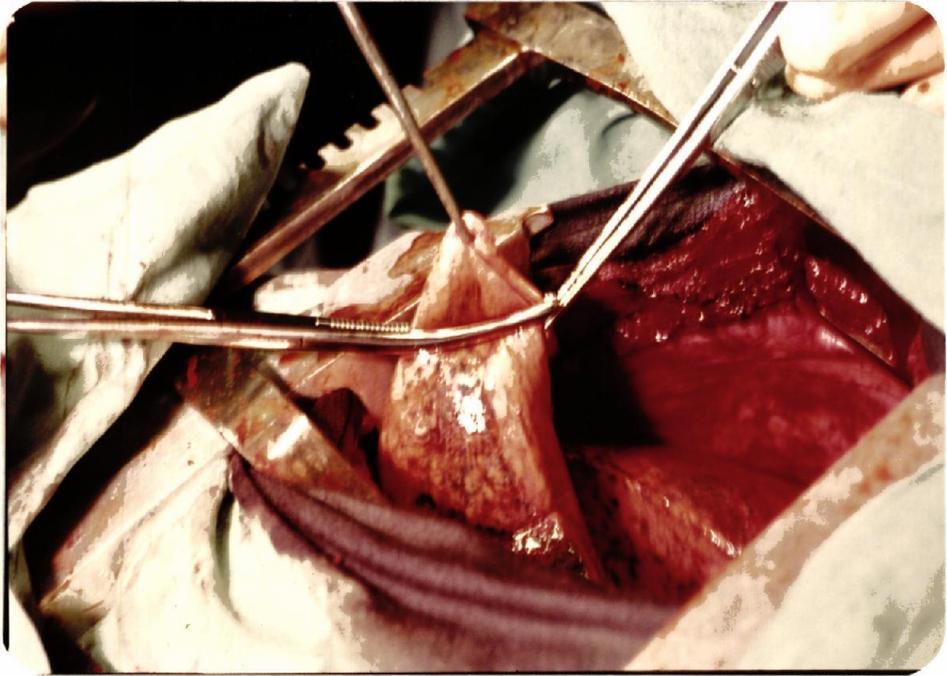


FIGURA 5

En esta fotografía se aprecia como es clampada con una pinza de hemostasia la zona pulmonar a extirpar. La sección se realiza por encima de la pinza.

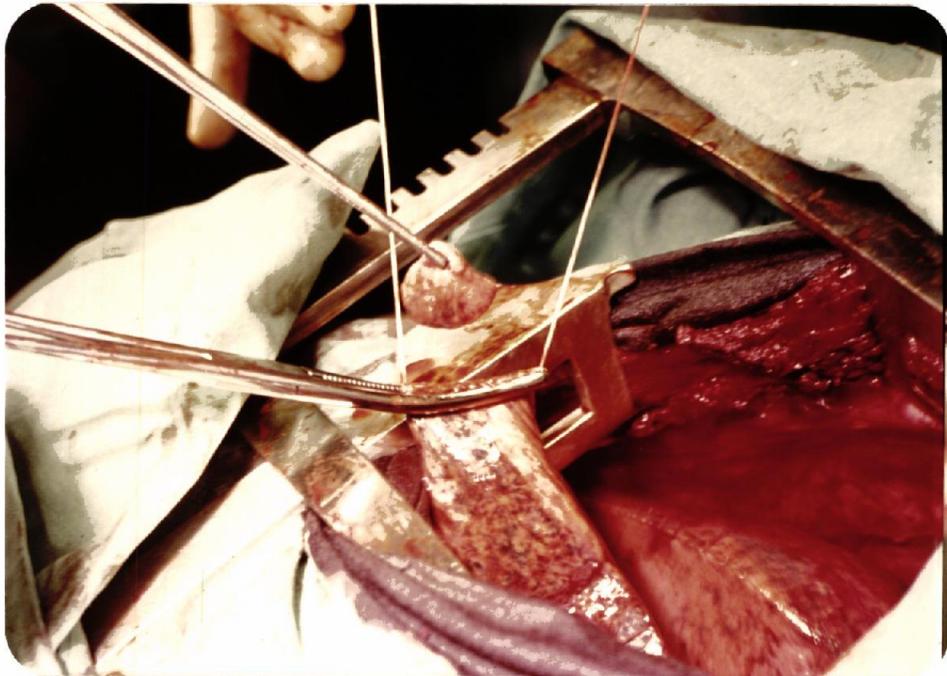


FIGURA 6

Se observa la biopsia ya tomada, así como la pinza cierra la zona de sección parenquimatosa. Se aprecia, así mismo, el hilo de ácido poliglicólico del número 2 ya colocado para efectuar la ligadura correspondiente.

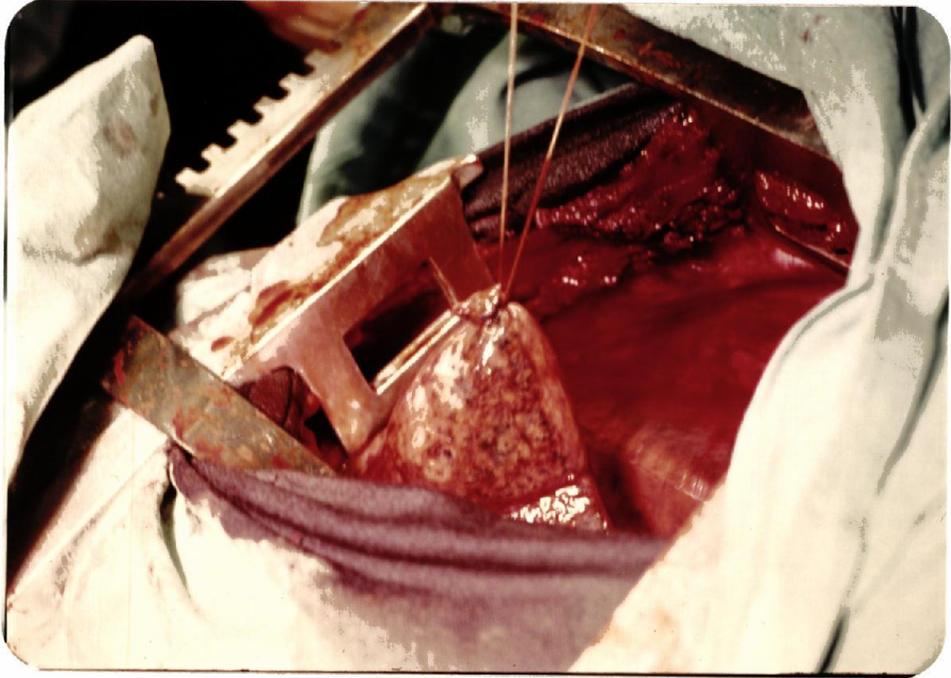


FIGURA 7

Puede verse la ligadura del parenquima pulmonar ya efectuada, lo que produce una perfecta hemo y neumotasia, momentos antes de seccionar el hilo.



FIGURA 8

Las muestras obtenidas de sangre y tejido pulmonar durante la operación, en donde están separadas en tubos diferentes para la primera y segunda hora.

2.- M E T O D O S

Los niveles séricos y tisulares se determinan por los métodos biológicos descritos por WASHINGTON (155) para Cefoxitina y Tobramicina y por el método de RYAN (114) para Cefuroxima.

2.1 CEPAS BACTERIANAS, MEDIOS DE CULTIVO Y SOLVENTES:

En el caso de Cefoxitina se usó como cepa patrón estafilococo aureus MB 2786 cedido por la Merck Culture Collection y como solvente de las muestras de tejido, buffer fosfato pH 6'4, 0'1 M. El medio de cultivo para la fabricación de placas fue agar Mueller-Hinton (0252-01 Difco Laboratories, Detroit, Michigan USA) preparadas según las indicaciones del fabricante y con la siguiente composición:

| | | |
|------------------------|------|-----|
| Infusión de carne..... | 300 | gr. |
| Casamino acidos..... | 17'5 | gr. |
| Almidón..... | 1'5 | gr. |
| Agar..... | 17 | gr. |

Siendo el pH final después de autoclave de 7'3[±] 0'1. Para el inculo se usó el caldo Mueller-Hinton que tiene la misma composición solo que no tiene agar.

Para Cefuroxima la cepa patrón fue una suspensión de esporas de Bacillus subtilis NCIB 8993. El medio usado para fabricar las placas, Agar Oxoid

Antibiotic Medium nº 2 (CM 335, Oxoid-Ld., London England, preparado según las indicaciones del fabricante:

Peptona (Oxoid L 34)..... 6 gr.
Estracto de Levadura (Oxoid L 21)..... 3 gr.
Polvo Lab-Lenco (Oxoid L 29)..... 1'5gr.
Agar nº 1 (Oxoid L)..... 10 gr.

Añadiendole 3 gr. por litro de citrato sódico, siendo el pH final después de autoclave, 6'5. Las soluciones de tejido se hicieron en buffer fosfato pH 7.

Para Tobramicina la cepa patrón fue el estafilococo aureus ATCC 6538 P, cuando se usó la vía intramuscular y Bacillus subtilis en los casos de los enfermos que se les administró por vía intravenosa. Los medios utilizados fueron los mismos que para Cefoxitina. El solvente para hacer las diluciones de tejidos fue buffer fosfato pH 8, 0'1 M.

2.2 PREPARACION DE LAS PLACAS:

2.2.1 Preparación del inculo:

La cepa patrón la inoculamos en 10 ml de caldo Mueller-Hinton incubandolo en baño María con agitación a 35º C hasta que alcanza una turbidez igual al nº 1 de la escala de Mc Farland. 0'17 absorvancia medida que hace-

mos en un nefelómetro (Spectronic 20, Bausch and Lomb), (Fig. 9) a una longitud de ondas de 460 nanómetros (155).

La cepa patrón que utilizamos para determinaciones de Cefuroxima, requiere un tratamiento diferente consistente en hacer crecer en medio que induzca la esporulación y las esporas las suspendemos en suero salino, hasta obtener una suspensión densa. Esta suspensión se calienta a 80° C durante 20 min. para destruir las formas vegetativas, diluyéndola posteriormente en suero salino, hasta alcanzar una opacidad equivalente al número 4 de la escala de Mc Farland. Esta suspensión, así obtenida, se puede conservar a 4° C en refrigerador y cada seis meses regenerarla de igual manera (114).

2.2.2 Fabricación de las placas:

Preparamos 98 ml. de medio (Oxoid Antibiotic nº 2 cuando trabajamos con Cefuroxima y agar Mueller-Hinton para el resto de los antibióticos) en matraz de 200ml.

Una vez en medio esterilizado lo mantenemos en baño María (Fig. 10) a 50° C. Añadimos a estos 98 ml. de medio, 2 ml. de inóculo y mezclamos hasta conseguir una completa homogenización.

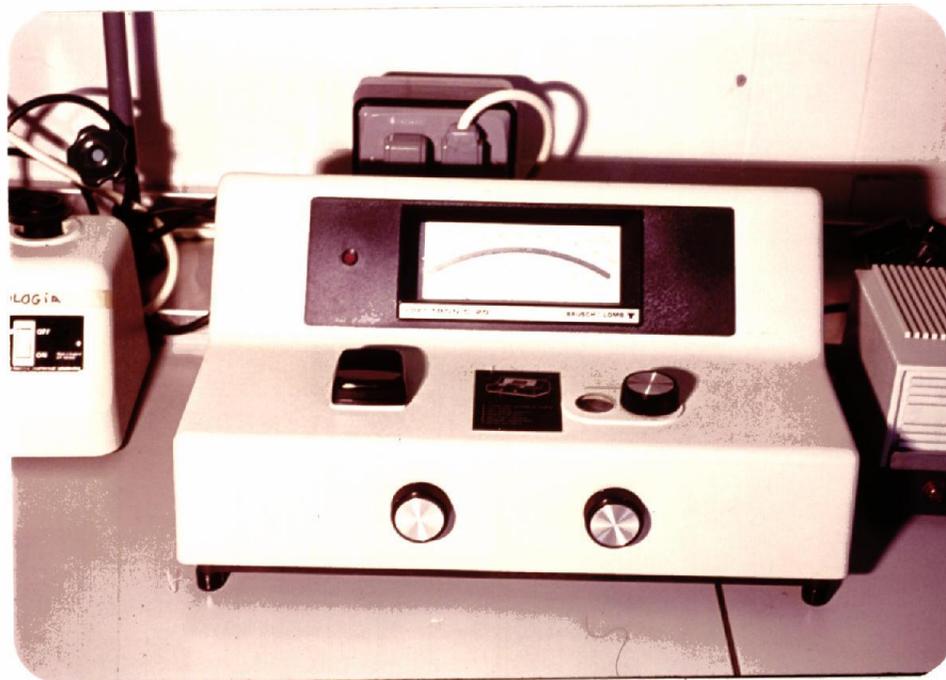


FIGURA 9

Nefelómetro Spectronic 20.

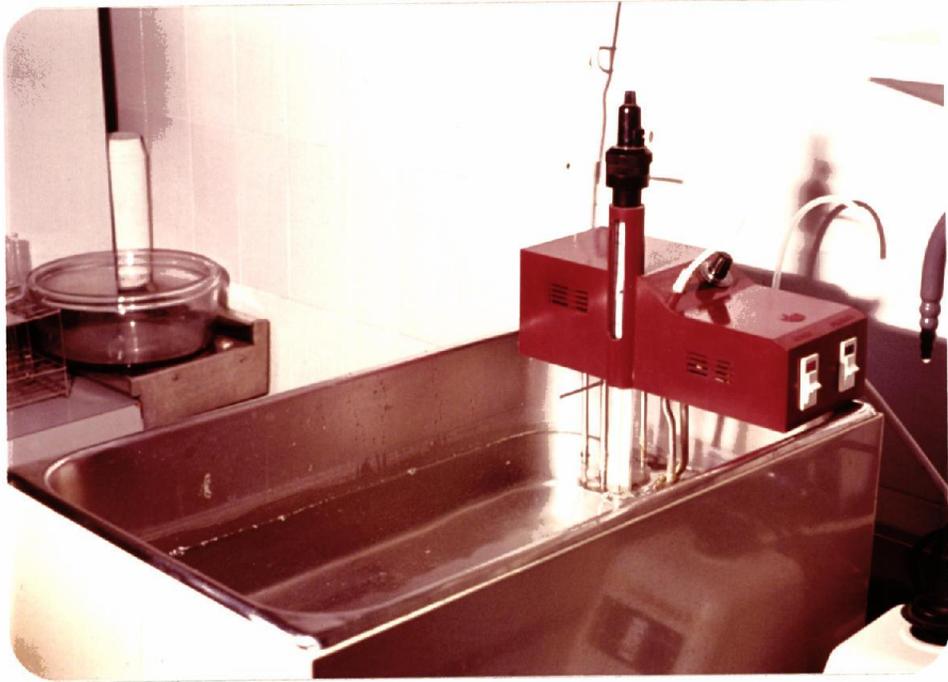


FIGURA 10

Baño Maria.

Con pipeta de 25 ml., repartimos 9 ml. de este medio inoculo en placas Petri esteriles de 100 mm. de diámetro por 15 mm. Colocados sobre una superficie horizontal para que queden distribuidos con igual altura en todas las superficie de la placa, esperamos a que se solidifiquen (aproximadamente 5 min.) poniendolas posteriormente en nevera a 4°C hasta el momento de su uso.

Cuando fabricamos placas para determinación de Cefuroxima, el inoculo lo añadimos en una proporción de 1 ml. en 100 del medio adecuado y el volumen final que han de llevar las placas en este caso de 12'5 ml.

2.2.3 Realización de una recta patrón:

Preparamos en un pool de sueros humanos de enfermos que no recibieron tratamiento antibiótico, concentraciones de 2, 20 y 200 ug/ml para Cefoxitina y Tobramicina, empleando en el caso de Cefuroxima concentraciones de 0'6, 1'25, 2'5, 5 y 10 µg/ml (114).

Impregnamos discos de papel blanco de 6'35 mm de diametro, Schleicher and Schull (que absorben siempre 0'025 ml.) en las distintas soluciones preparadas y los depositamos en cada una de las tres placas que previamente ro-

antibiótico.

Preparadas así las muestras procedemos de igual manera y al mismo tiempo que para la realización de la recta patrón.

Utilizando los mismos discos descritos anteriormente, impregnamos 3 de ellos en el sobre nadante obtenido de cada tejido y las depositamos sobre una placa fabricada como indicamos anteriormente según el antibiótico objeto de estudio. Igualmente impregnamos 2 discos por cada una de las 3 diluciones que hicimos al suero, depositándo los en 2 placas diferentes que previamente rotulamos indicando las diluciones a que corresponden. (Fig. 10 a).

Dichos discos impregnados se apoyaban ligeramente en el momento de ser retirados contra la pared del tubo que contiene cada muestra para evitar un exceso de líquido que aumentaría engañosamente el halo. La colocación de los discos en la placa se hacía depositando los de concentra ción menor a mayor para no tener falsos resultados, al poder arrastrar antibiótico en la pinza de un disco de mayor concentración a otro de con centración menor y flameando la pinza entre la ex tracción de uno y otro. Así, se colocan primero los discos pertenecientes al tejido; luego los

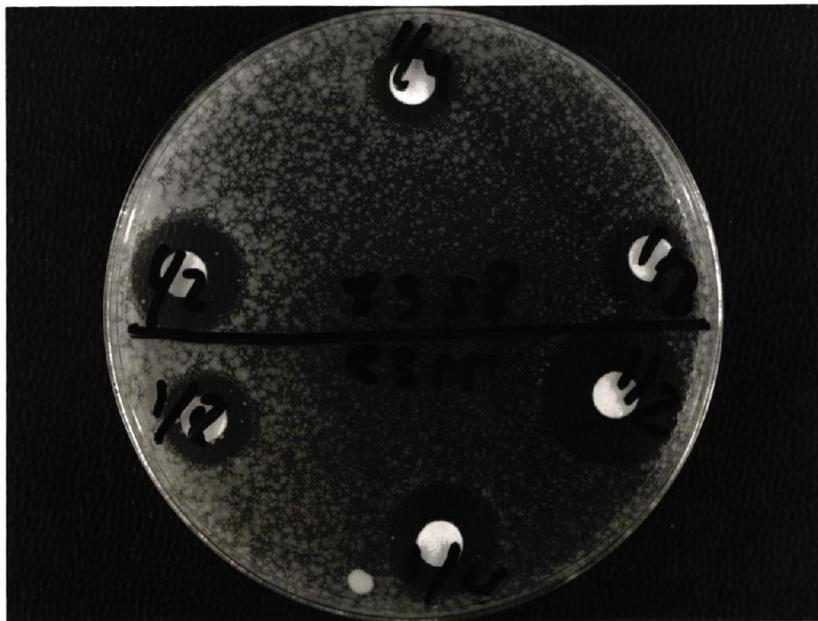
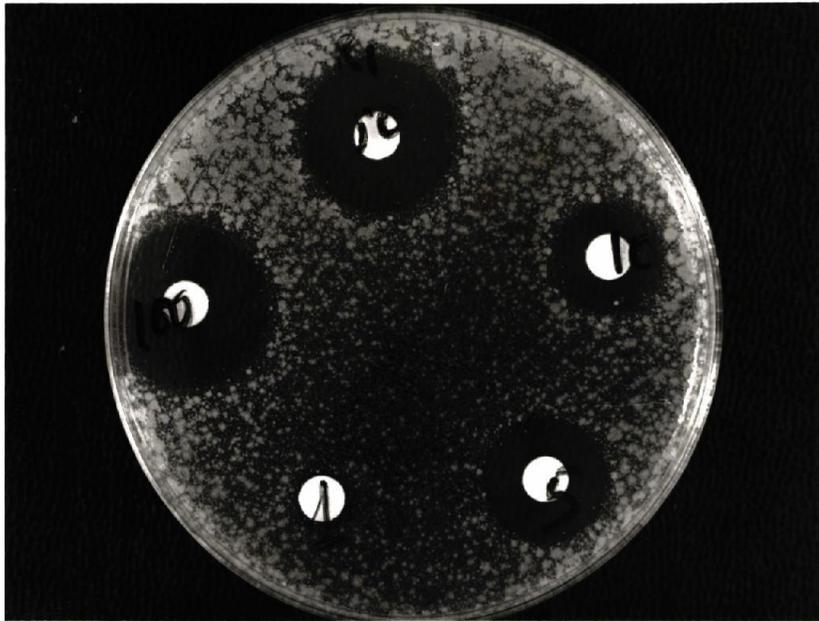


FIGURA 10 a

En la fotografía superior pueden verse los halos obtenidos con distinta concentración conocida de antibiótico. En la inferior, los valores obtenidos con dos muestras de suero que contiene antibiótico diluidas al $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{8}$.

tulamos indicando las concentraciones.

Invertimos estas placas y las incubamos 12 horas en estufa a 35^o C (155).

2.3 PROCESAMIENTO DE LOS SUEROS Y TRATAMIENTO DE LOS TEJIDOS.

Los sueros, una vez descongelados, los diluimos en pool de suero humano sin tratamiento antibiótico, en proporciones de 1/2, 1/4 y 1/8, conservandolos a 4^o C hasta su posterior utilización.

Para el tratamiento de los tejidos, seguimos como método una modificación de los de KAPLAN (64) y LOWRY (74).

Una vez descongelados, pesamos los tejidos y los diluimos al 1/10 en buffer fosfato adecuado según el antibiótico, añadiendo 1 ml. de buffer por cada 0'1 gr. de tejido. A continuación procedemos a la trituración, que se realizó durante 10 min. a 8.500 r.p.m. en un triturador Omnimixer Sorvall (Ivan Sorvall, Norwalk, Conneticut)(Fig. 11), consiguiendose un homogenizado que seguidamente se centrifugó a 4.000 r.p.m. durante 30 min. en centrifuga Jannetzki T-23 (Fig. 12). Posteriormente el sobrenadante recogido se repartió en dos partes, una de ellas se utilizó para hallar la cantidad de hemoglobina y la otra para determinar los niveles de



FIGURA 11

Triturador Omnimixer Sorvall.



FIGURA 12

Centrífuga Jannetzki T-23

del suero de menor al de mayor concentración y por último los de concentración de antibiótico conocida de menos a más.

Las placas así preparadas las invertimos y las incubamos 12 horas en estufa a 35° C.

2.4 LECTURA DE LAS PLACAS

En el lector de halos (Leebrook Microbiological zone reader)(Fig. 13) medimos los producidos por las distintas concentraciones de antibiótico en cada una de las tres placas de la recta patrón.

Hayamos los valores medios de los halos asignados por cada una de ellas.

En el papel semilogarítmico representamos en ordenadas las concentraciones de antibiótico y en abscisas los halos de inhibición. Llevamos sobre este papel las concentraciones conocidas de antibióticos usadas por nosotros y los halos producidos por ellos, trazando seguidamente la recta que une todos los puntos. De esta manera, esta representada graficamente la recta patrón.

Sobre esta gráfica señalamos en abscisas los halos que produjeron los discos impregnados en las tres diluciones de cada suero y los halos de los discos impregnados en el sobrenadante de cada tejido; proyectamos el punto de conexión de

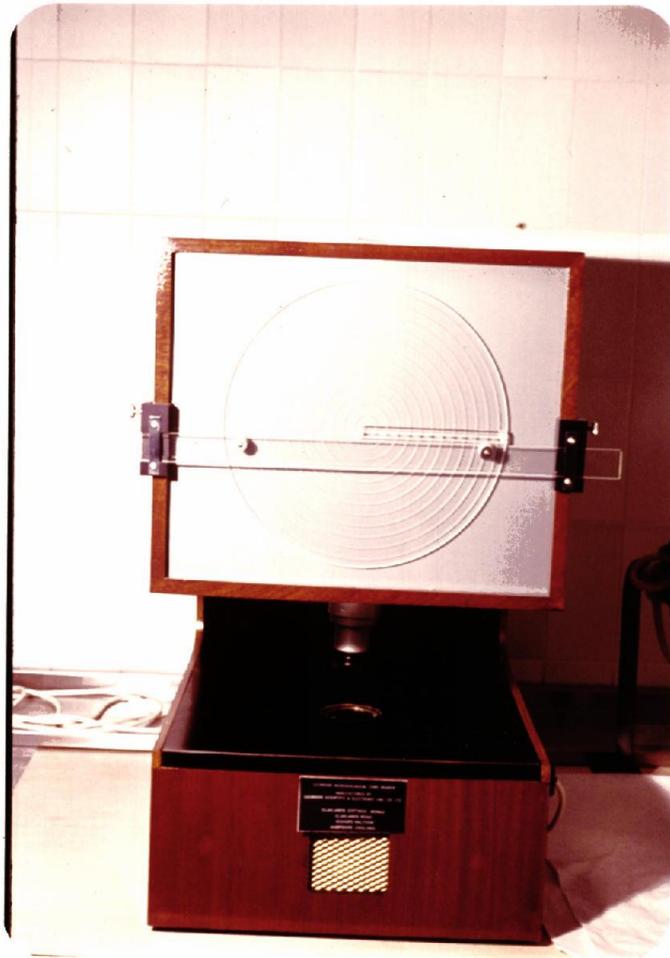


FIGURA 13

Lector de halos Leebrook

estos valores con la recta patrón en el eje de ordenadas dándonos las concentraciones que les corresponden a cada uno de ellos.

Los resultados que obtenemos para el suero las multiplicamos por 2, 4 y 8 según la dilución que corresponda y determinamos el valor medio en tre ellos. Por la misma premisa, el valor medio obtenido de los tres discos como correspondiente a la concentración en tejido se ha de multiplicar por 10, debido a la técnica seguida para su procesamiento.

2.5 DETERMINACION DEL CONTENIDO DE HEMOGLOBINA:

Para saber la hemoglobina que tenía la san- gre del paciente y el tejido, se enviaba al labo- ratorio de Hematología la sangre con anticoagu- lante EDTA di-K y una alícuota del sobrenadante del tejido después de homogenizado, ambos en sus respectivos tubos de ensayo.

Ambos se agitaron en un agitador eléctrico The Coulter Mixer (Coulter Electronic Limited) durante 3-5 min. tiempo suficiente para que se homogenice la mezcla. Posteriormente se introdu- ce en un autoanalizador Coulter Counter modelo S (de la Coulter Electronic Limited); hizo las diluciones correlativamente dando los resultados

a los 22 segundos en una tarjeta impresa. Estos son : Leucocitos, hematíes, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), volumen corpuscular medio (VCM) concentraciones de hemoglobina media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).

La precisión del aparato es muy grande ya que realiza tres contajes a la vez y halla la media de ellos. Así, calcula hematíes, leucocitos y hemoglobina. El hematocrito (numero de hematíes X VCM) se determina por medio de un fotocolorímetro.

$$\text{MCM} = \frac{\text{Hto por } 10}{\text{hematíes en millones}}$$

$$\text{HCM} = \frac{\text{Hb por } 10}{\text{hematíes en millones}}$$

$$\text{CHCM} = \frac{\text{Hb}}{\text{Hto}} \text{ por } 100$$

De todos estos datos, el que nos interesaba para nuestro trabajo fue la Hb, tanto del tejido como del suero.

2.6 FACTOR DE CORRECCION EN FUNCION DEL CONTENIDO DE HEMOGLOBINA:

Determinada asimismo, la cantidad de hemoglobina que contiene cada muestra de tejido, po

demos deducir, mediante una simple regla de tres que proporción de sangre tiene y en consecuencia que parte del antibiótico que hay en el sobrenadante del momogenizado se debe al suero que tiene la muestra. Así se halla la concentración antibiótica que corresponde al tejido, que restándole el correspondiente al de la hemoglobina, da como resultado final el que realmente posee el tejido:

a) Concentración antibiótico en suero.....

.....hemoglobina del paciente.

x.....hemoglobina del tejido.

Concentración antibiótica en suero x Hb

$$x = \frac{\text{del tejido}}{\text{Hb del paciente}}$$

b) Concentración obtenida del sobrenadante del tejido -x= Concentración antibiótica en tejido

ya que el tejido de sostén que queda como resto sin triturarse después de la manipulación no contiene en sus celulas ningún antibiótico.

Para mayor comprensión del método empleado, se expone como ejemplo los pasos seguidos en uno de nuestros pacientes, para las muestras recogidas en la primera hora ya que los seguidos para la segunda son exactos. Así:

presa en mg. de medicamento y C en mg/l de plasma, el Vd será expresado en litros por peso total del individuo. (24).

De esta forma podemos hallar ya el volumen de distribución aparente de los casos por nosotros tratados. Por otra parte, al exponer en el Material las características de los antibióticos usados, vimos que en corto espacio de tiempo no hay acumulación, por lo que en los casos en que se le haya administrado al paciente más de una dosis, en el numerador de dicho quebrado vamos a usar una sola de ellas, que en el tiempo sería, la última (ya que las biopsias y extracciones sanguíneas se efectuaron a la hora y dos horas de esta).

2.7.1 Metodo de extrapolación:

Consiste en extrapolar a T_0 la recta que pasa por los puntos representativos de los niveles séricos en la primera y segunda horas.

Vamos a exponer los pasos seguidos con el paciente que hemos numerado con el nº 1 al que se le administró 1 gr. (1000 mgr.) de Cefoxitina.

Los niveles alcanzados en suero, fueron a las primera y segunda horas de 54'9 y

42'4 ug/ml respectivamente. Se colocan ambos puntos en un sistema de coordenadas en papel semilogarítmico, representado en las abscisas al tiempo en horas y en las ordenadas la concentración de antibióticos en ug/ml. Extrapolando la recta que pasa por los dos puntos representados al eje de ordenadas, el punto en que se juntan ambas es en 72 ug/ml. Luego la formula sería:

$$Vd = \frac{1000 \text{ mg}}{72 \text{ mg/l}} = 13'7 \text{ l.}$$

Repitiendo en todos los enfermos a los que se administró Cefoxitina estos calculos nos daría como resultados los valores representados en la Tabla V.

Igualmente se pueden calcular los volu-
men de distribución de Cefuroxima y Tobramicina (Tablas VIII y XI respectivamente), siguiendo los mismos pasos que con Cefoxitina, pero teniendo en cuenta que el numerador sería en el caso de Cefuroxima 750 mg. y en el de Tobramicina 100 mg., ya que no existe acumulación tras dosis repetidas (13,83).

2.7.2 Método exponencial:

Otra forma de hallar el volumen de distribución es basándonos en la ecuación de los procesos de primer orden que al someterla a la integración queda:

$$C = C_0 \cdot e^{-kt}$$

donde C es la concentración en el tiempo t, C_0 es el punto inicial hipotético y e^{-k} es el valor matemático de la pendiente de la curva representativa.

Siguiendo un enfermo de nuestro trabajo como ejemplo, supongamos el que figura en la Tabla II, con el número 12. Las concentraciones séricas de Cefuroxima son 15'3 ug/ml y 9'4 ug/ml a las primera y segunda horas. Luego:

$$\begin{aligned} 15'3 &= C_0 \cdot e^{-k} \\ 9'4 &= C_0 \cdot e^{-2k} \end{aligned}$$

k (la constante de eliminación) es igual a 0'693 partiendo por la vida media, que en el caso de Cefuroxima es de 1 hora, luego:
 $k = 0'693$ y $2k = 2 \cdot 0'693 = 1'386$

Usando una Tabla de funciones exponenciales para hallar el valor e^{-k} (104), este, para los valores de k vistos es de 0'501 y

0'251 respectivamente, por lo que las ecuaciones anteriores, quedan:

$$15'3 = C_o \cdot 0'501$$

$$9'4 = C_o \cdot 0'251$$

de donde,

$$C_o = 30'53$$

$$C_o = 37'45$$

cuya media es

$$C_o = 33'99.$$

Usando la fórmula ya conocida

$$Vd = \frac{Q}{C_o}$$

sería

$$Vd = \frac{750}{33'99} = 22 \text{ l.}$$

Repitiendo estas operaciones en los 11 enfermos de dado grupo, dan los volúmenes de distribución relativos generales de cada uno de ellos representados también, en las Tablas V, VIII y XI y que se ajustan mucho más a la realidad, enmarcado por ello con trazo grueso.

2.7.3 Metodo de regresión lineal:

Cefoxitina:

El valor de las medias es $\bar{x} = 1'5$ e $\bar{y} = 1'4633460$. Este último es en realidad la media de los logaritmos, por lo que te-

nemos aue hallar el antilogaritmo para poderlo representar, quedando $y = 29'06$.

Por lo tanto el primer punto por donde pasará la recta será el resultante de las proyecciones de $(1'5, 29'60)$.

La pendiente basada en la fórmula

$$\log y = a + bx$$

nos dará el otro punto.

$$\text{Sea } x = 1 \qquad \log y = a + b$$

Por medio de fórmulas matemáticas conocidas se hallan a y b dando en este caso

$$a = 1'79 \qquad b = -0'22$$

$$\log y = 1'79 - 0'22 \qquad \log y = 1'57$$

$$\text{antilog } y = \text{antilog } 1'57 = 37'15$$

por lo que el segundo punto será el resultante de las proyecciones de $(1, 37'15)$.

Así la línea de regresión de las concentraciones séricas obtenidas en los 11 pacientes tratados con Cefoxitina a la primera y segunda horas pasará por los puntos indicados, que al extrapolarla a T_0 nos da un valor de 59 ug/ml.

Aplicando ahora la fórmula general

$$Vd = \frac{Q}{C}$$

resulta

$$Vd = \frac{1000}{59} = 16'95 \text{ l.}$$

Cefuroxima:

Al tomar en consideración los valores séricos obtenidos con este antibiótico, las medias son:

$$\bar{x} = 1'5 \qquad \bar{y} = 1'1797433$$

cuyo antilogaritmo es

$$\bar{y} = 15'12$$

por lo que el primer punto será la proyección de (1'5, 15'12).

La pendiente basada en

$$\log y = a + bx$$

donde

$$x = 1 \qquad a = 1'39 \qquad b = 0'14$$

que al sustituir

$$\log y = 1'39 - 0'14$$

$$\log y = 1'25$$

$$\text{antilog } 1'25 = 17'78.$$

Con estos datos el segundo punto será la proyección de (1, 17'78).

La línea de regresión de las concentraciones séricas obtenidas con los 11 pacientes tratados con Cefuroxima a las primera y segunda horas, pasará por los puntos indicados, que al extrapolar a T_0 nos dará un valor de 26 ug/ml.

Luego el $V_d = \frac{750}{26} = 28'85 \text{ l.}$

Tobramicina:

Teniendo en cuenta los valores séricos que nos han resultado con Tobramicina, las medias son:

$$\bar{x} = 1'5 \qquad \bar{y} = 0'52630331$$

cuyo antilogaritmo es:

$$\bar{y} = 3'35$$

El primer punto pasará por las proyecciones de (1'5, 3'35)

La pendiente con los valores

$$x = 1 \qquad a = 1'21 \qquad b = -0'45$$

será

$$\log y = 1'21 - 0'45$$

$$\log y = 0'76$$

$$\text{antilog } 0'76 = 5'75$$

luego el segundo punto será el resultante de (1, 5'75).

La línea de regresión de las concentraciones séricas de estos 11 pacientes en su primera y segunda horas pasará por estos puntos, que da como resultado 15'75 ug/ml al ser extrapolada a T_0 .

Luego

$$Vd = \frac{100}{15'75} = 6'35 \text{ l.}$$

Los resultados generales conseguidos por este método se hallan expuestos en la Tabla XV.

E.8 CALCULO DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCION RELATIVO HISTO-
ESPECIFICO (VDRH):

Este calculo es de gran interés teórico y lo hemos hallado con un quebrado cuyo numerador lo ocupa el nivel obtenido en tejido a las primera y segunda horas y cuyo denominador es la concentración en suero a las mismas horas ambos en ug/ml (17, 82), de manera que el resultado es igual mayor o menor que la unidad.

$$\text{VDRH} = \frac{\text{Niveles tisulares } (\mu\text{g/g})}{\text{Niveles séricos } (\mu\text{g/ml})} = 1$$

En este cálculo se han tenido en cuenta los valores puros y los corregidos indistintamente para poder comparar sus resultados y su discrepancia cuando el método se hace correctamente.

Podemos seguir para su cálculo los pasos seguidos con uno de nuestros pacientes. Por ejemplo el representado en nuestro trabajo con el nº 4, al que se administró una dosis de 1 gr. de Cefoxitina.

En dicho enfermo, usando solo los valores puros, y siguiendo las Tablas V y VI, podemos ver la concentración sérica en las primera y segunda horas fue de 34'8 y 29'7 ug/ml respectivamente y los tisulares puros 28 y 14'2 ug/ml. El VDHR sería:

$$\frac{28}{34'8} = 0'80$$

$$\frac{14'2}{29'7} = 0'48$$

Cuando se utilizan valores tisulares corregidos, los resultados serían:

$$\frac{19'59}{34'8} = 0'56$$

$$\frac{12'5}{29'7} = 0'42$$

realizando estas operaciones en todos los casos nos dan los resultados de las Tablas VII, X, XIII y XV. Como se ve en dichas Tablas, al no obtener valores tisulares por este método con Tobramicina, tampoco pudimos hallar el VDRH.

2.9 METODOS ESTADISTICOS

ALEATORIEDAD DE LAS MUESTRAS

Para la comprobación de la aleatoriedad de las muestras (conocer si son representativas de la población), hemos utilizado el test de rachas (128). Se ordenan las muestras de menor a mayor relacionando los resultados de los respectivos volúmenes de distribución general y se halla la mediana, que ocupa el valor central. Se consideran con signo - las observaciones que quedan por debajo de la mediana y con signo + las cifras superiores. Se cuenta el número de rachas, considerando una racha como una sucesión de signos iguales. El número de rachas obtenido, se compara con los valores establecidos en las tablas relacionadas a dicho test (128). Si pertenecen al intervalo existente entre los valores críticos (mínimo y máximo), es aleatoria la muestra y en caso contrario, no.

Para su mejor comprensión exponemos el ejemplo de su uso con Cefuroxima. Sean los valores del VDG obtenidos por el método exponencial:

6'93, 14'23, 14'35, 16'53, 16'98, 17'03, 20'78,
21'37, 21'75, 22, 24'63;

17'03 es la mediana, donde siguiendo el orden de la Tabla VIII resulta:

$\underbrace{+ + +}_{+} \underbrace{- -}_{-} \underbrace{+}_{+} \underbrace{- - -}_{-} \underbrace{+}_{+} \quad r = 5$

lo que quiere decir que es aleatoria, es decir, representativa de la población.

Una vez comprobada la aleatoriedad, para aplicar la técnica del análisis de la varianza, tuvimos que verificar las tres hipótesis necesarias para poder hacerlo:

a) Normalidad

Se utilizó, para ello, el test de SHAPIRO-WILK (112). Se ordenan los valores muestrales de mayor a menor. Se calcula la varianza y el factor b, de acuerdo a fórmulas matemáticas establecidas, midiéndose si la distribución es simétrica, es decir, si es parecida a la normal. Se calcula posteriormente un valor W y se compara con el que da la tabla correspondiente a este test. Si es mayor, es normal y si es menor, no. En nuestros casos fue siempre normal.

Para su mejor comprensión, repitamos el ejemplo de Cefuroxima:

$$W = 0.9547 \quad W_{0.05} = 0.85 \quad W > W_{0.05}$$

($W_{0.05}$ es el valor que se corresponde en las tablas)

b) Independencia

Es la segunda condición, que se ha dado por principio como cumplida ya que los individuos han

sido distintos y en ningun caso se han repetido en ellos las pruebas.

c) Homogeneidad de la varianza

Se ha utilizado para ello el test de BARLETT (152), que consiste en la aplicación de una serie de fórmulas matematicas dadas, cuyos resultados tambien se comparan con los expuestos en las tablas que le corresponden. Cuando es mayor, se rechaza la hipótesis de homogeneidad (lo que es lo mismo de igualdad) y cuando es menor, es válida. En nuestros casos, siempre se ha aceptado la hipótesis de la homogeneidad de las varianzas de los tres antibioticos. Siguiendo con el ejemplo de Cefuroxima:

$$X^2 = 1'80 \quad X^2_{2,0'05} = 5'99 \quad X^2 < X^2_{2,0'05}$$

por lo que se acepta la hipótesis (X^2 es la cifra experimental y $X^2_{2,0'05}$ es el valor de la tabla).

Ahora es cuando ya se puede pasar a aplicar el análisis de la varianza, propiamente dicho.

- TECNICA DEL ANALISIS DE LA VARIANZA

Cosiste en comparar las medias de los tres volúmenes de distribución general (la T de student se utiliza para la comparación de dos medias; cuando hay mas, se debe usar este). Se establece por un factor (volumen de distribución general) y tres niveles (cada antibiotico).

El estudio compara las desviaciones de las medias de los grupos, respecto a la media total, con las desviaciones de los elementos respecto de la media del grupo al cual pertenece. Este cociente es una F que cuando es mayor que el valor tabulado, se rechaza la hipótesis de que las tres medias sean iguales. En nuestros casos han sido, que las tres medias no son iguales, lo que no quiere decir que sean distintas las tres entre sí, sino que hay alguna que sí lo es.

Podemos ver los valores del volumen de distribución general de los tres antibióticos, cuando se tuvieron en cuenta las cifras que dio el método por extrapolación:

$$F = \frac{S_E^2}{S_R^2} \quad S_E^2 = 771'10 \quad S_R^2 = 129'37$$

$$F = 5'96 \quad F_{2,30,0'05} = 3'32 \quad F > F_{2,30,0'05}$$

Luego no se acepta la igualdad de medias.

Posteriormente y para comparar cada una de ellas y asegurarnos de su desigualdad, hemos utilizado el test de DUNCAN (164). Mediante una fórmula dada se comparan las tres medias entre sí, pero dos a dos, dando como resultado, por el método de extrapolación, que tienen la misma media Cefoxitina y Tobramicina, siendo Cefuroxima distinta (conclusión que era de esperar después de

ver la gráfica de la fig.14):

$$r = \frac{\bar{x}_2 - \bar{x}_3}{e} \quad e = \frac{S_R}{n} = \frac{129'37}{11} \approx 3'42 \quad r = 5'31$$

$$r_{0'05} = 3'04 \quad r > r_{0'05} \quad u_2 \neq u_3$$

Cuando se tuvieron en cuenta los valores del volumen de distribución general por el metodo exponencial, resulta que la media de Cefuroxima se acerca mucho a la de Tobramicina, siendo Cefoxitina semejante (fig. 15).

INTERVALOS DE CONFIANZA PARA LAS MEDIAS DE LOS VDG.

Consiste en construir un intervalo de confianza en el que va a variar la media, por medio de fórmulas matematicas dadas, resultando:

Metodo exponencial:

Cefoxitina (10'52 , 14'26)

Cefuroxima (14'97 , 21'12)

Tobramicina (4'29 , 23'40)

Metodo de extrapolación:

Cefoxitina (12'94 , 20'87)

Cefuroxima (25'40 , 38'76)

Tobramicina (4'29 , 23'41)

Se han construido con un nivel de significación del 5%, que ha sido mantenido a lo largo de todo el trabajo. En las mismas figuras (14 y 15), estan construidos los intervalos de confianza para los VDG medios.

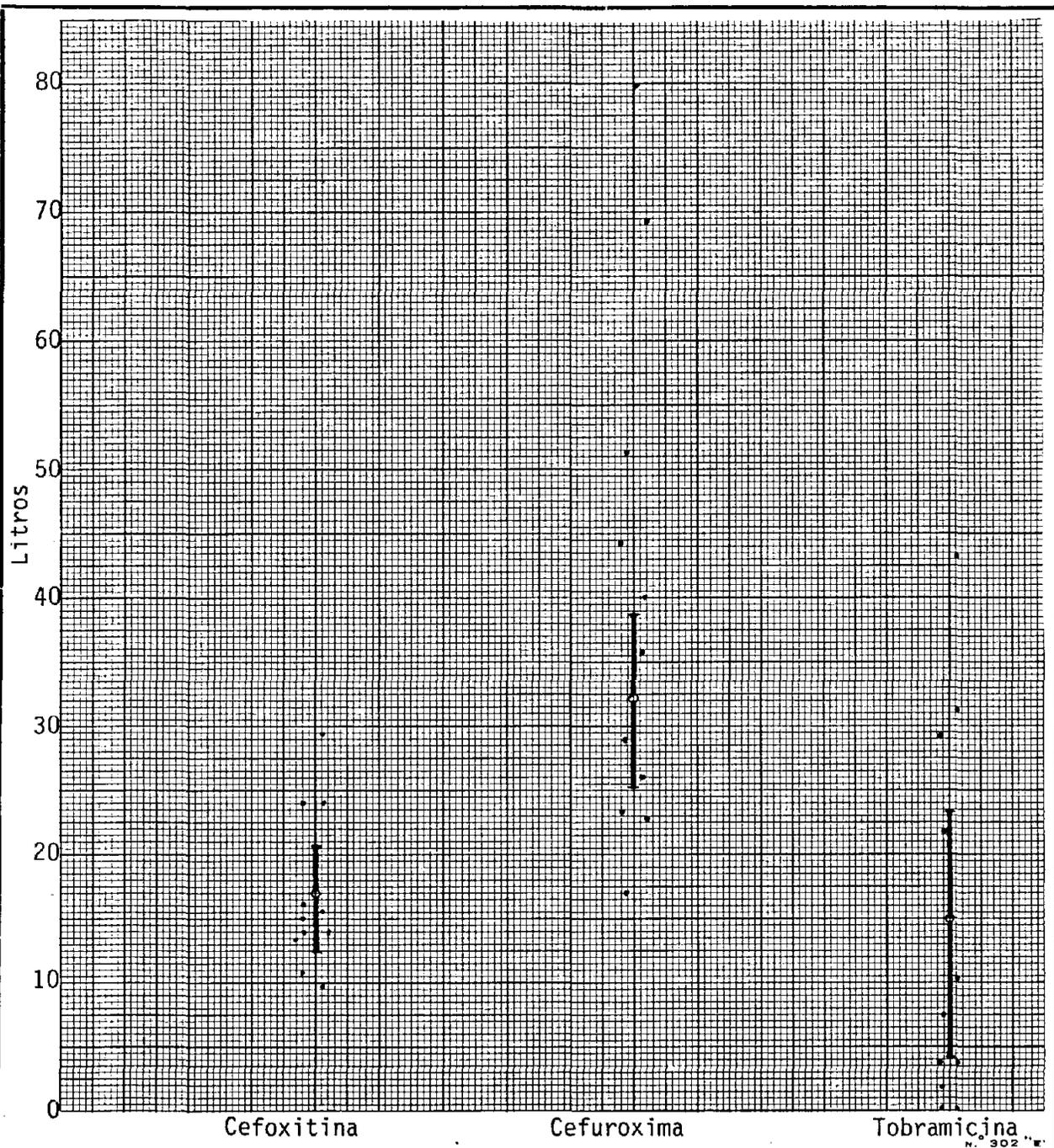


FIGURA 14

Comparación del VDG obtenido por extrapolación de los tres antibióticos utilizados con sus intervalos de confianza.

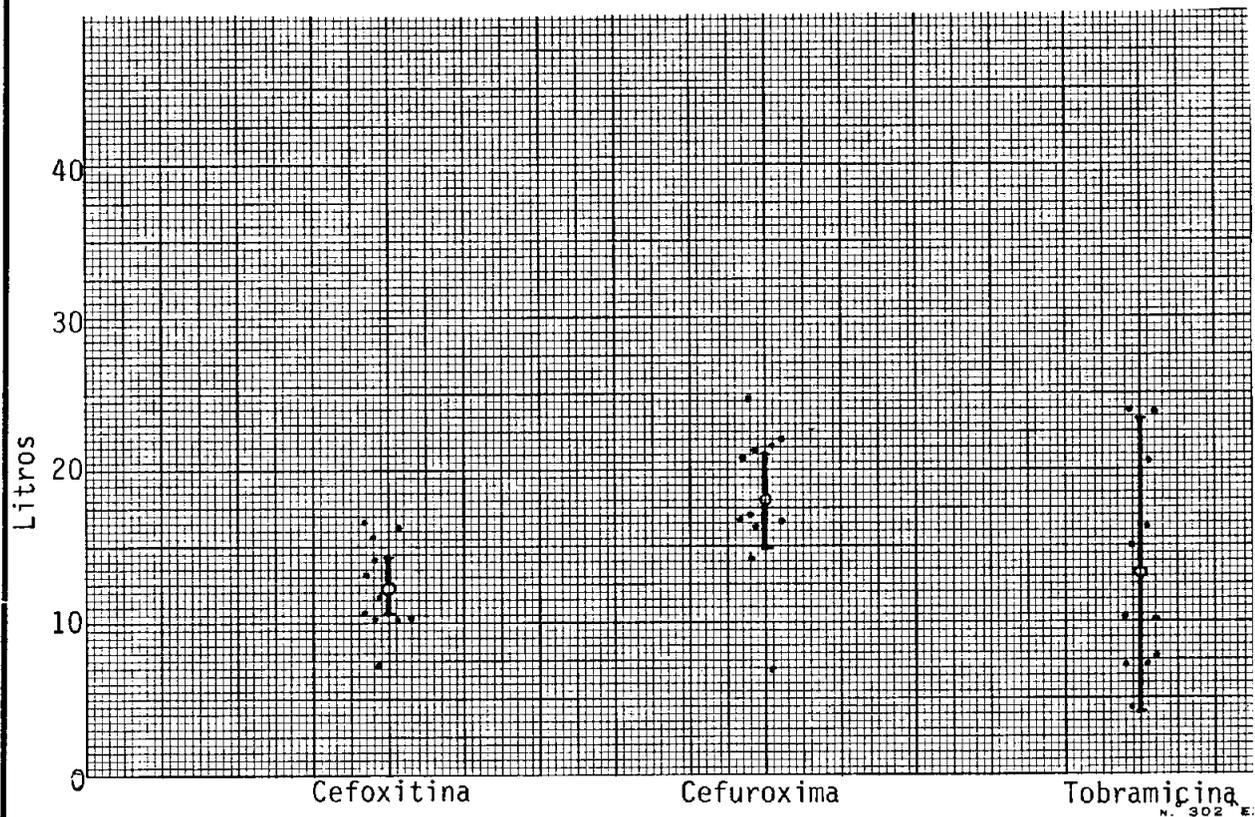


FIGURA 15

Comparación del VDG de los tres antibióticos utilizados, obtenido por el método exponencial con sus intervalos de confianza.

- RESUMEN

El objetivo final era comparar los resultados obtenidos de los volúmenes de distribución general de los tres antibióticos. Para ello hemos seguido los siguientes pasos:

- Aleatoriedad de las muestras: Test de rachas.
- Normalidad: La población sigue una distribución normal.
- Independencia: No se ha repetido en ningún enfermo.
- Homogeneidad de las varianzas: Test de Barlett para comprobar si las varianzas de las tres poblaciones son iguales.
- Análisis de la varianza: Para comparar las tres medias de los antibióticos.
- Posteriormente al obtener diferencias entre las medias, hemos aplicado un test de comparaciones múltiples: Test de Duncan.
- Por último hemos construido los tres intervalos de confianza para las tres medidas.

- PROMEDIO Y DESVIACION STANDARD

Se han confeccionado los valores medios y la desviación standard correspondientes a las concentraciones séricas y tisulares (con los dos tipos distintos de valores vistos, es decir, los llamados

puros y corregidos), del volumen de distribución general y del volumen de distribución relativo histoespecífico (según los valores tomados del tejido pulmonar) de acuerdo con la teoría expuesta por KEMP (65) en 1955, utilizando la fórmula:

$$\bar{x} = \frac{Ex}{n}$$

donde \bar{x} es el promedio, Ex es la suma de los valores y n el número de pacientes.

Así, en el caso de Cefoxitina, para valores séricos en la primera hora

$$\bar{x} = \frac{423'5}{11} = 38'5$$

Para calcular el error standard (ST) se utilizó la fórmula expuesta por el mismo autor de:

$$ST = \frac{\sqrt{Ex^2 - \frac{(Ex)^2}{n-1}}}{\sqrt{n}}$$

que realizado en el mismo ejemplo sería:

$$ST = \frac{\sqrt{423'5^2 - \frac{17091'74}{10}}}{\sqrt{11}} = 1'89$$

- REPRESENTACIONES GRAFICAS

Para el calculo del volumen de distribución general por los métodos que hemos llamado de extrapolación y de la extrapolación de la línea de regresión de la nube de puntos representativa de

todas las concentraciones séricas obtenidas, se ha usado papel semilogarítmico. Ha quedado establecido que en trabajos de farmacología la distribución de una cantidad de un medicamento no es normal entre diversos individuos, pero sí los logaritmos de estas dosis. Se ha podido observar (a partir de trabajos de digital en gatos), que los logaritmos de las dosis, no los valores originales, se ajustan mejor a la distribución normal. (119).

Los pasos a seguir, así como unos ejemplos de los dos métodos utilizados, acaban de ser vistos al explicar en ellos, la forma en que han sido representados.

En el resto de las representaciones gráficas, como se limitan solamente a una representación y de su forma no dependen los cálculos de nuevos datos, las hemos realizado en papel milimetrado, donde al no existir los logaritmos se representan los valores directamente. Se repiten por lo demás los mismos cálculos anteriores.

III.- R E S U L T A D O S

3.1 CEFOXITINA

Los resultados obtenidos en suero y tejido pulmonar de los enfermos a los que se les ha administrado este antibiótico, están expuestos en las Tablas V, VI, VII, XIV y XV.

3.1.1 Concentración sérica:

En la Tabla V y en las dos primeras columnas, se expresan las concentraciones de antibiótico en suero, siendo las correspondientes a la primera hora las que ocupan la columna de la izquierda y las de la segunda hora la otra. En la Tabla XIV y en la primera línea, en las columnas 1ª y 4ª se expresan los valores medios séricos correspondientes a la primera y segunda horas respectivamente.

Se encuentran niveles séricos muy altos, existiendo en la primera hora valores que oscilan desde 25'7 hasta 54'9 µg/ml, con una media de $38'5 \pm 1'89$ µg/ml; en la segunda hora de la administración los niveles séricos son también altos, menores que los de la primera hora, oscilando desde 14'4 a 42'4 µg/ml con una media de $23'70 \pm 2'56$ µg/ml.

3.1.2 Volumen de distribución general (V.D.G.):

En las tres últimas columnas de la Tabla

V, se representan los valores obtenidos para el VDG. En la primera por la izquierda se expresan las altas cifras obtenidas por el método de extrapolación, demostrando su inexactitud cuando se estiman únicamente dos referencias. A continuación la columna expresa el método exponencial, cuyo cálculo está basado en la aplicación de la fórmula matemática $C=Co.e^{-kt}$. El cálculo del VDG por medio de la extrapolación a T_0 de la línea de regresión de la nube de puntos representativos de las concentraciones séricas obtenidos en los once enfermos, nos permite obtener el valor medio de este VDG que es de 16'95 litros y que se expresa en la Tabla XV, pero no el valor en cada paciente, ya que este método da un resultado final. En esta Tabla, está expresado en la 1ª columna el valor medio obtenido por el método de extrapolación, en la 2ª, el obtenido por el exponencial y en la 3ª el valor resultante de la intersección de la línea de regresión de la nube de puntos representativos de las concentraciones séricas, con el eje de ordenadas, como ya se había dicho anteriormente.

Naturalmente, al ser los niveles séricos

altos, el VDG de Cefoxitina también está por encima de lo esperado.

Por el método de extrapolación, el VDG osciló desde 9'7 a 29' 4 litros, obteniéndose una media de $16'91 \pm 1'89$ litros.

Cuando el método empleado es el exponencial, varía desde 7'18 hasta 16'60 litros con una media de $12'39 \pm 0'91$ litros.

Extrapolando la citada línea de regresión de las concentraciones séricas en papel semi logarítmico, el VDG da un valor de 16'95 litros.

3.1.3 Concentración tisular:

En la Tabla VI se indica el peso en gramos, de las biopsias obtenidas para la primera y segunda horas, en la 1ª y 5ª columnas respectivamente. La concentración tisular obtenida directamente en el lector de halos, a la que llamamos "valores puros", referente a la primera y segunda horas, se expresa en la 2ª y 6ª columnas. Exponemos también el valor de la hemoglobina existente en tejido pulmonar en las columnas 3 y 7 correspondientes a la primera y segunda horas y que junto con el valor de la hemoglobina en suero (Tabla V), nos permite calcular el valor exacto

de la concentración antibiótica en tejido sin hemoglobina, por una simple regla de tres, como ya se expuso en el Método. En la Tabla XIV, se expresan los valores medios de estos resultados.

Así, cuando las cifras pertenecen a los llamados valores puros, la concentración en la primera hora, oscila de 11'4 a 28 $\mu\text{g/g}$ con unos valores medios de $16'52 \pm 1'70 \mu\text{g/g}$; cuando nos referimos a los valores corregidos (eliminados los valores de hemoglobina tisular) varían en la misma hora de 8'77 a 19'59 $\mu\text{g/g}$ siendo la media de $12'60 \pm 1'07 \mu\text{g/g}$.

En la segunda hora, estos van desde 11 a 15'2 $\mu\text{g/g}$ cuando la concentración es un valor puro, con una media de $12'42 \pm 0'57 \mu\text{g/g}$ y de 7'04 a 12'5 $\mu\text{g/g}$ cuando las concentraciones son corregidas con unos valores medios de $10'06 \pm 0'43 \mu\text{g/g}$.

3.1.4 Volumen de distribución relativo histoespecífico (VDRH):

En la Tabla VII se expresan los valores puros y corregidos del VDRH, en el tejido pulmonar de los 11 enfermos tratados con Cefoxitina correspondientes a la primera y segunda horas y en la Tabla XV se expresan los valo-

res medios de estos resultados.

El VDRH ha resultado siempre con este antibiótico, ser más bajo que la unidad. También este apartado lo consideramos de acuerdo a los dos distintos valores antes vistos, así, cuando tomamos los valores puros, el VDRH oscila en la primera hora entre 0'26 y 0'80 con unos valores medios de $0'44 \pm 0'04$ y en la segunda hora entre 0'26 y 0'63 con una media de $0'56 \pm 0'04$. Al referirnos a los valores corregidos, en la primera hora, dicho VDRH varía entre 0'18 y 0'56, con una media de $0'34 \pm 0'03$ siendo estos en la segunda hora de 0'24 a 0'73 con unos valores medios de $0'46 \pm 0'04$.

TABLA V

| PAC. | NIVELES EN SUERO (ug/ml) | | HEMOGLOBINA (g/dl) | VOLUMEN DE DISTRIBUCION GENERAL (l) | | |
|------|----------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------|-----------------|
| | 1° HORA | 2° HORA | | Extrapolación | Exponencial | Línea regresión |
| 1 | 54 ⁹ | 42 ⁴ | 15 ² | 13 ⁷ | 7 ¹⁸ | -- |
| 2 | 48 ² | 25 ⁴ | 11 ⁶ | 10 ⁶ | 10 ¹⁴ | -- |
| 3 | 49 | 18 | 15 ⁷ | 9 ⁷ | 11 ⁷⁹ | -- |
| 4 | 34 ⁸ | 29 ⁷ | 12 ⁴ | 24 ³ | 10 ⁶⁵ | -- |
| 5 | 41 | 28 ³ | 14 ⁹ | 16 | 10 ²⁸ | -- |
| 6 | 35 ⁴ | 30 ⁸ | 12 ⁶ | 24 ³ | 10 ³⁴ | -- |
| 7 | 32 ² | 14 ⁴ | 17 ² | 14 | 16 ⁴⁴ | -- |
| 8 | 30 ⁴ | 15 | 14 ³ | 15 ⁶ | 16 ⁶⁰ | -- |
| 9 | 37 ² | 19 ⁴ | 11 ⁴ | 13 ⁶ | 13 ²⁰ | -- |
| 10 | 34 ⁷ | 18 | 13 ⁶ | 14 ⁹ | 14 ¹⁸ | -- |
| 11 | 25 ⁷ | 19 ⁴ | 18 ¹ | 29 ⁴ | 15 ⁵⁵ | -- |

TABLA VI

| PACIENTES | CONCENTRACION EN TEJIDO PULMONAR | | | | | | | |
|-----------|----------------------------------|------------------|------------|-----------------------------------|----------|------------------|------------|-----------------------------------|
| | 1° HORA | | | | 2° HORA | | | |
| | PESO (g) | V. PUROS (ug/ml) | Hb. (g/dl) | V. CORREGIDOS ($\frac{ug}{ml}$) | PESO (g) | V. PUROS (ug/ml) | Hb. (g/dl) | V. CORREGIDOS ($\frac{ug}{ml}$) |
| 1 | 0.535 | 14.5 | 1.3 | 9.81 | 1.14 | 11 | 0.3 | 10.17 |
| 2 | 0.095 | 25.9 | 0.77 | 16.71 | 0.30 | 14.7 | 2.4 | 9.45 |
| 3 | 0.201 | 12.9 | 0.69 | 10.75 | 0.09 | 11.4 | 0.77 | 10.6 |
| 4 | 0.465 | 28 | 3 | 19.59 | 1.04 | 14.2 | 0.9 | 12.5 |
| 5 | 0.465 | 16.58 | 0.07 | 16.39 | 0.085 | 15.2 | 2.1 | 11.22 |
| 6 | 0.431 | 19.2 | 2.9 | 11.06 | 0.255 | 15.1 | 1.78 | 10.75 |
| 7 | 0.093 | 15.1 | 1.31 | 12.65 | 0.145 | 11 | 0.6 | 10.5 |
| 8 | 0.082 | 11.4 | 1 | 9.28 | 0.035 | 11 | 1.08 | 9.87 |
| 9 | 0.183 | 11.7 | 0.54 | 9.94 | 0.435 | 11 | 0.38 | 10.36 |
| 10 | 1.842 | 14 | 0.15 | 13.62 | 0.455 | 11 | 2.08 | 8.25 |
| 11 | 0.481 | 12.5 | 2.63 | 8.77 | 0.365 | 11 | 3.70 | 7.04 |

| PACIENTES | 1° HORA | | 2° HORA | |
|-----------|----------|---------------|----------|---------------|
| | V. PUROS | V. CORREGIDOS | V. PUROS | V. CORREGIDOS |
| 1 | 0'26 | 0'18 | 0'26 | 0'24 |
| 2 | 0'54 | 0'35 | 0'58 | 0'37 |
| 3 | 0'27 | 0'22 | 0'63 | 0'59 |
| 4 | 0'80 | 0'56 | 0'48 | 0'42 |
| 5 | 0'40 | 0'40 | 0'54 | 0'40 |
| 6 | 0'54 | 0'31 | 0'49 | 0'35 |
| 7 | 0'47 | 0'39 | 0'76 | 0'73 |
| 8 | 0'37 | 0'31 | 0'73 | 0'65 |
| 9 | 0'31 | 0'27 | 0'57 | 0'53 |
| 10 | 0'40 | 0'39 | 0'61 | 0'46 |
| 11 | 0'49 | 0'34 | 0'57 | 0'36 |

TABLA VII

Valores obtenidos al calcular el VDRH de Cefoxitina.

3.1.5 Representación gráfica

CEFOXITINA

Con concentración sérica

Como ya se ha explicado en el Metodo, representamos la concentración sérica en papel milimetrado. Así, en la Figura 16, se expresan los niveles obtenidos en la primera y segunda hora con una nube de puntos.

Para dibujar la línea de regresión, se halla el valor de las medias

$$\bar{x} = 1'5 \quad \bar{y} = 31'184 \quad \text{siendo, pues,}$$

el primer punto $(1'5, 31'184)$ y se aplica la fórmula existente para hallar la pendiente $y = a + bx$. Sea $x = 1$

se calcula por fórmulas dadas a y b siendo

$$a = 53'290 \quad y \quad b = -14'790$$

$$y = 53'290 - 14'790 = 38'5$$

luego el otro punto por donde pasará la recta será $(1, 38'5)$. En este caso $R^2 = 0'44$.

Volumen de distribución general

Se ha utilizado, para su representación papel semilogarítmico, ya que los logaritmos de las dosis se ajustan mejor a una distribución normal (119)

a) Metodo de extrapolación

Al extrapolar la recta que une las concentra-

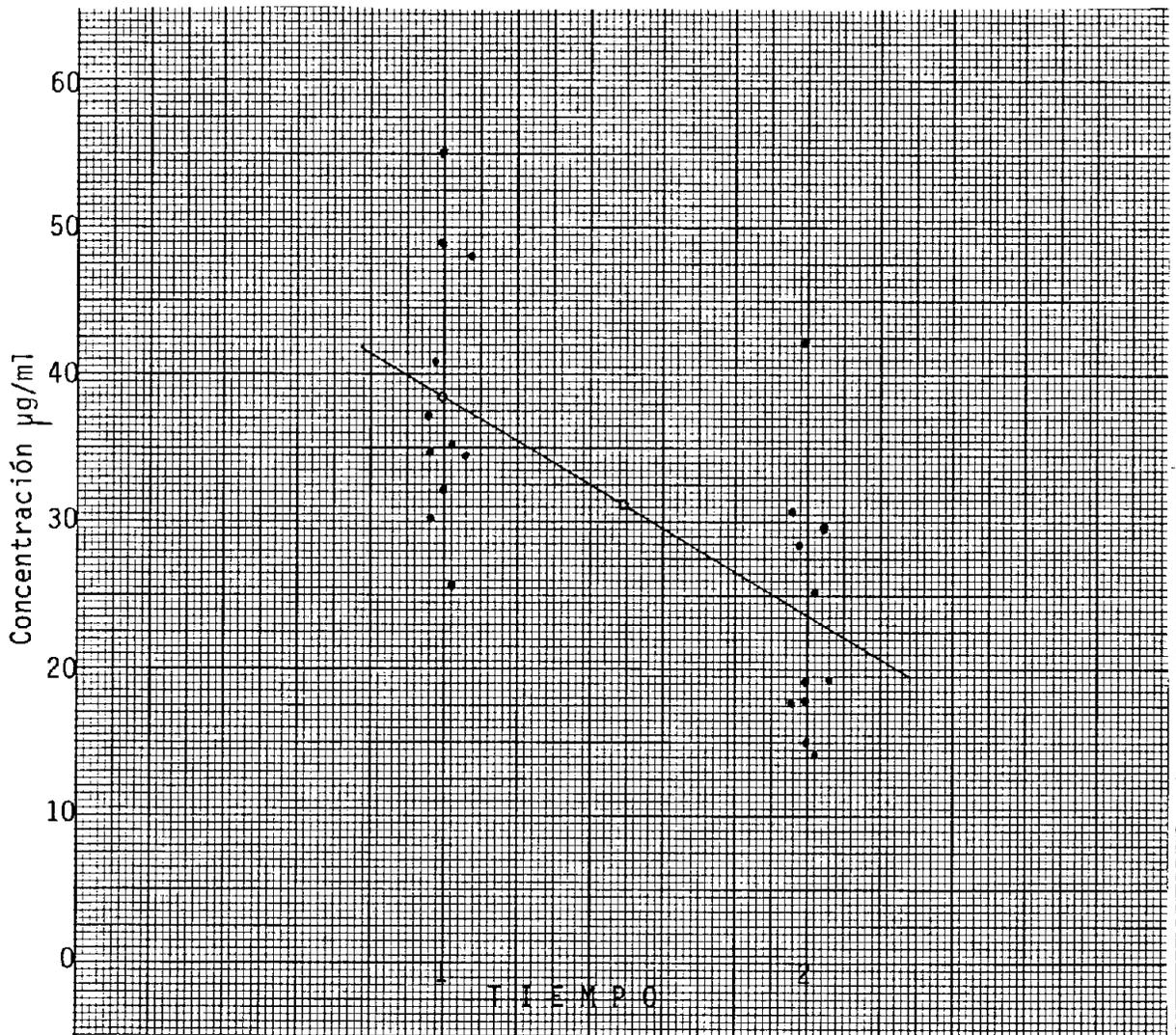


FIGURA 16

Representación gráfica de los niveles de concentración sérica obtenidos con Cefoxitina y la línea de regresión.

ciones séricas en la primera y segunda hora de cada enfermo, obtenemos repitiendola en todos ellos, los valores por el método de extrapola-
ción.

Representando los valores obtenidos en el enfermo numero 1, puesto como ejemplo en el Método, con niveles séricos de 54'9 ug/ml en la primera hora y 42'4 ug/ml en la segunda, al extrapolar la recta que pasa por ellos al eje de ordenadas, ocurre la intersección en 72 ug/ml (Fig. 17). Luego:

$$Vd = \frac{1000 \text{ mg}}{72 \text{ mg/l}} = 13'7 \text{ litros}$$

b) Método de regresión lineal

Los puntos que obtenemos por dicha representación son, segun vimos en el Método,

(1'5 , 29'06) y (1 , 37'15)

Al extrapolar la recta, se corta en el eje de ordenadas en 59 mg/ml (Fig. 18)

$$Vd = \frac{1000 \text{ mg}}{59 \text{ mg/l}} = 16'95 \text{ litros}$$

Concentración tisular

Se representa igualmente en papel milimetrado, la nube de puntos representativa de los valores puros (con un •) y los corregidos (con un x). Para representar las líneas de regresión (A para valores puros y B para los corregidos) se ha seguido el mismo sistema que para

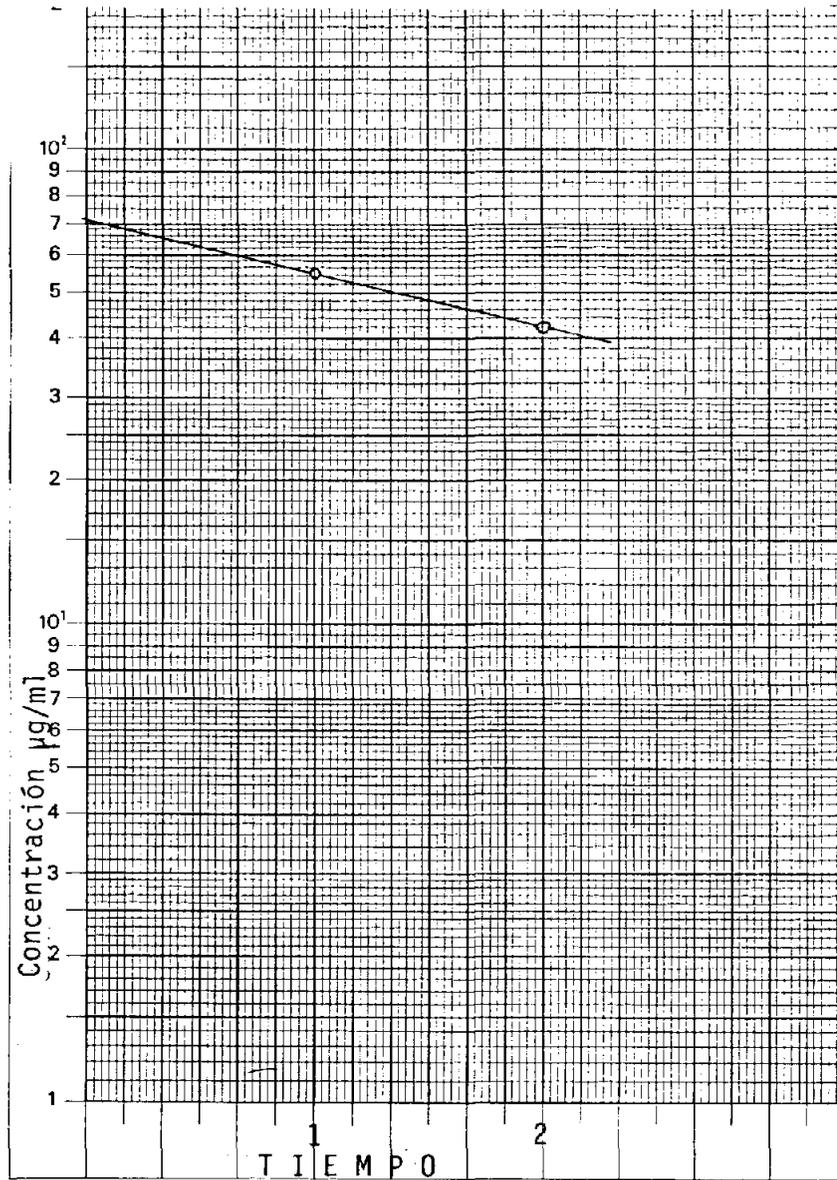


FIGURA 17

Representación del calculo del VDG del paciente nº 1, por el método de extrapolación a partir de los niveles séricos obtenidos en las primera y segunda horas.

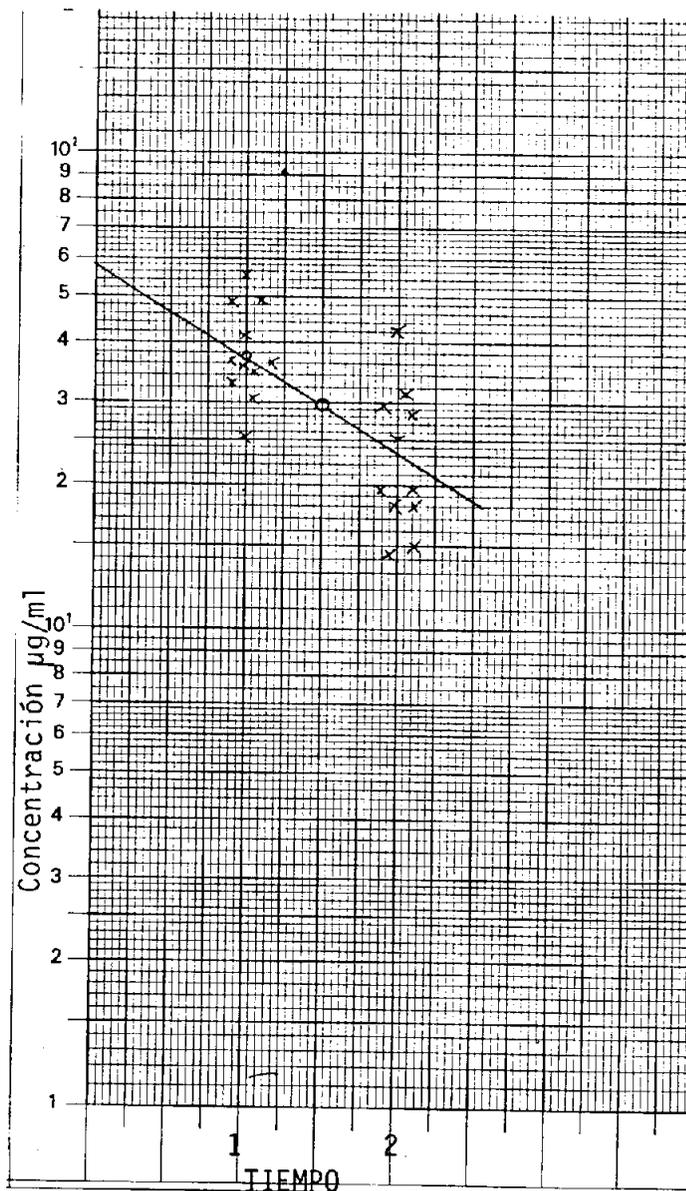


FIGURA 18

VDG obtenido por el método de regresión lineal, en el caso de Cefoxitina.

la concentración sérica dando los siguientes valores (Fig. 19)

a) valores puros

Un punto (1'5 , 14'47)

$$y = 20'632 - 4'107 = 16'525$$

el otro (1 , 16'525) $R^2 = 0'21$

b) valores corregidos

Un punto (1'5 , 11'33)

$$y = 15'134 - 2'534 = 12'6$$

el otro (1 , 12'6) $R^2 = 0'19$

Volumen de distribución relativo histoespecífico

Tambien representado en papel milimetrado (Fig. 20), la línea de regresión de la nube de puntos en la primera y segunda hora pasará por:

a) valores puros

Un punto (1'5 , 0'503)

$$y = 0'3163 + 0'124 = 0'4403$$

el otro (1 , 0'4403) $R^2 = 0'17$

b) valores corregidos

Un punto (1'5 , 0'4009)

$$y = 0'2150 + 0'125 = 0'34$$

el otro (1 , 0'34) $R^2 = 0'23$

Viendo los resultados de R^2 (cociente de de-

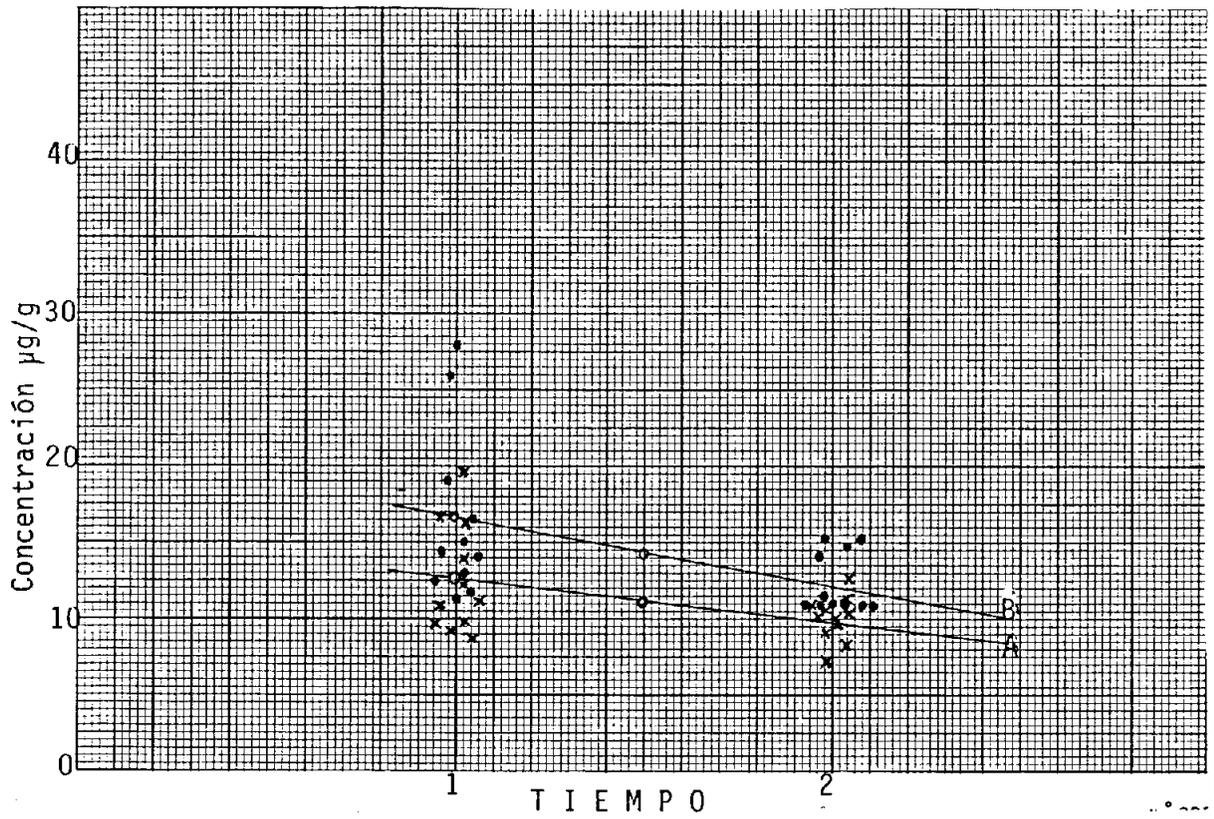


FIGURA 19

Representación gráfica de la concentración de anti-biótico tisular obtenida con Cefoxitina. Están representados los valores puros (.) y los corregidos (x) así como las líneas de regresión (B y A respectivamente).

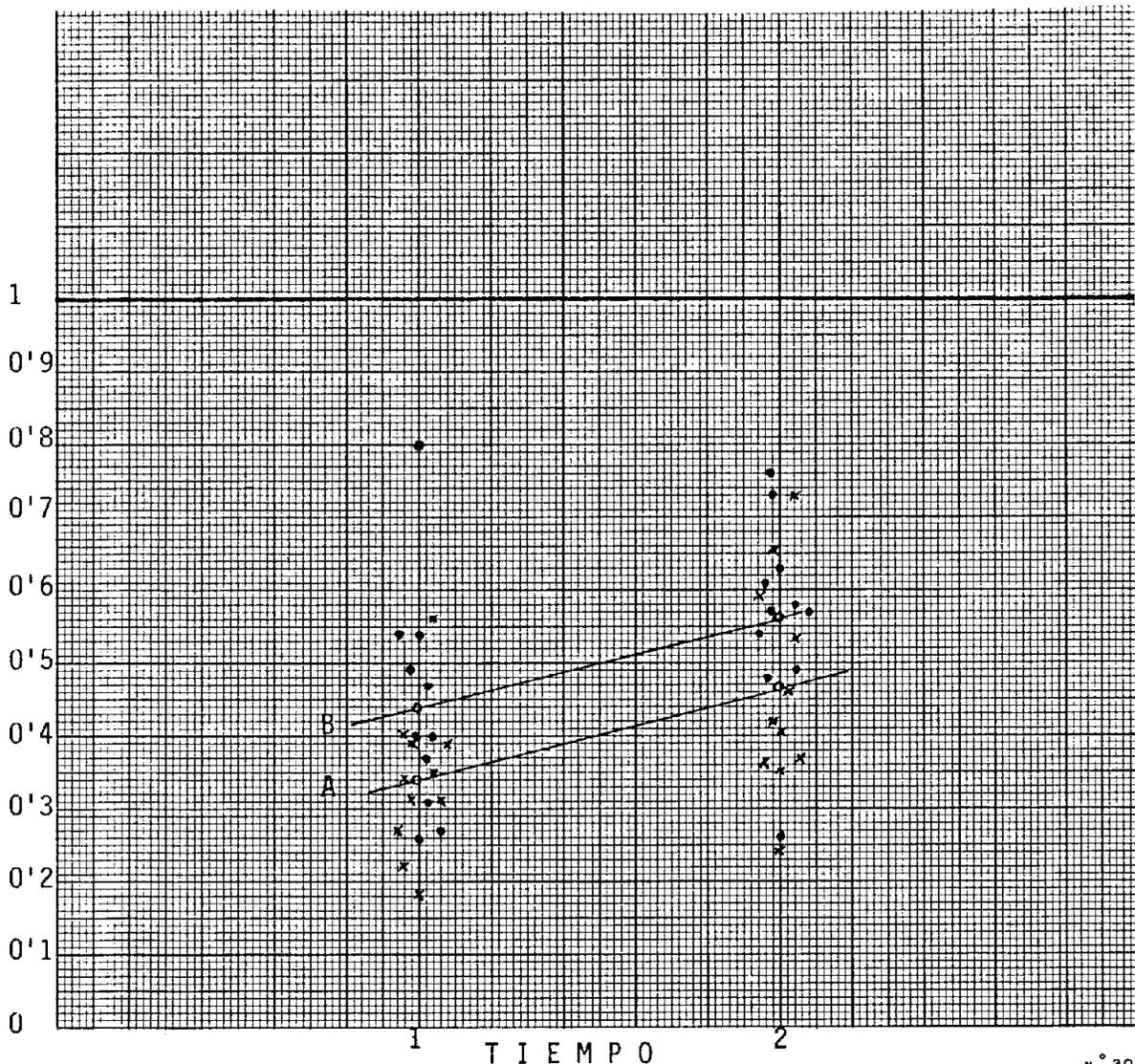


FIGURA 20

VDRH de Cefoxitina, representados los valores puros (.) y los corregidos (x) así como las líneas de regresión (B y A respectivamente).

terminación) en todas las representaciones de Cefoxitina, podemos asegurar que ninguna de las rectas es representativa por ser siempre menor de 0'75 en todos los casos.

3.2 CEFUROXIMA

Los resultados obtenidos en suero y tejido pulmonar de los enfermos a los que se les ha administrado Cefuroxima, están expresados en las Tablas VIII, IX, X, XIV y XV.

3.2.1 Concentración Sérica:

Se expresa en la Tabla VIII las concentraciones antibióticas séricas correspondientes a la primera hora en la 1ª columna y a la segunda hora en la siguiente. Igualmente en la Tabla XIV pero en la segunda línea y en las columnas 1ª y 4ª se exponen los valores medios séricos que se corresponden con las primera y segunda horas.

Los valores representados de la concentración sérica con este antibiótico son inferiores a los anteriores. A la primera hora oscilan de 13'3 a 39'5 µg/ml obteniéndose una media de 18'73[±] 2'18 µg/ml; los niveles obtenidos en las extracciones de la segunda hora de dichos pacientes varían desde 8'6 a 34'53 µg/ml con unos valores medios de 13'90[±] 2'19 µg/ml, manteniéndose pues, los niveles durante más tiempo.

3.2.2 Volumen de distribución general (VDG):

Dentro de la Tabla VIII y en las tres úl-

timas columnas, se exponen los valores representativos de VDG, estando en la 1ª columna de estas los valores extrapolados, en la 2ª los exponenciales (representados entre líneas más gruesas por ser valores más representativos) y en la 3ª igualmente que para Cefoxitina, no hay valores para cada paciente porque el metodo permite solo hallar el valor medio expresado en la Tabla XV en donde se expone también el valor medio exponencial y el medio extrapolado.

Como los valores anteriores obtenidos son más acordes con lo publicado sobre Cefuroxima, el VDG también coincide con la mayoría de los autores revisados, cuando el método utilizado es el exponencial; pero si seguimos el método de extrapolación, los valores son más altos y por lo tanto inexactos, por las mismas razones que expusimos al hablar de este método con Cefoxitina. Por dicho método de extrapolación, el VDG osciló en nuestros 11 casos estudiados, de 17'05 a 51'37 litros con unos valores medios de $32'08 \pm 3'16$ litros. Cuando se utilizan los metodos exponenciales, dicho VDG varió desde 6'93 litros hasta 24'63 litros, con una media de $18'05 \pm 1'45$ litros.

Al extrapolar a T_0 la línea de regresión de todos los valores séricos en las primera y segunda horas, representados en papel semi-logarítmico, el VDG fue de 28'85 litros.

3.2.3 Concentración tisular:

En la Tabla IX se exponen en las columnas 1ª y 5ª los pesos de las biopsias pulmonares representativas de las primera y segunda horas, de los 11 pacientes tratados con Cefuroxima. En las columnas 2ª y 6ª los valores llamados puros y en las 4ª y 8ª los valores llamados corregidos. Las columnas 3ª y 7ª están ocupadas por los valores de hemoglobina tisulares.

La concentración de este antibiótico en tejido pulmonar, oscila en la primera hora, cuando los valores considerados son puros, de 10'5 a 33 $\mu\text{g/g}$. con una media de $19'76 \pm 2'12$, siendo en la misma hora cuando los valores son los corregidos de 8'85 a 28'63 $\mu\text{g/g}$ con un valor medio de $16'9 \pm 1'99$ $\mu\text{g/g}$.

La concentración antibiótica obtenida de las biopsias de estos pacientes en la segunda hora, varió refiriendose a los valores puros, de 8'3 a 21'5 $\mu\text{g/g}$, con una media de $15'81 \pm 1'74$ $\mu\text{g/g}$ y cuando los valores estudiados

son los corregidos de 7'76 a 25'32 $\mu\text{g/g}$. con cifras medias de $14'11 \pm 1'60 \mu\text{g/g}$.

3.2.4 Volumen de distribución relativo histoespecífico (VDRH):

Los valores obtenidos para el VDRH se expresan en la Tabla X, estando en la 1ª columna las cifras que se corresponden con los valores llamados puros de la primera hora, en la segunda los que se corresponden con los valores corregidos, ocupando la 3ª columna los valores puros de la segunda hora y la 4ª los corregidos de la misma hora. En la Tabla XV están igualmente representados los valores medios. El VDRH perteneciente a Cefuroxima, en casi todos los casos sobrepasa la unidad, haciendolo también sus valores medios.

Durante la primera hora, y refiriendonos a los valores considerados puros, dicho volumen de distribución presentó cifras que van desde 0'83 a 1'73 con una media pues, de $1'22 \pm 0'08$.

En la segunda hora, dichos valores oscilaron desde 0'62 a 2'22 siendo su media de $1'4 \pm 0'13$.

Al tomar en consideración los valores corregidos, estos oscilaron de 0'58 a 1'63,

resultando un valor medio de $1'06^{\pm} 0'09$, cuando se trabajó sobre las muestras obtenidas en la primera hora; los de la segunda hora fueron de $0'55$ a $2'08$ con un valor medio de $1'26^{\pm} 0'13$.

TABLA VIII

| PAC. | NIVELES EN SUERO (ug/ml) | | HEMOGLOBINA (g/dl) | VOLUMEN DE DISTRIBUCION GENERAL (l) | | |
|------|----------------------------|--------|--------------------|---------------------------------------|-------------|-----------------|
| | 1ºHORA | 2ºHORA | | Extrapolación | Exponencial | Línea regresión |
| 12 | 15ˆ3 | 9ˆ4 | 14ˆ8 | 28ˆ85 | 22 | -- |
| 13 | 17ˆ4 | 9ˆ4 | 15ˆ3 | 22ˆ73 | 20ˆ78 | -- |
| 14 | 13ˆ35 | 8ˆ6 | 17ˆ2 | 35ˆ71 | 24ˆ63 | -- |
| 15 | 18ˆ3 | 17ˆ3 | 17ˆ3 | 38ˆ46 | 14ˆ23 | -- |
| 16 | 16ˆ7 | 14ˆ4 | 15ˆ1 | 39ˆ89 | 16ˆ53 | -- |
| 17 | 13ˆ6 | 10ˆ8 | 12ˆ9 | 44ˆ12 | 21ˆ37 | -- |
| 18 | 19ˆ93 | 12ˆ13 | 15ˆ1 | 23ˆ44 | 17ˆ03 | -- |
| 19 | 19ˆ13 | 12ˆ6 | 13ˆ5 | 26ˆ32 | 16ˆ98 | -- |
| 20 | 19ˆ02 | 13ˆ5 | 14ˆ7 | 25 | 16ˆ35 | -- |
| 21 | 39ˆ4 | 34ˆ53 | 16ˆ2 | 17ˆ05 | 6ˆ93 | -- |
| 22 | 14 | 10ˆ3 | 15ˆ7 | 51ˆ37 | 21ˆ75 | -- |

TABLA IX

| PACIENTES | CONCENTRACION EN TEJIDO PULMONAR | | | | | | | |
|-----------|----------------------------------|------------------|------------|-----------------------|----------|------------------|------------|-----------------------|
| | 1° HORA | | | | 2° HORA | | | |
| | PESO (g) | V. PUROS (ug/ml) | Hb. (g/dl) | V. CORREGIDOS (ug/ml) | PESO (g) | V. PUROS (ug/ml) | Hb. (g/dl) | V. CORREGIDOS (ug/ml) |
| 12 | 0.235 | 26.5 | 1.5 | 24.95 | 0.38 | 18 | 1.5 | 17.05 |
| 13 | 0.73 | 26.5 | 2.8 | 23.32 | 0.55 | 17.5 | 3.7 | 15.23 |
| 14 | 0.115 | 19 | 2.2 | 17.30 | 0.04 | 12.5 | 3.1 | 10.95 |
| 15 | 0.10 | 10.5 | 1.3 | 9.88 | 0.14 | 8.3 | 1.3 | 7.76 |
| 16 | 0.77 | 24 | 2.7 | 21.02 | 0.62 | 18.2 | 3.9 | 14.49 |
| 17 | 0.71 | 14.2 | 3 | 11.04 | 0.29 | 10.5 | 1.5 | 9.25 |
| 18 | 0.50 | 17.7 | 4.5 | 11.7 | 0.91 | 27 | 2.1 | 25.32 |
| 19 | 0.76 | 19 | 3.3 | 14.33 | 0.79 | 19.5 | 2.6 | 17.08 |
| 20 | 0.59 | 10.5 | 2.7 | 8.85 | 0.46 | 10.5 | 0.8 | 10.10 |
| 21 | 0.10 | 33 | 1.8 | 28.63 | 0.08 | 21.5 | 1.1 | 19.16 |
| 22 | 0.19 | 16.5 | 1 | 15.61 | 0.32 | 10.5 | 2.5 | 8.86 |

| PACIENTES | 1° HORA | | 2° HORA | |
|-----------|----------|---------------|----------|---------------|
| | V. PUROS | V. CORREGIDOS | V. PUROS | V. CORREGIDOS |
| 12 | 1'73 | 1'63 | 1'91 | 1'81 |
| 13 | 1'52 | 1'34 | 1'86 | 1'62 |
| 14 | 1'42 | 1'30 | 1'45 | 1'27 |
| 15 | 1'26 | 1'19 | 1'13 | 1'06 |
| 16 | 1'43 | 1'25 | 1'26 | 1'00 |
| 17 | 1'04 | 0'81 | 0'98 | 0'85 |
| 18 | 0'89 | 0'58 | 2'22 | 2'08 |
| 19 | 0'99 | 0'75 | 1'55 | 1'36 |
| 20 | 1'16 | 0'98 | 1'41 | 1'36 |
| 21 | 0'83 | 0'72 | 0'62 | 0'55 |
| 22 | 1'18 | 1'11 | 1'01 | 0'86 |

TABLA X

Valores obtenidos al calcular el VDRH de Cefuroxima.

3.2.5 Representación gráfica

CEFUROXIMA

Concentración sérica

Repitiendo lo visto con Cefoxitina, después de representar la nube de puntos en la primera y segunda hora, los puntos de la línea de regresión son: (Fig. 21)

$$(1'5 , 16'322)$$

$$y = 23'572 - 4'833x = 18'739$$

$$(1 , 18'738) \qquad R^2 = 0'10$$

Volumen de distribución general

Ya visto con el anterior antibiotico, los resultados del VDG por el método de extrapolación, se repiten dando como resultados los representados en la Tabla VIII.

Por el método de regresión lineal, ya vimos que la recta pasa por (1'5 , 15'12) y (1 , 17'78); que al extrapolarla a T_0 nos da un valor de 26 mg/l, luego (Fig. 22):

$$Vd = \frac{750\text{mg}}{26\text{mg/l}} = 28'285 \text{ litros.}$$

Concentración tisular

Siguiendo los mismos pasos que para Cefoxitina, tendremos:

a) valores puros

Un punto (1'5 , 17'79)

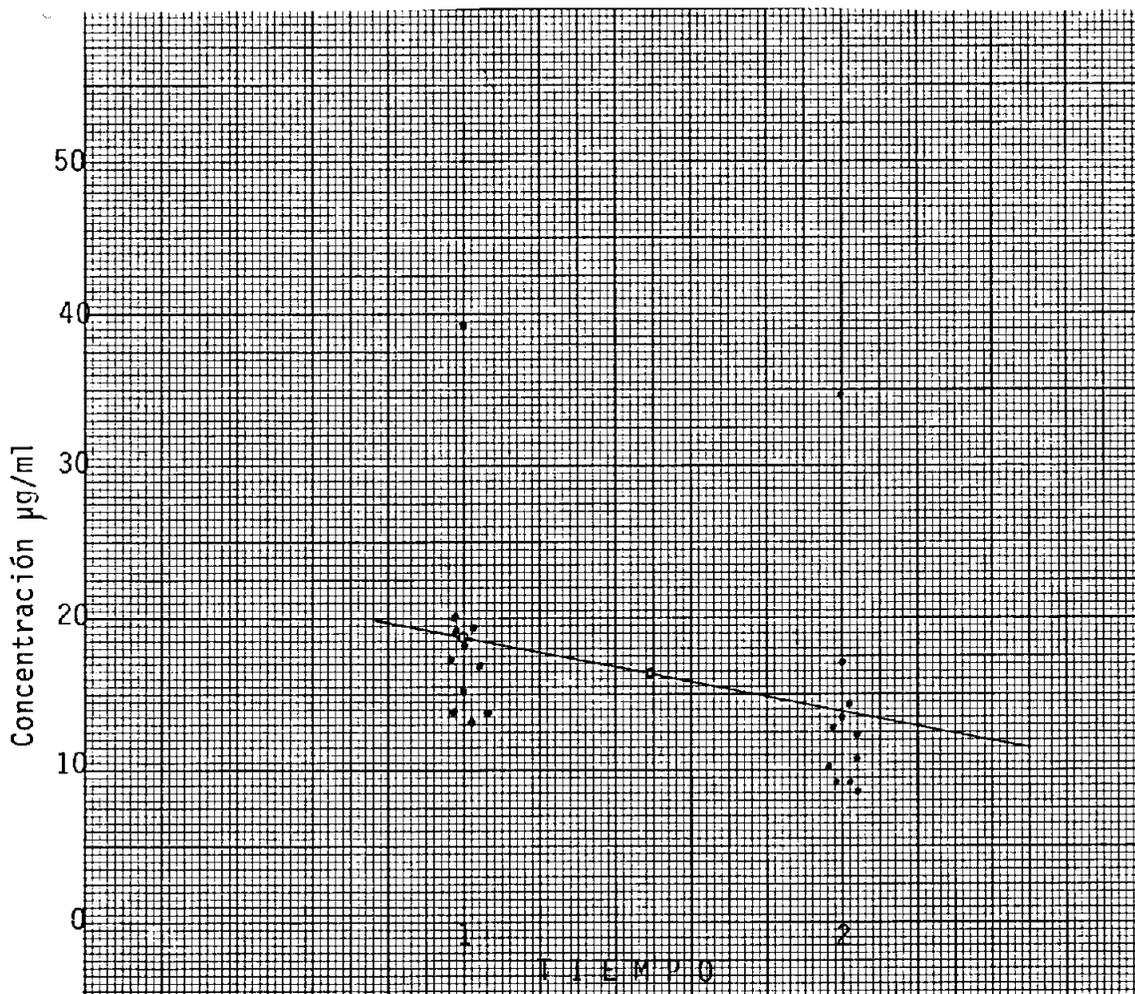


FIGURA 21

Representación gráfica de los niveles de concentración sérica obtenidos con Cefuroxima y su línea de regresión.

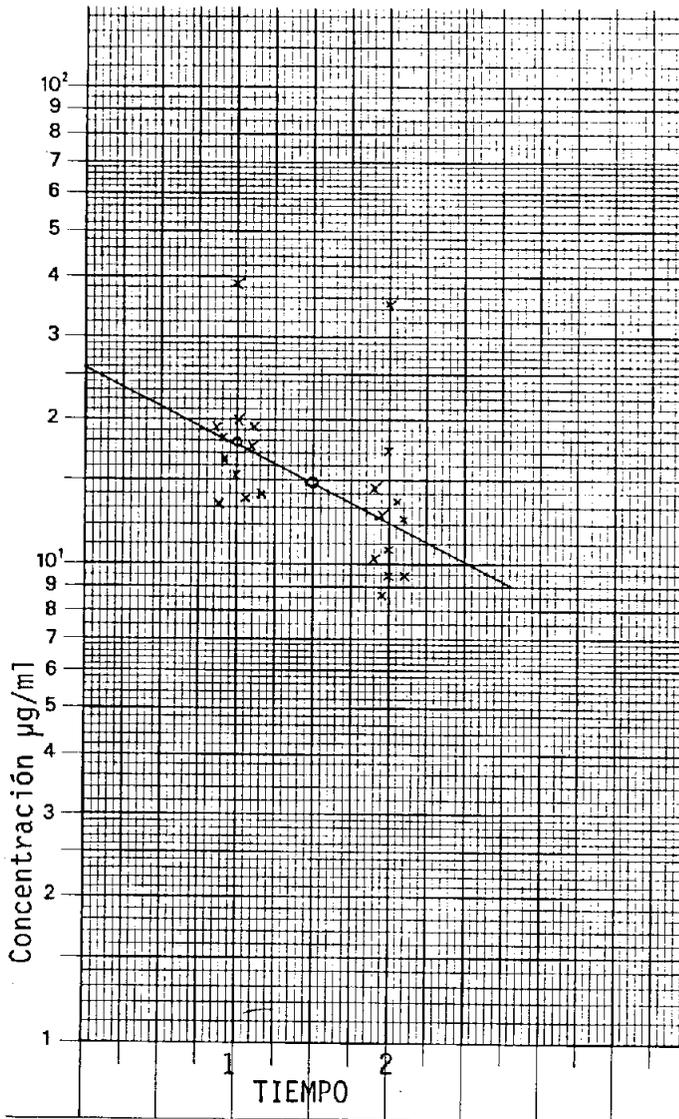


FIGURA 22

VDG de Cefuroxima obtenido por el método de regresión lineal.

$$y = 23'709 - 3'945 = 19'764$$

$$\text{el otro punto } (1, 19'76) \quad R^2 = 0'092$$

b) valores corregidos (Fig. 23)

$$\text{Un punto } (1'5, 15'53)$$

$$y = 19'821 - 2'358 = 17'463$$

$$\text{el otro punto } (1, 17'463) \quad R^2 = 0'057$$

Volumen de distribución relativo histoespecífico.

Segun hemos visto siguiendo el método anterior:

a) valores puros (Fig. 24)

$$\text{Un punto } (1'5, 1'311)$$

$$y = 1'045 + 0'177 = 1'222$$

$$\text{el otro } (1, 1'222) \quad R^2 = 0'054$$

b) valores corregidos

$$\text{Un punto } (1'5, 1'158)$$

$$y = 0'863 + 0'196 = 1'059$$

$$\text{el otro } (1, 1'059) \quad R^2 = 0'064$$

Por las mismas razones expuestas en la representación gráfica de Cefoxitina, tampoco ninguna de las rectas se puede considerar representativa.

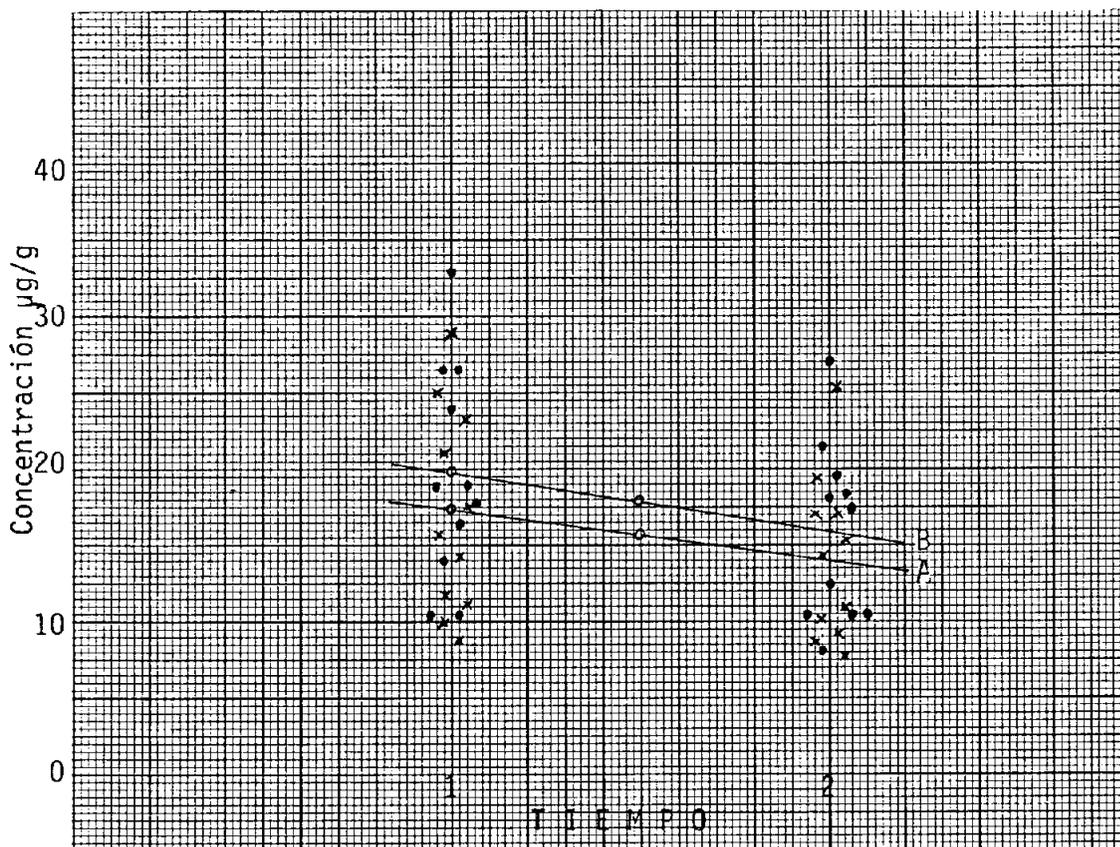
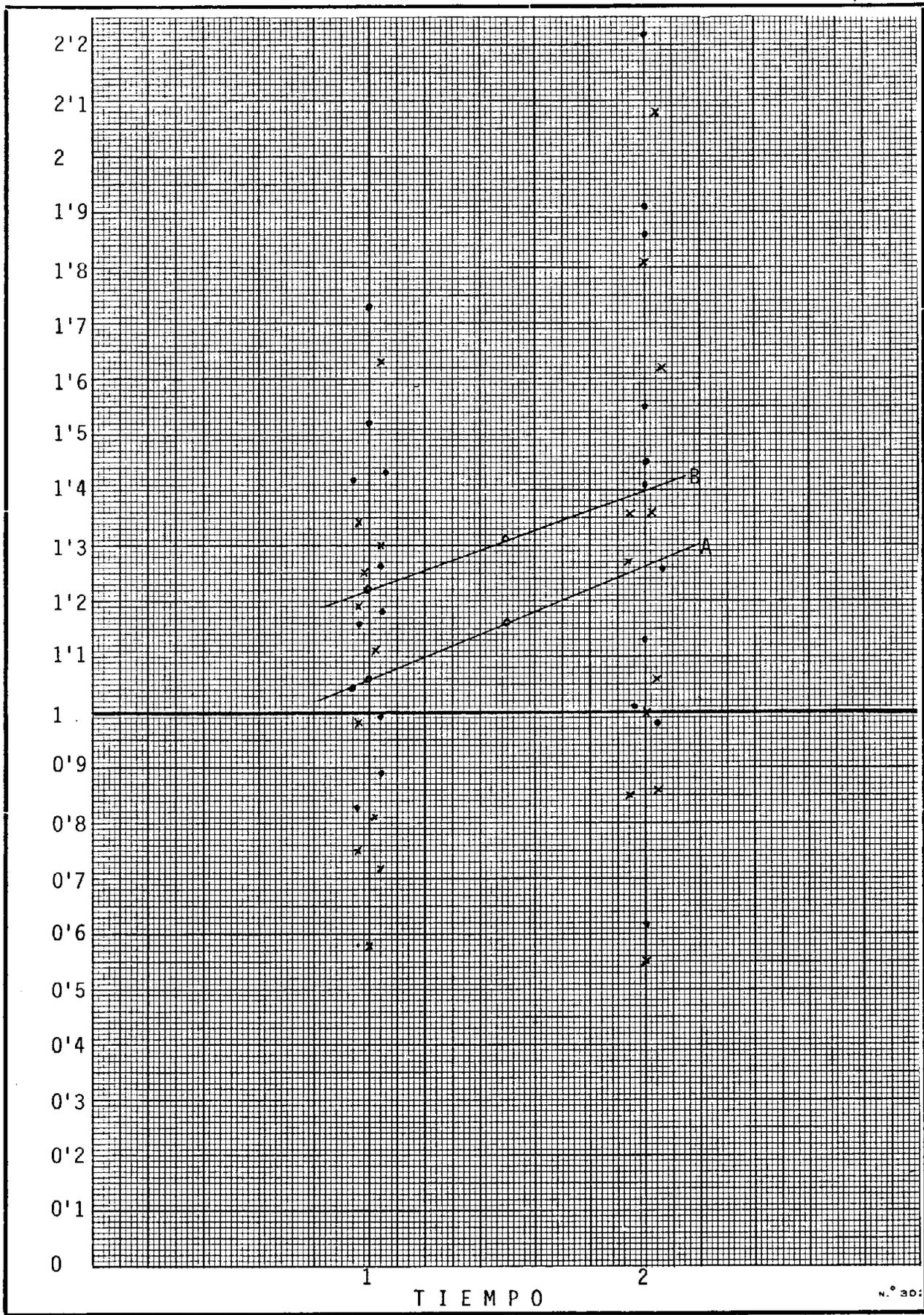


FIGURA 23

Representación gráfica de la concentración tisular de antibiótico obtenida con Cefuroxima. Están representados los valores puros (.) y los corregidos (x) así como las líneas de regresión (B y A respectivamente).

FIGURA 24 (pagina siguiente)

VDRH de Cefuroxima, representados los valores puros (.) y los corregidos (x) así como la línea de regresión (B y A respectivamente).



3.3 TOBRAMICINA

Los valores obtenidos en suero y tejido pulmonar de los 22 pacientes a los que se administró dicho antibiótico, se exponen en las Tablas XI, XII, XIII XIV y XV.

3.3.1 Concentración Sérica:

Se representa en la Tabla XI la concentración obtenida en el suero de los enfermos a los que se les administró dicho antibiótico. Están en la 1ª columna los valores de la primera hora y en la 2ª los correspondientes a la segunda hora. En la Tabla XIV se representan los valores medios.

3.3.1.1 Administración intravenosa:

Los valores séricos obtenidos en suero con Tobramicina son los mas bajos de los tres, aunque hay que tener en cuenta que la dosis administrada fue también la mas baja, por ser un aminoglucósido cuya dosis es baja, dado que la CMI que presentan las bacterias es menor que la de los betalactámicos y porque su margen terapéutico es menor por su toxicidad.

En la primera hora, los valores séricos oscilaron de 2'8 a 11'4 µg/ml, con una me-

dia de $6'30 \pm 0'88$ observandose un claro descenso en la segunda hora, con niveles que variaron de 0 a 6 $\mu\text{g/ml}$ con una media de $3'36 \pm 0'63 \mu\text{g/ml}$.

3.3.1.2 Administración intramuscular:

Cuando se utilizó dicha vía, los resultados no fueron concordantes con lo esperado. Así, en 5 de nuestros pacientes no se obtuvo ningún nivel ni a la primera ni a la segunda hora y en el resto de los enfermos de este grupo se consiguieron valores excesivamente altos, que no se correspondieron en absoluto con la dosis administrada y que en condiciones normales serían rigurosamente tóxicos.

Así pues, no hemos podido demostrar ni las concentraciones séricas y tisular, ni el VDG, ni el VDRH pues la cepa utilizada no era la adecuada a los niveles de antibiótico existentes por tener una CMI alta, ya que este tipo de cepas solo detecta niveles altos, pues solo entonces se producen halos favorables. Aunque el método se repitió en tres ocasiones distintas, las cifras no pudieron ser tomadas en cuenta.

Por lo tanto, al no considerarlos valo

rables, desde este momento despreciamos este grupo, citandolo aquí por ser parte de nuestro trabajo.

3.3.2 Volumen de distribución general: (VDG):

Es en las tres últimas columnas de la Tabla XI donde están representados dichos valores, de manera que en la 1ª columna se encuentran los valores extrapolados, en la 2ª los valores exponenciales y en la 3ª, como en los casos anteriores, no hay cifras representativas porque con este método solo se consigue el valor medio, Tabla XV, donde también se exponen los valores medios de los métodos de extrapolación y exponencial.

Al igual que con Cefuroxima, los niveles séricos obtenidos están de acuerdo con la mayoría de los trabajos publicados al respecto revisados. Por lo tanto el VDG, que por el método de extrapolación se obtiene partiendo de los niveles séricos, también está de acuerdo con lo esperado oscilando de 1'63 hasta 43'47 litros, con una media de $15'04 \pm 4'23$ litros. Al usar el método exponencial, el VDG varió desde 4'44 hasta 24'09 litros, con un valor medio de $13'38 \pm 2'11$ litros. Al extrapolar a T_0 la línea de regresión de los valores séricos generales, el VDG fue de

6'35 litros.

3.3.3 Concentración tisular:

Como puede ver en las Tablas XII y XIV, con nuestro metodo no se obtuvo ningún nivel anti-biótico en tejido pulmonar; este resultado no es sorprendente, ya que es conocida la baja concentración tisular de los aminoglucósidos y más aun de la Tobramicina. Pero también puede reflejar que el método microbiológico no es eficaz en la determinación de niveles bajos de estos aminogucósidos.

3.3.4 Volumen de distribución relativo histoespecífica (VDRH):

Como es natural, también su resultado fue negativo, al ser 0, en la mayoría de las ocasiones, la cifra del numerador del quebrado utilizado para su calculo. Queda esto reflejado en las Tablas XIII y XV.

TABLA XI

| PAC. | NIVELES EN SUERO (ug/ml) | | HEMOGLOBINA (g/dl) | VOLUMEN DE DISTRIBUCION GENERAL (l) | | |
|------|----------------------------|--------|-------------------------|---------------------------------------|-------------|-----------------|
| | 1°HORA | 2°HORA | | Extrapolación | Exponencial | Línea regresión |
| 23 | 8.6 | 5.4 | 18.7 | 7.40 | 7.69 | -- |
| 24 | 4.5 | 5.4 | 10.9 | 31.25 | 10.16 | -- |
| 25 | 5.4 | -- | 17.6 | 3.57 | 24.09 | -- |
| 26 | 10.2 | 4.9 | 14 | 4.76 | 7.33 | -- |
| 27 | 2.8 | 3.4 | 11.3 | 43.47 | 16.23 | -- |
| 28 | 5.4 | -- | 11.3 | 3.57 | 24.09 | -- |
| 29 | 3.1 | 2.1 | 16.2 | 21.73 | 20.58 | -- |
| 30 | 8.4 | 6 | 13.7 | 8.33 | 7.38 | -- |
| 31 | 11.4 | 2.1 | 16.6 | 1.63 | 4.44 | -- |
| 32 | 3.4 | 3.4 | 13.2 | 29.41 | 15.08 | -- |
| 33 | 6.2 | 4.3 | 16.3 | 10.41 | 10.15 | -- |

TABA XII

| PACIENTES | CONCENTRACION EN TEJIDO PULMONAR | | | | | | | |
|-----------|----------------------------------|------------------|------------|-----------------------------------|----------|------------------|------------|-----------------------------------|
| | 1° HORA | | | | 2° HORA | | | |
| | PESO (g) | V. PUROS (ug/ml) | Hb. (g/dl) | V. CORREGIDOS ($\frac{ug}{ml}$) | PESO (g) | V. PUROS (ug/ml) | Hb. (g/dl) | V. CORREGIDOS ($\frac{ug}{ml}$) |
| 23 | 0'87 | -- | 1'7 | -- | 1'25 | -- | 2'8 | -- |
| 24 | 0'86 | -- | 1'7 | -- | 0'41 | 10'5 | 1'9 | 9'56 |
| 25 | 0'81 | -- | 2'1 | -- | 0'52 | -- | 4'3 | -- |
| 26 | 0'53 | -- | 2'2 | -- | 2'10 | -- | 2'4 | -- |
| 27 | 0'37 | -- | 0'39 | -- | 0'12 | -- | 0'7 | -- |
| 28 | 0'14 | -- | 1 | -- | 0'12 | -- | 0'62 | -- |
| 29 | 0'42 | -- | 1'7 | -- | 0'15 | -- | 0'9 | -- |
| 30 | 0'93 | -- | 1'8 | -- | 1 | -- | 0'62 | -- |
| 31 | 0'37 | -- | 4 | -- | 0'45 | -- | 4'9 | -- |
| 32 | 0'24 | -- | 0'7 | -- | 0'11 | -- | 0'39 | -- |
| 33 | 0'46 | -- | 3'1 | -- | 0'23 | -- | 2'1 | -- |

| PACIENTES | 1° HORA | | 2° HORA | |
|-----------|----------|---------------|----------|---------------|
| | V. PUROS | V. CORREGIDOS | V. PUROS | V. CORREGIDOS |
| 23 | -- | -- | -- | -- |
| 24 | -- | -- | 1'94 | 1'77 |
| 25 | -- | -- | -- | -- |
| 26 | -- | -- | -- | -- |
| 27 | -- | -- | -- | -- |
| 28 | -- | -- | -- | -- |
| 29 | -- | -- | -- | -- |
| 30 | -- | -- | -- | -- |
| 31 | -- | -- | -- | -- |
| 32 | -- | -- | -- | -- |
| 33 | -- | -- | -- | -- |

TABLA XIII

No se obtuvieron valores al calcular el VDRH de Tobramicina.

| ANTIBIOTICOS | 1° HORA | | | 2° HORA | | |
|--------------|---|---|--|---|--|--|
| | SUERO | TEJIDO PULMONAR | | SUERO | TEJIDO PULMONAR | |
| | | V. PUROS | V. CORREGIDOS | | V. PUROS | V. CORREGIDOS |
| CEFOXITINA | 38 [˙] 5(+ 1 [˙] 89) | 16 [˙] 52(+ 1 [˙] 70) | 12 [˙] 6(+ 1 [˙] 07) | 23 [˙] 70(+ 2 [˙] 56) | 12 [˙] 42(+0 [˙] 57) | 10 [˙] 06(+0 [˙] 43) |
| CEFUROXIMA | 18 [˙] 73(+ 2 [˙] 18) | 19 [˙] 76(+2 [˙] 12) | 16 [˙] 97(+1 [˙] 99) | 13 [˙] 90(+ 2 [˙] 19) | 15 [˙] 81(+1 [˙] 74) | 14 [˙] 11(+1 [˙] 60) |
| TOBRAMICINA | 6 [˙] 30(+ 0 [˙] 88) | -- | --- | 3 [˙] 36(+0 [˙] 063) | -- | -- |

TABLA XIV

Valores medios.

| ANTIBIOTICOS | VOLUMEN DE DISTRIBUCION GENERAL (1) | | | VOL. DIST. RELATIVO HISTOESPECIFICO | | | |
|--------------|---|--|--------------------|--|---|---|---|
| | | | | 1° HORA | | 2° HORA | |
| | Extrapolación | Exponencial | Lín.regresión | V. PUROS | V.CORREG. | V. PUROS | V.CORREG. |
| CEFOXITINA | 16 [·] 91(+ 1 [·] 89) | 12 [·] 39(+0 [·] 91) | 16 [·] 95 | 0 [·] 44 (+ 0 [·] 04) | 0 [·] 34 (+0 [·] 03) | 0 [·] 56 (+0 [·] 04) | 0 [·] 46 (+0 [·] 04) |
| CEFUROXIMA | 32 [·] 08(+ 3 [·] 16) | 18 [·] 05(+1 [·] 45) | 28 [·] 85 | 1 [·] 22 (+0 [·] 08) | 1 [·] 06 (+0 [·] 09) | 1 [·] 4 (+0 [·] 13) | 1 [·] 26 (+0 [·] 13) |
| TOBRAMICINA | 15 [·] 04(+ 4 [·] 23) | 13 [·] 38(+2 [·] 11) | 6 [·] 35 | -- | -- | -- | -- |

TABLA XV

Valores medios.

3.3.5 Representación gráfica

TOBRAMICINA

Siguiendo las mismas pautas que con los dos
antibióticos anteriores:

Concentración sérica (Fig. 25)

Un punto (1'5 , 4'836)

ya $8'254 - 2'945 = 5'309$

el otro (1 , 5'309) $R^2 = 0'26$

Volumen de distribución general(Fig. 26)

Segun vimos los puntos son:

(1'5 , 3'35) y (1, 5'75)

Al extrapolar a T_0 , el resultado es 15'75 ug/ml

$$Vd = \frac{100mg}{15'75mg/l} = 6'35 \text{ litros}$$

Como tambien sabemos, no se puede representar
ni la concentración tisular ni el volumen de
distribución relativo histoespecífico, por no
haber podido obtener valores.

Igualmente, se repite aquí, la falta de repre-
sentatividad de las rectas dibujadas, ya que
 R^2 siempre ha sido menor de 0'75.

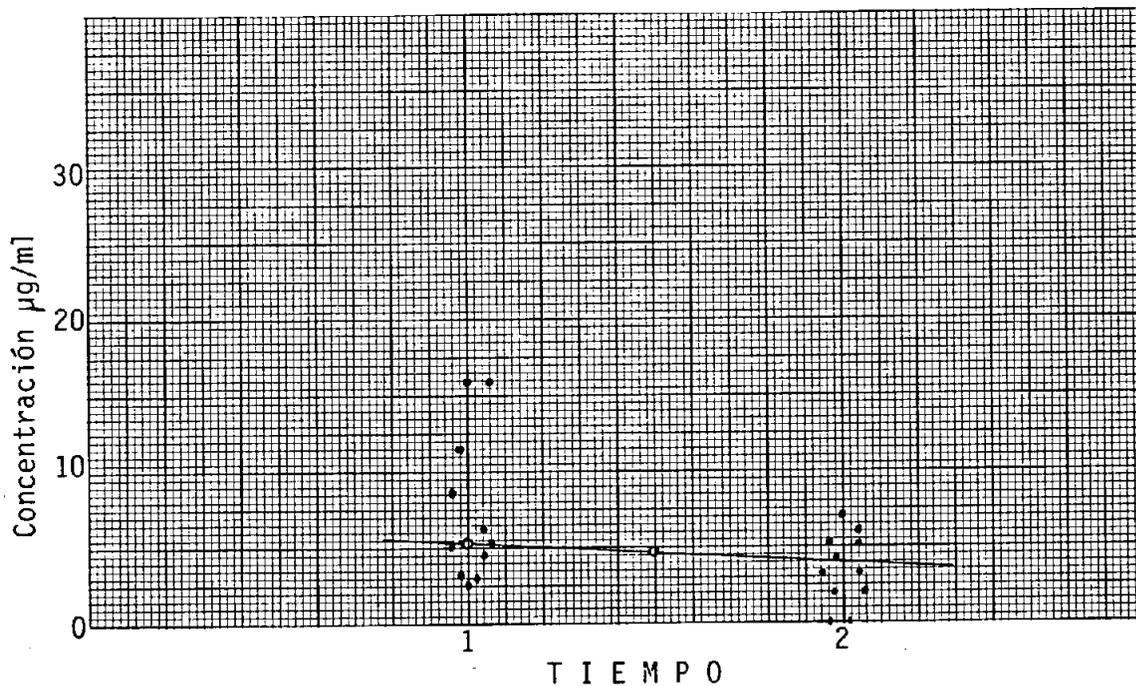


FIGURA 25

Representación gráfica de los niveles de concentración sérica obtenidos con Tobramicina y su línea de regresión.

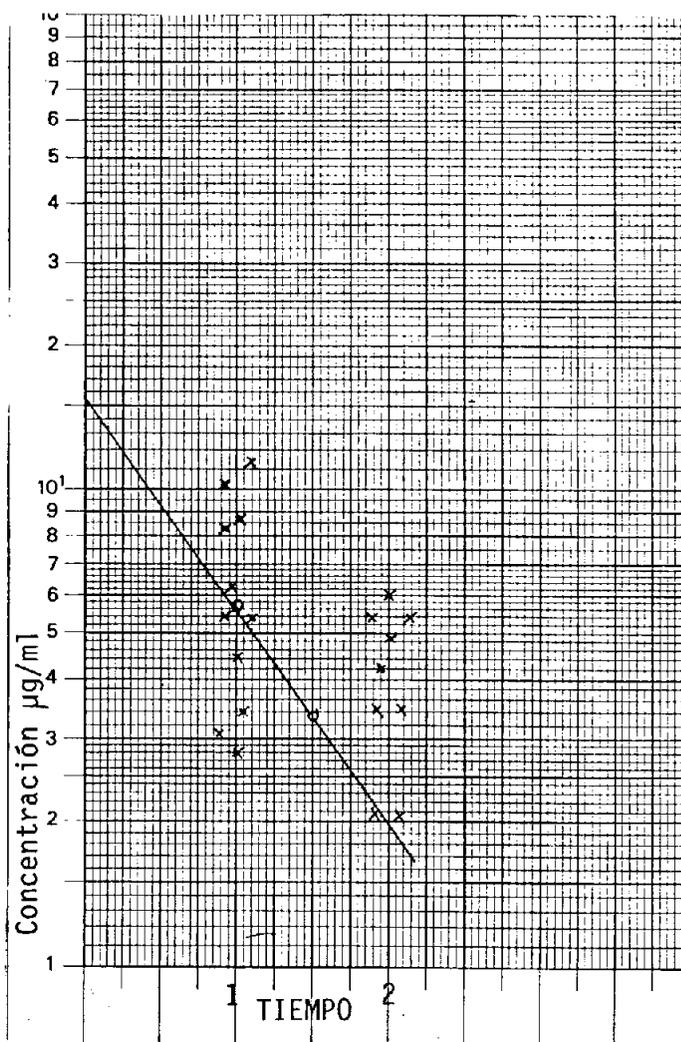


FIGURA 26

VDG obtenido por el método de regresión lineal en el caso de Tobramicina.

3.4 PACIENTES TESTIGO

Hemos utilizado como control, un grupo de 6 pacientes, a los que no se les había administrado ningún antibiótico, para poder observar que cantidad de la actividad de los antibióticos es retenida por la unión a proteínas del suero o a los componentes del tejido.

Para ello mezclamos cantidades conocidas de antibiótico con sueros y homogeneizados de tejidos de pacientes que no estaban recibiendo antibiótico. Después de dos horas de contacto medimos la actividad de dichos sueros y homogeneizados tisulares para deducir, qué parte de la actividad antibiótica había disminuido por su unión a proteínas y otras sustancias presentes en sueros y tejidos.

Los resultados obtenidos con este grupo fueron los siguientes:

Tras suspender 30 μg de Cefoxitina por ml. de suero y de homogeneizado tisular, los niveles detectados fueron respectivamente 30'5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 27 $\mu\text{g}/\text{g}$ de tejido.

Procediendo igual con 30 μg de Cefuroxima los niveles detectados fueron 18'1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de suero y 14'6 $\mu\text{g}/\text{g}$ de homogeneizado.

Los niveles detectados después de añadir 20 μg en suero y homogeneizado fueron respecti

amente 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 15'5 $\mu\text{g}/\text{g}$ de tejido.

Estos datos nos ponen de manifiesto que la actividad de Cefoxitina practicamente no disminuye tras su suspensión en estos fluidos organicos mientras que la actividad de Cefuroxima se ve más afectada, tanto como por su suspensión en suero como en homogeneizado tisular y la de Tobramicina solo se afecta por su suspensión en tejido pulmonar.

IV.- D I S C U S I O N

4.1 INTRODUCCION:

Cuando un medicamento administrado pasa a la sangre, después se distribuye a los distintos compartimentos hasta que alcanza una concentración equilibrada en todo el cuerpo. Pero hay que tener en cuenta, que la distribución del medicamento es, frecuentemente, un proceso muy rápido (ya que se establece rápidamente el equilibrio de difusión entre la sangre y los otros compartimentos del organismo), al que se asocia una constante de velocidad relativamente amplia. La distribución además, está caracterizada por el hecho de ser reversible. Así, el medicamento en la sangre está en equilibrio de difusión con el medicamento presente en otros líquidos del organismo tejidos y órganos. (50, 154).

Esta distribución está supeditada al paso de dicho medicamento a través de las membranas biológicas que actúan como límites de los compartimentos citados. Hay varios mecanismos por medio de los cuales este se realiza y el más común es la DIFUSION PASIVA, donde el fármaco pasa a través de la membrana al disolverse en ella y se mueve cruzando a una velocidad proporcional al gradiente de concentración en la dirección de la difusión. A fin de disolverse en la membrana, la cual es de carácter lipídico, el

farmaco debe ser liposoluble. Por lo tanto los compuestos que son neutros se difunden a través de las membranas mucho más fácilmente que los compuestos con carga polar. Estos atraviesan las membranas por un proceso mediado por transportadores, combinándose en la superficie exterior de la membrana a un portador formando un complejo que los cruza, liberándolos en el interior celular. Hay varios tipos de transporte medido por portadores, en algunos casos se hace por DIFUSION FACILITADA, en el cual la fuerza de movimiento de la molécula es el gradiente de concentración a través de la membrana celular y en otros el movimiento se opone a un gradiente termodinámico, requiriéndose energía para mantener el transporte. Este es el TRANSPORTE ACTIVO.

Otras sustancias polares de bajo peso molecular (agua, urea) pasan las membranas a través de poros o espacios en la capa lípida bimolecular.

La entrada de compuestos de alto peso molecular, como las proteínas y agregados moleculares, se logra por PINOCITOSIS, en la cual la célula incorpora el material por medio de aprisionamiento de la molécula (32).

No obstante, la razón de penetración de un compuesto en el interior de los tejidos es controlado por varios factores, incluyendo el flujo de sangre

a través del tejido, la masa (volumen) del tejido, y los coeficientes de partición (solubilidad lipoi-dea relativa, pH, acoplamiento proteínico, ácidos nucleicos) de los componentes entre el plasma y los tejidos. (107)

En realidad se distribuye desde la fracción acuosa de la sangre a la acuosa de los compartimen-tos extra e intracelulares. Como este medicamento está disuelto en la fracción acuosa del cuerpo, se habla de "compartimentos de agua".

Los principales compartimentos acuosos son:

1 Agua plasmática, que es el plasma sanguíneo, aproximadamente 3 l.

2 Agua intersticial: exudado del plasma fuera de los vasos sin penetrar en las células (plasma o linfa intersticial), aproximadamente 6 l.

3 Agua intracelular. Aproximadamente 23 l.

4 Agua inaccesible a la que no suelen llegar los medicamentos por estar resguardada por barreras casi infranqueables (de los huesos, de cartilagos, etc...) aproximadamente 8 l.

5 Agua transcelular: acumulos acuosos en tejidos, órganos o cavidades que están fuera de la circulación general (saliva, bilis, líquido cefalorraquídeo etc...) aproximadamente

2 l. (38).

(Datos de un individuo de talla normal de 70 Kg., donde el agua total del cuerpo es aproximadamente el 58% del peso, unos 41 l. En los niños el agua corporal representa el 77% de su peso)(51).

Desde el punto de vista general de la distribución, interesa los tres primeros compartimentos: Plasma, fluidos intersticiales y agua intracelular, que se encuentran separados entre sí por los endotelios y por las membranas celulares lipóideas (Fig. 27).

- a) Por lo tanto, si un medicamento no puede atravesar los endotelios, quedará confinado en el plasma (compuestos de peso molecular alto como las proteínas o compuestos de excepcional hidrofilia como los productos sulfonados). Los medicamentos usuales no suelen ser así.
- b) Si atraviesa los endotelios pero no las membranas celulares, más lipofílicas, solamente se distribuirá entre el agua plasmática y el fluido intersticial (Electrolitos o medicamentos muy hidrófilos).
- c) Si atraviesa la membrana celular se distribuirá en plasma, fluido intersticial e interior celular (medicamento moderada fuertemente liposolubles). Es este caso el más frecuente (104).

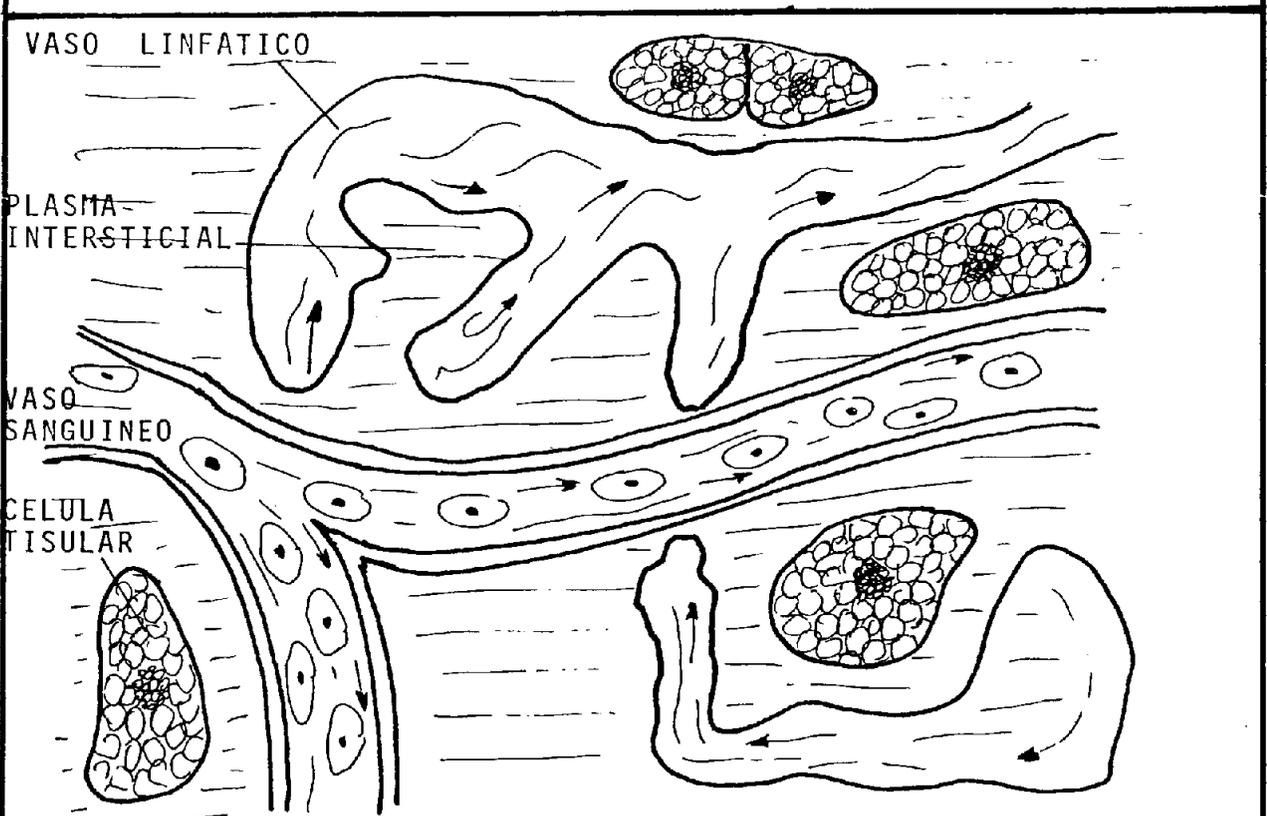
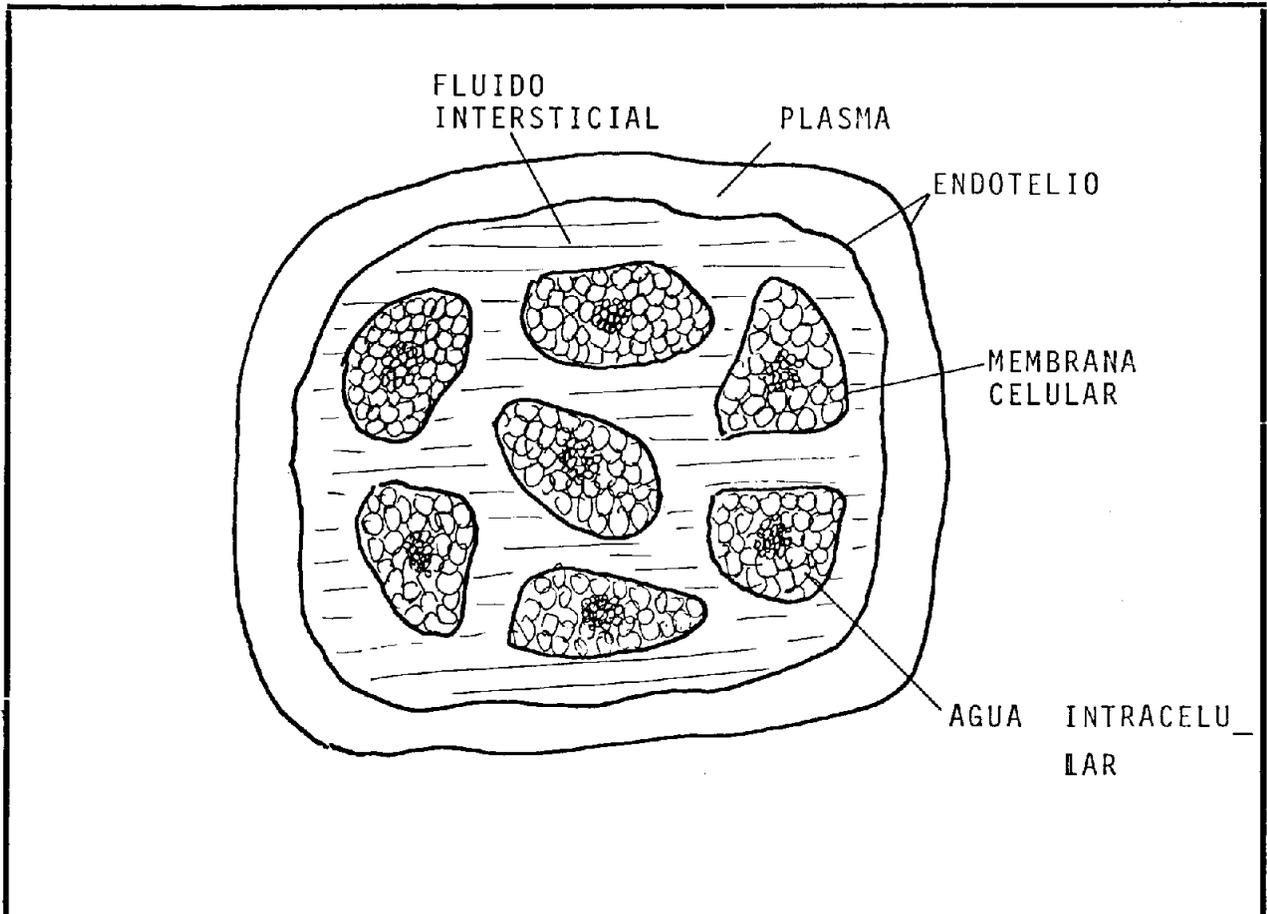


FIGURA 27: Principales compartimentos acuosos.

Así, el volumen de distribución de un medicamento en el organismo dependerá de las propiedades físicoquímicas de este, caracterizadas por la mayor o menor facilidad para atravesar las membranas naturales.

Contrariamente a la distribución, la cesión de medicamentos de la sangre a la orina o a otros compartimentos de excreción, al igual que la transformación de los medicamentos en el plasma o tejidos en productos metabólicos inactivos, son generalmente procesos irreversibles. El resultado de las fases irreversibles es la eliminación. El proceso total de eliminación es responsable de la desaparición del medicamento activo en el organismo. En general, las constantes de velocidad para los distintos componentes de los procesos de eliminación, son significativamente menores que las constantes de velocidad asociadas a los procesos de distribución; es decir, significa el logro del equilibrio de difusión (50).

4.2 ANTIBIOTICOS

Se han utilizado Cefoxitina y Cefuroxima por ser dos antibiótico de reciente investigación, cuyo amplio espectro y escasos efectos indeseables, hacen que los resultados clínicos obtenidos hasta ahora sean muy favorables, por lo que nos ha interesado el estudio farmacocinético de ellos.

Se escogió Tobramicina, porque es un aminoglucósido, no como los anteriores que son betalactámicos y quisimos comparar los resultados obtenidos en tre ellos.

Los tres antibióticos han demostrado tener unos excelentes resultados clínicos, ya que en ninguno de los enfermos tratados con estas dosis antibióticas hemos conocido ningún tipo de reacción adversa ni sufrieron infección en el postoperatorio, mientras que en el resto de los pacientes interveni dos en nuestro Servicio y a los que no se les administró antibiótico, surgieron infecciones en el 2'3% aunque la mayoría limitadas a la pared.

Las dosis administrada de cada uno de ellos, fueron las recomendadas, porque nuestro fin era con seguir una protección antibiótica eficaz aunque no tóxica.

El hecho de hacerlo con relación al tejido pul

monar, es porque hasta la fecha no hay ningún trabajo publicado, de los revisados, que demuestre la farmacocinética de estos antibióticos en dicho tejido. Solo se han publicado las concentraciones en secreciones bronquiales o en tejidos de ratas, cobayas o conejos y de otros antibióticos betalactámicos o aminoglucósidos.

4.3 RESULTADOS DE LOS NIVELES SERICOS:

Ya que la concentración de droga en plasma puede ser medida, es importante saber si los cambios en esta concentración reflejan cambios en la cantidad de droga en su lugar de acción. Si la concentración en plasma de una droga produce un efecto beneficioso en un enfermo, indicará que hay una relación directa entre la concentración en el lugar de acción y la concentración en plasma. Sin embargo, dicha relación varía mucho de unos pacientes a otros y dentro del mismo paciente en diferentes estados patológicos y hasta dentro del mismo enfermo padeciendo una misma enfermedad, en el tiempo. Así, en 1972 KOCH-WESER (68) dijo: "La dosis de droga necesaria para efectos terapéuticos óptimos difiere ampliamente entre los pacientes. La "dosis usual" de la mayoría de las drogas, logra pocos efectos en algunos de ellos, causando cierta toxicidad en otros".

Relación entre dosis, concentración sérica y efecto:

Las enormes diferencias individuales en la relación entre dosis de una droga y la intensidad de su acción farmacológica, no son sorprendentes cuando se consideran los muchos factores que influyen en dicha relación (Fig. 28).

D O S I S

- ➡ ← absorción completa
- ➡ ← Vd aparente
- ➡ (tamaño del cuerpo y composición)
- ➡ (entrada en los compartimientos fluidos)
- ➡ (unión a lugares inactivos)
- ➡ ← razón de eliminación (metabolismo) (excreción)

C O N C E N T R A C I O N

E N A G U A D E L S U E R O

- ➡
- ➡ ← difusión
- ➡
- ➡ ← transporte activo
- ➡

C O N C E N T R A C I O N

E N L U G A R D E A C C I O N

- ➡ ← estado funcional
- ➡ ← alteraciones patológicas
- ➡ ← desarrollo de la tolerancia
- ➡
- ➡ ← presencia de otras drogas

I N T E N S I D A D
D E E F E C T O

FIGURA 28

Factores que influyen en la relación dosis-concentración sérica-efecto.

La variabilidad de la relación dosis-efecto entre los enfermos, es más debida a las diferencias individuales en las concentraciones de suero logradas con una dosis dada que a una diferente intensidad de acción con la misma concentración sérica. No obstante, la intensidad de la acción farmacológica, tiene una relación directa con la concentración de droga libre en suero (19).

Los cambios en la concentración sérica de la mayoría de los medicamentos, son acompañados por cambios similares en la concentración en el lugar de acción.

La relación dosis droga/concentración en suero, es muy variable porque está influenciada por la biodisponibilidad de la forma usada en la dosis, por factores del huésped que afectan los complementos de absorción gastro-intestinal, por la talla corporal y peso, por la distribución a través de los compartimentos fluidos, por la unión a lugares inactivos y por razones de metabolismo y excreción. Todos estos determinantes están sujetos a variaciones individuales y temporales a la vez, como factores genéticos y del medio ambiente, por enfermedades y a la administración con concomitante de otras drogas. (18). Por lo tanto, la concentración de droga en suero, no es un índice perfecto del grado de respuesta

farmacológica. Conociendo la concentración en suero de una droga, no se puede predecir exactamente cual será la acción terapéutica o tóxica en pacientes individuales; no obstante, determinando las concentraciones en suero, se elimina la más amplia fuente de diferencias individuales en dicha relación dosis-efecto (150).

Los niveles séricos de medicamentos cuya acción no es rápidamente reversible, revelan poco sobre su actividad terapéutica (su presencia en suero es mayor). La intensidad de su efecto depende de su inicial concentración sérica, pero no está relacionada con el nivel en un tiempo dado. La concentración en suero de otras drogas puede ser proporcional a la intensidad de su efecto farmacológico, pero dicho valor por sí solo no es suficiente, siendo mucho más importante la vigilancia del índice clínico de su acción. Las determinaciones de niveles de medicamentos, no pueden sustituir a la cuidadosa observación médica, por lo que deben ser interpretadas en el contexto de todos los datos clínicos. No obstante, la importancia del uso de concentraciones de droga en suero como guía de efectividad de dosis, ha sido ampliamente reconocida al utilizar antibióticos (31).

Excepto en casos de septicemia, la concentración antibacteriana sanguínea, no es directamente

importante. Pero si lo es la concentración alcanzada y mantenida en el tejido o tejidos infectados. Se ha demostrado, que el pico sanguíneo da poca indicación de la máxima concentración alcanzada de los tejidos y que a pesar de niveles sanguíneos altos, algunos de ellos pueden no estar expuestos a una concentración antibacteriana efectiva del fármaco. Por otra parte, los agentes antibacterianos con un pico de concentración bajo y prolongado, pueden conseguir una distribución satisfactoria en los tejidos (144). Hay, aparentemente, una gran tendencia a considerar un antibiótico más efectivo que otro basandose en sus altos niveles en sangre. Cuando se tiene en cuenta la distribución, tal suposición es de poco valor (50, 70, 110).

A fin de obtener y mantener niveles adecuados antibacterianos en los tejidos, los fármacos que se eliminan rapidamente, deben administrarse frecuentemente y en una dosificación suficientemente alta (124, 144).

No obstante, es el perfil general de un antibiótico el que da las propiedades deseables, añadido a su falta de efectos tóxicos y actividad antibacteriana del mismo (91).

Cuando se ha considerado el caracter monocompartimental del organismo, hemos de tener en cuenta

que esto no ocurre en la practica, pues el cuerpo humano no es un compartimento homogéneo, único y por lo tanto, el nivel hallado en plasma, no refleja exactamente el que existe en la totalidad del organismo. Varios factores influyen en este desigual reparto:

-Algunos medicamentos penetran en compartimentos no accesibles a otros (líquido cefalorraquídeo).

-Otros se concentran de un modo selectivo en ciertos órganos o tejidos (por ejemplo, por formación de complejos con los constituyentes proteicos celulares) estando muy disminuidos en el resto.

-Algunos se excretan por la bilis o saliva y se reabsorven posteriormente.

-Otros se unen a las proteínas circulantes del plasma formando complejos, volviendo al mismo con dificultad.

-El equilibrio en toda el agua corporal, en ciertas ocasiones, se consigue después de un determinado tiempo transcurrido, pues hay órganos peor irrigados que otros.

En el proceso de DISTRIBUCION, además del triple equilibrio del medicamento entre plasma, fluidos intersticiales y agua tisular, hay que considerar,

de acuerdo con las propiedades del medicamento en estudio, los siguientes subprocesos que interesa conocer por su importancia y frecuencia.

a) Unión a las proteínas plasmáticas:

Las proteínas del plasma, albuminas sobre todo, aunque también pueden participar las globulinas (10) afectan la distribución de algunos fármacos al formar un complejo reversible fármaco-proteína. El fármaco del complejo, generalmente liposoluble, se comporta como una macromolécula y no se equilibra con otros tejidos ni interacciona con su sitio de acción. El complejo no se filtra a través de los glomerulos del riñón, ni queda retenido por el hígado, de modo que la velocidad de eliminación de un fármaco también se reduce. Solo la droga libre está disponible para la filtración glomerular. Los procesos activos (secreción en tubulos renales o transporte a través de membranas celulares) no están restringido al fármaco libre (51).

Así pues, la fracción del compuesto unida a las proteínas, está en equilibrio con la fracción libre disuelta en plasma, pero es esta la única que se distribuye al resto del organismo; la primera, queda en forma de depósito y se va cediendo a la parte acuosa plasmática, a medida que se metaboliza o excreta la forma libre (151). Las proteínas plasmáticas, aquí

actúan como un compartimento aparte. Altas concentraciones séricas de una droga, pueden ser debidas a la alta afinidad de la droga a las proteínas o por tener altas concentraciones de droga libre. Sin embargo, la eficacia clínica de ambos fármacos, es diferente (49).

Otro aspecto del enlace proteico que ha estimulado el interés, es la posibilidad de que pueda existir competición por las zonas de enlace sobre una molécula de proteína y de que la cantidad de medicamento copulada pueda ser reducida por la presencia de otro medicamento que esté también enlazado a las proteínas del plasma. Es evidente, que este desplazamiento ocasiona un aumento de biotransformación o eliminación (4).

Sin embargo una elevada unión a proteínas, no parece afectar la penetración y concentración de antibióticos en tejidos.

b) Fijación a los elementos tisulares:

Algunos compuestos tienen afinidad hacia los constituyentes proteínicos de las células de algunos tejidos (71). Otros, por su lipofilia, se disuelven en la fracción lipídica de las células (en tejido adiposo especialmente).

En general, muchas drogas ácidas (penicilinas, salicilatos) tienen una alta unión a proteínas o de

masiada solubilidad en agua para difundirse libremente a través de las membranas celulares y entrar en el agua celular y tejido adiposo en cantidades suficientes. Estas drogas tienen bajo volumen de distribución, del orden de 10 a 20 l.

Las drogas básicas, sin embargo, pueden ser absorbidas por un gran número de tejidos del cuerpo, por la diferencia de pH entre el interior y exterior celular ya que la mayoría de las células tienen valores intracelulares menores a 7'4 y así los fármacos básicos tienen tendencia a acumularse en su interior (10). Las concentraciones plasmáticas de estas drogas son bajas y el volumen de distribución excede el volumen total de los fluidos del cuerpo (el volumen de distribución de anfetaminas está sobre 210 l.)(40).

Esta afinidad es reversible, pero en ocasiones lo hace lenta y dificultosamente. También aquí los elementos proteicos-lipídicos, pueden considerarse un compartimento aparte. La concentración en los tejidos afines, es muy superior a la de los restantes (plasma incluido), por lo que el valor C es inferior que si se hubiera distribuido homogéneamente, resultando el volumen de distribución muy superior al real

c) Retardos en el equilibrio de distribución:

Ocurren en los medicamentos que se distribuyen en todo el agua corporal accesible (plasmática, intersticial e intracelular).

Ya en 1951 SHEPPARD y HOUSEHOLDER (127) expusieron la hipótesis: El organismo de los mamíferos puede considerarse como un sistema de dos compartimientos. La diferencia en estos, consiste en el distinto aporte sanguíneo que reciben.

-Agua intracelular profunda: Tejido adiposo, gran parte del muscular y cutáneo, considerados poco irrigados (tejidos profundos).

-Agua intracelular asequible: cerebro, riñón, pulmón y corazón, considerados bien irrigados (tejidos normales), por lo que intercambio del medicamento con el plasma, sería mucho más rápido.

A efectos cinéticos, pues, en el plasma, los fluidos intersticiales y los tejidos normales alcanzaría rápidamente el equilibrio de distribución del medicamento: compartimento central. Se ha podido comprobar (32) que los riñones y pulmones son los tejidos mayormente perfundidos (Tabla XVI) y por lo tanto tiende a acumular más fármaco porque tienen mayor oportunidad de equilibrar la proporción de este con el plasma.

TABLA XVI

TASAS DE PERFUSION SANGUINEA EN ADULTOS HUMANOS

| Organos | % de rendimiento cardíaco | % del peso del cuerpo | Tasa de perfusión |
|--------------|------------------------------|--------------------------|---|
| | | | (ml.min ⁻¹ .100gr tejido ⁻¹) |
| Pulmones | 100 | 1.5 | 400 |
| Riñón | 20 | 0.5 | 350 |
| Hígado | 24 | 2.8 | 85 |
| Corazón | 4 | 0.5 | 84 |
| Cerebro | 12 | 2.0 | 55 |
| Musculo | 23 | 40.0 | 5 |
| Piel | 6 | 10.0 | 5 |
| Tej. adiposo | 10 | 19.0 | 3 |

Los tejidos profundos, pueden considerarse el compartimento periférico, donde el medicamento transportado por el plasma, tarda mas en alcanzar el equilibrio de distribución que en el central.

El tejido adiposo tiene una gran afinidad por los farmacos lipofílicos. Su irrigación sanguínea es muy pobre, de tal modo que la velocidad de equilibrio con la concentración del fármaco plasmático es muy lenta. Sin embargo, una vez que se acumula en la grasa, este tejido actua como un depósito desde el cual, el farmaco regresa lentamente a la sangre (88).

El paso de los medicamentos a sectores especiales acuosos, que estan practicamente fuera de la circulación general, es otro factor digno de tenerse en cuenta. Es el caso, por ejemplo, del líquido cefalorraquídeo, al que pueden acceder ciertos medicamentos. Este paso representa una disminución de la concentración del medicamento en el resto del agua corporal, que frecuentemente, hay que considerar.

De todo lo expuesto, puede deducirse la complejidad de los procesos de distribución de los medicamentos.

Discusión de los niveles séricos obtenidos.

CEFOXITINA.

Hemos obtenido valores séricos de $38'5 \pm 1'89$ ug/ml a la primera hora y $23'70 \pm 2'56$ ug/ml a la segunda hora administrando 1 gr. por vía intravenosa de Cefoxitina, cifras mas altas que las presentadas por otros autores en la mayoría de las publicaciones revisadas. Así, SCHROGIE y cols (122) obtienen tras administrar la misma dosis, por la misma vía, niveles de 10 ug/ml en la primera hora y de 3'5 ug/ml en la segunda, cifras que nos parecen extraordinariamente bajas, mas teniendo en cuenta que en la misma publicación reconocen que Cefoxitina tiene una afinidad a las proteínas plasmáticas del 73%. Igualmente KOSMIDIS y cols (69), publican 22 ug/ml en la primera hora y 17 ug/ml en la segunda, con la misma dosis y vía, teniendo una tendencia a la unión a las proteínas séricas del 60%. Se acercan mas a los resultados obtenidos por nosotros, los publicados por FILLASTRE y cols. (41), que tras la administración de 1 gr. de Cefoxitina por vía intravenosa, obtiene mas de 50 ug/ml en la primera hora y mas de 10 ug/ml en la segunda. Es de destacar el descenso tan rápido que muestran sus resultados en una sola hora.

CEFUROXIMA

Administrando 750 mg cada 6 horas de Cefuroxima por vía intravenosa, los niveles séricos que hemos obtenido coinciden con la mayoría de las publicaciones revisadas ($18'75 \pm 2'80$ ug/ml en la primera hora y $16'97 \pm 1'99$ en la segunda).

DAIKOS y cols. (33) obtienen tras administrar 1 gr. de Cefuroxima por vía intravenosa, una concentración entre $41'7$ y $23'2$ ug/ml ($\bar{x} = 31'1$) en la primera hora y de $22'1$ a $8'7$ en la segunda ($\bar{x} = 15'4$), cifras, que como puede verse en la Tabla VIII, son mas altas que las obtenidas por nosotros. No así los resultados de NAKAGAWA (83) que obtiene, tras inyectar 750 mg. por vía intravenosa, $20'2 \pm 1'27$ ug/ml en la primera hora y $8'6 \pm 2'28$ ug/ml en la segunda hora, resultando así ser mas bajos que los nuestros, pero hemos de tener en cuenta que nuestros pacientes recibieron cuatro dosis consecutivas aunque parece ser que no hay acumulación abtibiotica. Nuestras cifras son mas coincidentes con las publicadas por O'CALLAGHAN (90) que con la misma dosis y por la misma vía, obtiene 23 ug/ml en la primera hora y 12 ug/ml en la segunda. Sin embargo, en otra publicación posterior (91), consigue la misma autora cifras de 35 ug/ml a la primera hora y 22 ug/ml a la segunda. Tanto para esta autora como para SIMON y MALERCZYCK (129) la

unión a proteínas plasmáticas de Cefuroxima es del 35% refiriendo estos ultimos, que con la misma dosis y vía obtienen unos niveles de $17'02 \pm 0'92$ ug/ml en la primera hora y $9'2 \pm 1'63$ ug/ml en la segunda. GOMEZ-LUS (52) y cols. exponen una unión a proteínas plasmáticas del 33%. Por lo tanto, segun lo visto, es normal que nos den valores séricos menores que con Cefoxitina, cuya tendencia a unirse a proteínas plasmáticas es del doble que para Cefuroxima, lo que produce una mayor retención del antibiótico en plasma y por lo tanto mas elevadas concentraciones en suero.

TOBRAMICINA

Con la administración de 100 mg. cada 8 horas de Tobramicina, obtenemos concentraciones séricas de $6'30 \pm 0'88$ ug/ml a la primera hora y de $3'36 \pm 0'063$ ug/ml a la segunda, mas altas que las obtenidas en los trabajos revisados. Así, BLACK y GRIFFITH (12) al administrar 1 mg/Kg. por vía intravenosa, obtienen $3'02$ ug/ml a la hora y $1'5$ ug/ml a la segunda. Tras administrar 100 mg. cada 8 horas intravenosa, durante 7 días, obtienen $4'25$ ug/ml en la primera hora y $3'5$ ug/ml en la segunda observando que no existe acumulación. Igualmente BROGARD y cols.(20) obtienen tras inyectar 50 mg. por vía intravenosa, valores de $4'7 \pm 0'6$ ug/ml en la primera hora y $2'8 \pm 0'5$ ug/ml en la segunda. Cifras semejantes obtienen GEDDES y cols.(47) con la misma dosis y vía. Son estas cifras muy parecidas a las conseguidas por nosotros, ya que aunque son casi el doble, debemos tener en cuenta que tambien la dosis administrada fue doble, ya que pretendimos obtener niveles terapeuticos con fines profilácticos.

4.4 VOLUMEN DE DISTRIBUCION GENERAL APARENTE (VDG):

Vistos los factores que influyen en la distribución de los medicamentos, pueden ocurrir distintas situaciones; así:

a) Si una droga se fija a las proteínas plasmáticas, el VDG calculado, resulta inferior al VDG real.

b) Si un medicamento se une a los componentes proteínicos o lipídicos de las células, el valor del VDG es superior al real.

c) Si un compuesto presenta retardos en el equilibrio de distribución, debidos a su paso a tejidos profundos, el valor hallado del VDG será mayor que el VDG real, dependiendo del tiempo que transcurra en establecerse el equilibrio entre ambos compartimentos.

d) Si coinciden dos o tres de las circunstancias arriba descritas que es el caso más frecuente, el valor del VDG será el resultado de las distintas influencias.

Sin embargo, los valores se acercan mucho a la realidad. Así, si hay una unión a las proteínas plasmáticas del medicamento leve y una ligera retención en los constituyentes celulares, este puede compensar por exceso la fracción de VDG que el primero

falseó por defecto, al calcular el VDG.

Visto esto, cualquier método que utilicemos para calcular el valor del VDG no nos mostrará un VDG real sino que más bien será un valor aparente. Si las medidas se realizan cuando se ha alcanzado el equilibrio de distribución entre los compartimentos el VDG aparente es bastante aproximado al real.

Por todo esto, el VDG de un medicamento en el organismo dependerá de las propiedades fisicoquímicas de este, caracterizadas por la mayor o menor facilidad para atravesar las membranas naturales.

El volumen aparente de distribución, se podría definir como una constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad de medicamento existente en el organismo en un instante dado (Q) con su concentración plasmática (C) en el mismo instante.

La expresión matemática sería:

$$Vd = Q/C$$

Como Q se expresa en mg de medicamento y C en mg/l de plasma, el Vd será expresado en litros por peso total del individuo. (24).

Es obvio, que un compuesto cuyo volumen de distribución sea de 3-5 litros (40-50 ml/Kg) en un individuo de 70 Kg., se encuentra confinado en el plasma (por las dificultades de absorción que presentan, no se usan compuestos de este tipo en tera

péutica).

Cuando oscila entre 8-10 l. (150 ml/Kg) en el mismo individuo, el medicamento se ha distribuido entre el plasma y el fluido intersticial (ha penetrado en las células de algunos tejidos).

Hay medicamentos capaces de penetrar en todos los tejidos del cuerpo (a través de la membrana celular se distribuyen por toda el agua corporal accesible). En el mismo ejemplo tendría un VDG del orden de 30-35 l. (500 ml/Kg).

El volumen de distribución de los medicamentos puede determinarse mediante diversos procedimientos. Uno de ellos, el de extrapolación, basado en el empleo de curvas de nivel en plasma que es ampliamente difundido. Antes diremos que dicho método da por supuesto que el compuesto se distribuye de acuerdo con un modelo monocompartmental típico.

Este modelo considera al organismo como un compartimento único, que estaría que estaría constituido por el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente asequible. También considera que el equilibrio de concentraciones de medicamento en dicho compartimento es instantáneo. Ello, permite prescindir de los procesos de distribución en los cálculos usuales. Por otra parte, agrupa los procesos de liberación y absorción regidos por una constante de

absorción (K_a o K_1) y de metabolismo y excreción, gobernado por la constante de eliminación (K_{el} , K_2 o K); resumiendo considera un proceso de entrada y otro de salida (104)(Fig. 29).

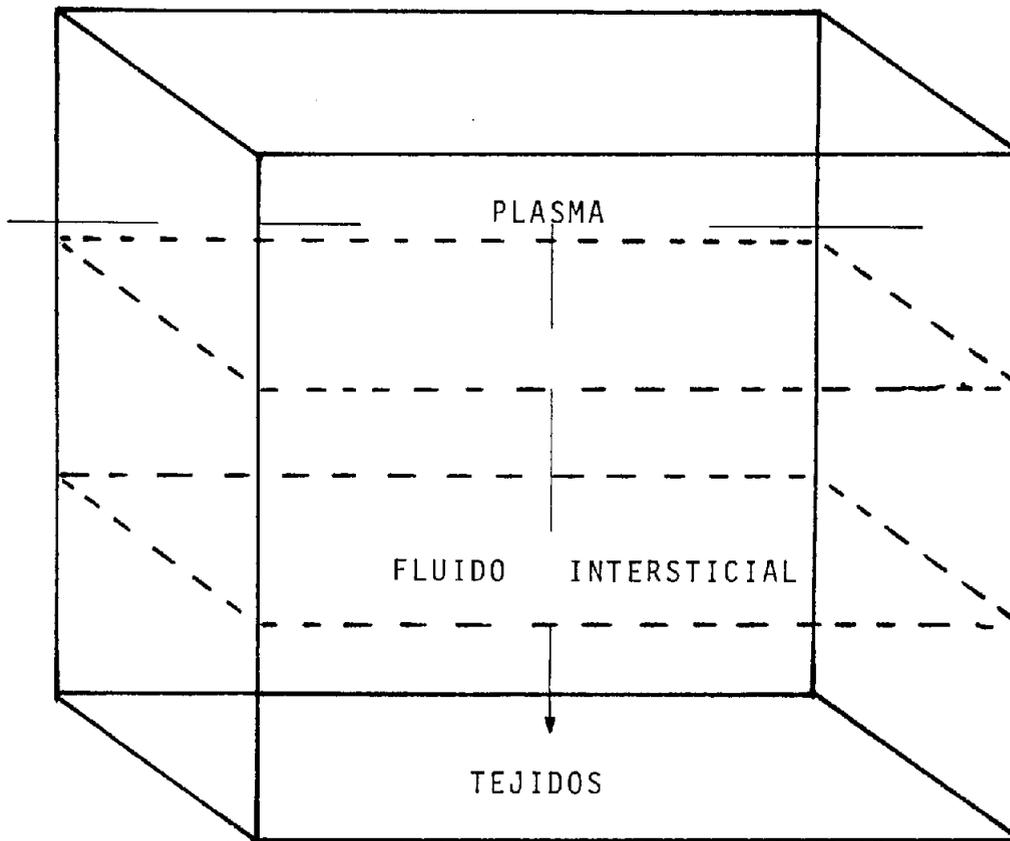
El cálculo del volumen de distribución general da por hecho que se pierde poca droga durante la fase de distribución. Este supuesto es verdad en la mayoría de las ocasiones, pero algunas drogas son ampliamente metabolizadas o excretadas durante dicha fase y el valor de C es más bajo que si estuviera presente toda la droga. Este resultado sobrestima el valor del VDG (40).

Ha de tenerse en cuenta, también, que el VDG no es el verdadero volumen del espacio del organismo que contiene el medicamento. Es más bien, un volumen aparente medido para un compartimento de referencia que es, generalmente la sangre, debido a la accesibilidad de este compartimento para la toma de muestras (50).

Aunque se ha aplicado al estudio cinético de muchos medicamentos, salta a la vista que el modelo monocompartmental introducido por WIDMARK en 1924 (160) y generalizado por BOST (37) en la década de los cincuenta, es una supersimplificación de la realidad.

Considerar, sin embargo, al organismo como un

ABSORCION



ELIMINACION

FLUIDO INTERSTICIAL

TEJIDOS

FIGURA 29

Modelo monocompartimental

sistema multicompartimental, parece más razonable, ya que el modelo de compartimento simple no es aplicable a los medicamentos, porque ninguna sustancia se distribuye uniformemente en el organismo (algunas parecen hacerlo por igual en todos los fluidos y tejidos del cuerpo y su VDG parece ser igual en toda el agua corporal. MARSHALL y cols. (75) en 1937 lo demostraron en perros con sulfamidas y más tarde SOBERMAN y cols. (130) con antipirina en perros y humanos. No obstante, considerar al cuerpo como un compartimento único, parece absurdo ya que este fenómeno no suele repetirse)(152).

Visto esto, los modelos cinéticos pueden ser tan complejos como el que se expone en la figura 30 que incluye 11 compartimentos considerados abiertos (en realidad ocho más lugares de absorción y los emuntorios)(153).

En ella se asume que el medicamento pasa desde el lugar de absorción (primer compartimento) al plasma sanguíneo (segundo). Este paso es irreversible. Una vez en el plasma, el medicamento accede, en parte, a los fluidos intersticiales que bañan las células (tercer compartimento) a través de los endotelios capilares y de allí al agua intracelular, atravesando las membranas celulares lipóideas de los tejidos y órganos, rápidamente a la fracción bien vas

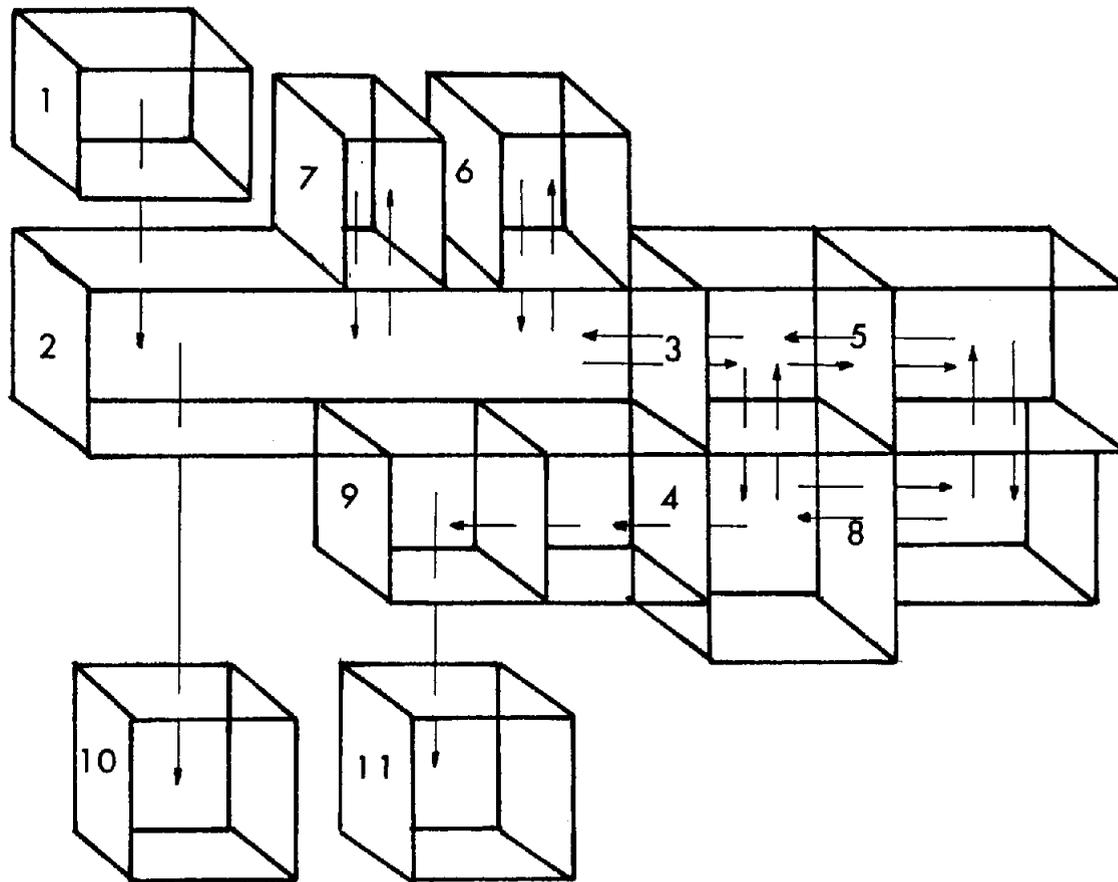


FIGURA 30

Modelo multicompartimental

cularizada (cuarto compartimento) y más lentamente a la menos irrigada o profunda (quinto). Estos procesos de distribución son reversibles, de modo que el medicamento alcanza con mayor o menor rapidez el equilibrio en todos los compartimentos. En el plasma otra porción del medicamento, es captada por las proteínas plasmáticas circulantes (compartimento seis), estableciéndose un equilibrio entre fracción disuelta y fijada. Otra parte del medicamento del plasma accede al agua transcelular del líquido cefalorraquídeo (septimo) atravesando la barrera hematoencefálica. Parte del medicamento intracelular, es captado por las proteínas tisulares por adsorción y por los lípidos intracelulares por disolución directa (depositos no acuosos, octavo compartimento) estableciéndose otro equilibrio entre fracción disuelta en el agua intracelular y fracción fijada en los depositos. Otra fracción de un medicamento en el agua intracelular se biotransforma, pasando los metabolitos inmediatamente al plasma (noveno compartimento).

Por otra parte, desde su aparición en el plasma, el medicamento se excreta y accede a los emuntorios o lugares de excreción (medicamentos en orina, decimo compartimento), a los que pasan asimismo los metabolitos (undécimo compartimento) (104).

El modelo bicompartimental se corresponde a este de una forma simplista (manejar ocho exponenciales sería muy complejo en cinética), considerando, como ya hemos visto, dos compartimentos: Central y periférico.

Siguiendo la figura 30, el primero estaría formado por la suma de los compartimentos dos, tres, cuatro y seis y el periférico por la suma del cinco y del ocho, es decir, que el central sería la suma del agua plasmática, agua intersticial, agua intracelular rápidamente accesible y depósitos del interior del compartimento plasmático y el periférico englobaría el agua intracelular profunda y depósitos intracelulares en general (40, 104).

Así simplificada, la teoría bicompartimental, supone la existencia de dos constantes de distribución: La que rige el paso del medicamento del compartimento central al periférico y la que rige el paso inverso. En la figura 31, se representa de manera esquemática el modelo bicompartimental que es una forma simplificada de exponer el esquema convencional que muestra la multiplicidad de compartimentos en que se puede dividir el organismo. Hay seis razones que refuerzan la utilidad del modelo bicompartimental clásico, usado por primera vez por TEORELL en 1937 (143) que fue ignorado en un prin-

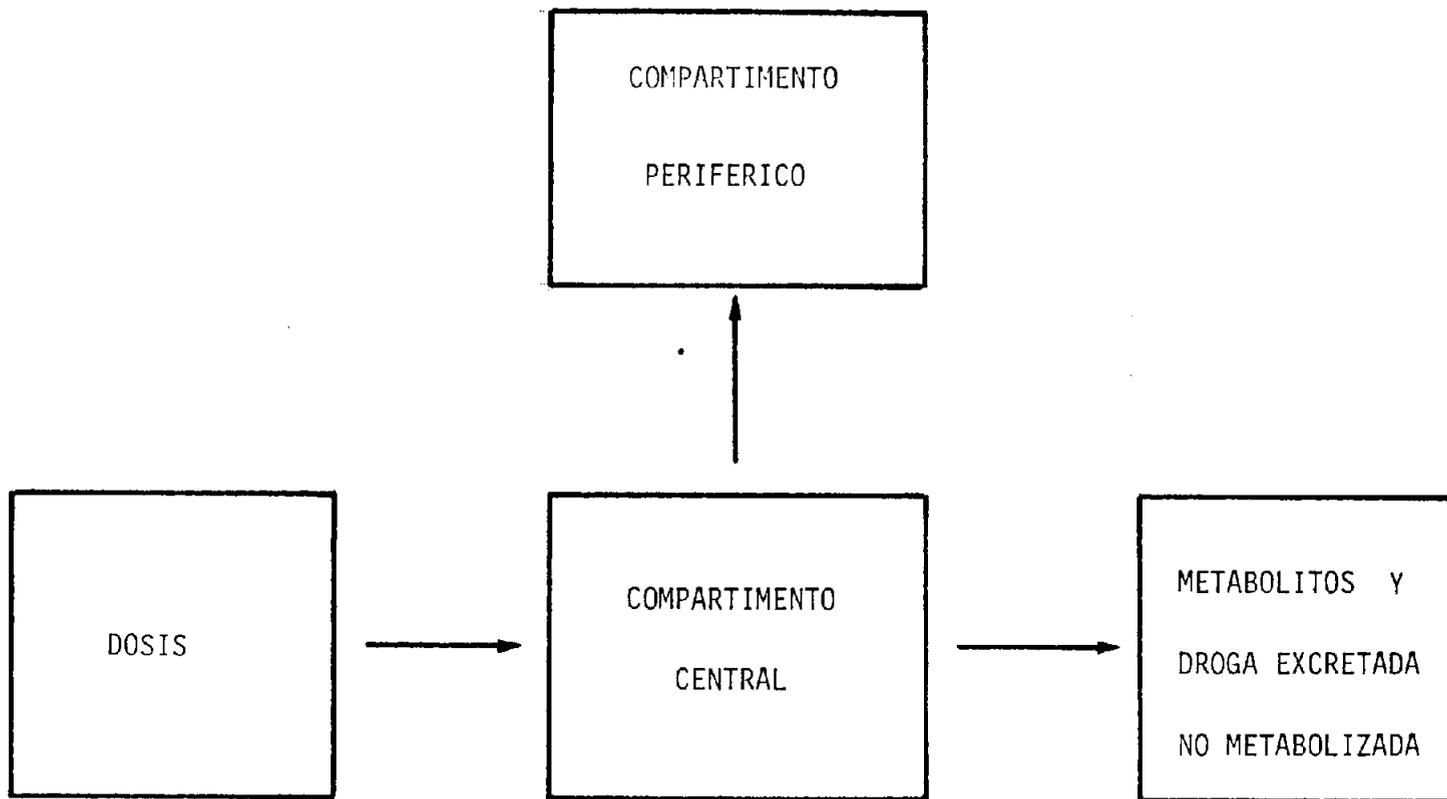


FIGURA 31

Modelo bicompartimental

cipio y puesto posteriormente en practica por RIEGELMAN y cols. (108) en 1968:

- 1) El plasma, el agua intersticial y la fracción acuosa de los tejidos bien irrigados, forman un sistema homogeneo donde los medicamentos se distribuyen de una forma muy rápida. En realidad es el compartimento central.
- 2) Los procesos de eliminación se realizan en el seno del compartimento central. Ello es lógico, pues los lugares de excreción más importantes (orina y bilis) y los organos donde se realizan los principales mecanismos de biotransformación (higado y riñón) se hallan en contacto directo con los elementos de dicho compartimento.
- 3) No hay razones para considerar a los depositos intraplasmáticos como compartimentos aparte desde el punto de visto farmacocinético. La unión a las proteínas del plasma, modifica el volumen de distribución general aparente, pero no las características de distribución de la fracción libre de medicamento, con lo que considerando el volumen de distribución como una magnitud aparente y no real, no se introduce nuevos comparti-

mentos. Las proteínas plasmáticas, actúan como reservorios del medicamento, por lo que la velocidad de eliminación de sustancias que tienen afinidad hacia ella es menor que las que no lo poseen. Por esta razón las curvas de nivel plasmático son iguales para los dos tipos de medicamentos, con la única diferencia que en los que no tienen dicha afinidad, la velocidad de eliminación es mayor.

- 4) Los medicamentos usuales, no se distribuyen ni en el agua inaccesible (huesos, dientes, cartílagos) ni en el agua transcelular (líquido cefalorraquídeo) por lo que en los cálculos farmacocinéticos se ignora dicha fracción acuosa, simplificando el problema.
- 5) Hay que considerar la existencia de procesos cíclicos. Algunos medicamentos se excretan por la saliva o bilis y pueden reabsorberse. Dichos procesos no se tienen en cuenta por ser muy pequeña la fracción de medicamento implicada.
- 6) Los distintos elementos del compartimento periférico (agua intracelular profunda, depósitos proteínicos tisulares, ácidos nucleicos y lípidos intracelulares) también se en

globan en un todo homogéneo. Cuando el medicamento pasa a los tejidos profundos, hay un retardo en el equilibrio de distribución, razón que justifica que esta fracción acuosa se considere como un compartimento aparte de gran importancia farmacocinética ya que los tejidos profundos representan el 70% del peso corporal.

Al hablar del modelo monocompartimental, ya se subrayó que el VDG no tiene significado real, sino que es un valor aparente, una nueva constante de proporcionalidad que permite relacionar la concentración plasmática de un medicamento con la cantidad del mismo que hay en el organismo en ese instante. Esto se cumple igualmente en el modelo bicompartimental en donde se consideran dos volúmenes de distribución: el que posee el medicamento en el compartimento central y el que posee en el periférico, siendo la suma de los dos, el volumen de distribución total. No obstante, este es también un valor aproximado (40, 154).

Así, utilizando cualquiera de los dos modelos, se parte de la base que el error es pequeño. A saber:

-Los factores que condicionan un VDG variable (unos por defecto y otros por defecto)

se combinan, obteniéndose un valor bastante aproximado al real.

-El equilibrio de distribución, suele ser en la mayoría de los medicamentos bastante rápido.

- El error que se comete por exceso en la medida del VDG de los medicamentos, depende del tiempo que transcurra hasta que se establece el equilibrio de distribución. No obstante, es asimilable al real, ya que dicho error es menor que cuando se produce unión a proteínas plasmáticas o fijación a los constituyentes intracelulares de los tejidos (104).

- Si las medidas se realizan cuando se ha alcanzado el equilibrio de distribución entre los compartimentos, el VDG aparente mantiene con gran aproximación su carácter de constante para cada medicamento en cada especie animal, aunque la cinética de una droga puede ser perturbada por sustancias endógenas.

Para los puritanos, cada célula es un compartimento, pero esto haría un número inmenso de ellos. En la práctica se consideran: el plasma, el grupo de tejidos bien perfundidos y el grupo de los pobre-

mente perfundidos. Es a menudo dificultoso demostrar una diferencia clara entre plasma y tejidos bien irrigados. Igualmente los tejidos de muy baja perfusión, pueden ser ignorados en farmacocinética (huesos, dientes, ligamentos, tendones, cartílago y pelo).

Es, pues, apropiado considerar dos compartimentos modelos: Central (plasma, células sanguíneas, pulmón, hígado, cerebro, bazo) y Periférico (tejido adiposo, musculo, piel)(152).

Es este, además, el modelo por el que se rigen la mayoría de los autores consultados (20, 30, 40, 120, 123, 131) ya que aunque nosotros podamos aceptar al pulmón como parte del compartimento central (hay que tener en cuenta que es el órgano mas irrigado del organismo)(Tabla XVI), vamos a considerar que existen diferencias significativas entre él y el plasma.

4.4.1 Método de extrapolación

Considera al organismo como un único compartimento, es decir, da por supuesto que el compuesto se distribuye de acuerdo con un modelo monocompartimental típico (Fig 29).

Dicho método requiere como dato fundamental la curva de nivel plasmático obtenido después de inyección intravenosa del medicamento y se basa en la aplicación de la ecuación:

$$Vd = \frac{Q}{C}$$

Se administra por vía intravenosa una dosis de un compuesto (x) y se construye una gráfica de nivel plasmático en papel semilogarítmico. Dicha recta se extrapola a tiempo cero (C_0) y se toma este valor. La dosis x se expresa en mg. y el nivel plasmático en mg/l. Si se considera como base del cálculo el momento que acaba de inyectarse el medicamento (tiempo cero), el valor de Q en la ecuación modelo equivale a la dosis x administrada, ya que todavía no ha comenzado a eliminarse. Por otra parte, la concentración plasmática (C), es en este caso el valor de la intersección, es decir, C_0 .

Entonces, la ecuación queda

$$Vd = \frac{x}{C_0} \quad (\text{litros})$$

por lo que sabiendo la dosis inyectada y el valor de la intersección de la curva de nivel plasmático en el eje de ordenadas, se obtiene el volumen de distribución (40, 104).

Para obtener nosotros dichos resultados, hemos colocado en el denominador la extrapolación de la línea que une los puntos de las concentraciones séricas de cada paciente en la primera y segunda hora, al tiempo cero y el numerador es la concentración de antibiótico administrada en mg. teniendo en cuenta que para Cefoxitina fue de 1000 mg., para Cefuroxima de 750 mg. y para Tobramicina de 100 mg., pues en estos dos últimos solo se consideró la última dosis, ya que ha quedado demostrada su falta de acumulación. (83)

No obstante, los valores del volumen de distribución hallados siguiendo este método resultaron ser altísimos, ver tablas V, VIII y XI, por lo que desestimamos sus resultados.

Cuando se tienen mas de dos puntos, es mas exacta la representación gráfica, haciendo que la recta pase por ellos o equidistante de la mayoría de ellos. Por lo tanto, el hecho de tener dos puntos no significa que la recta tenga que

pasar por ellos en todas las ocasiones, sino que si hubieramos obtenido más muestras, cosa no viable éticamente ya que las extracciones se han realizado en pacientes y no en voluntarios retribuidos, seguramente no siempre hubieran pasado por los puntos obtenidos como buenos.

Así, supongamos que en un enfermo nuestro, cuyas concentraciones séricas en las dos primeras horas hubieran sido 18'3 y 17'3 $\mu\text{g/ml}$ el resultado en T_0 es de 17 $\mu\text{g/ml}$ al extrapolar la recta que pasa por ellos. Imaginemos que seguimos extrayendo sangre cada hora, en cuatro ocasiones más y que los resultados hubieran sido 9'6, 8'4, 7'3, y 6'1 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. Representamos la línea de máxima aproximación de todos ellos y vemos que esta ya no pasa por los dos puntos de las dos primeras horas sino que equidista de ellas, dando una concentración en T_0 de 15 $\mu\text{g/ml}$ (Fig. 32).

Como se comprenderá, esta variación repetida en 11 ocasiones para cada antibiótico, puede dar un volumen de distribución muy erróneo.

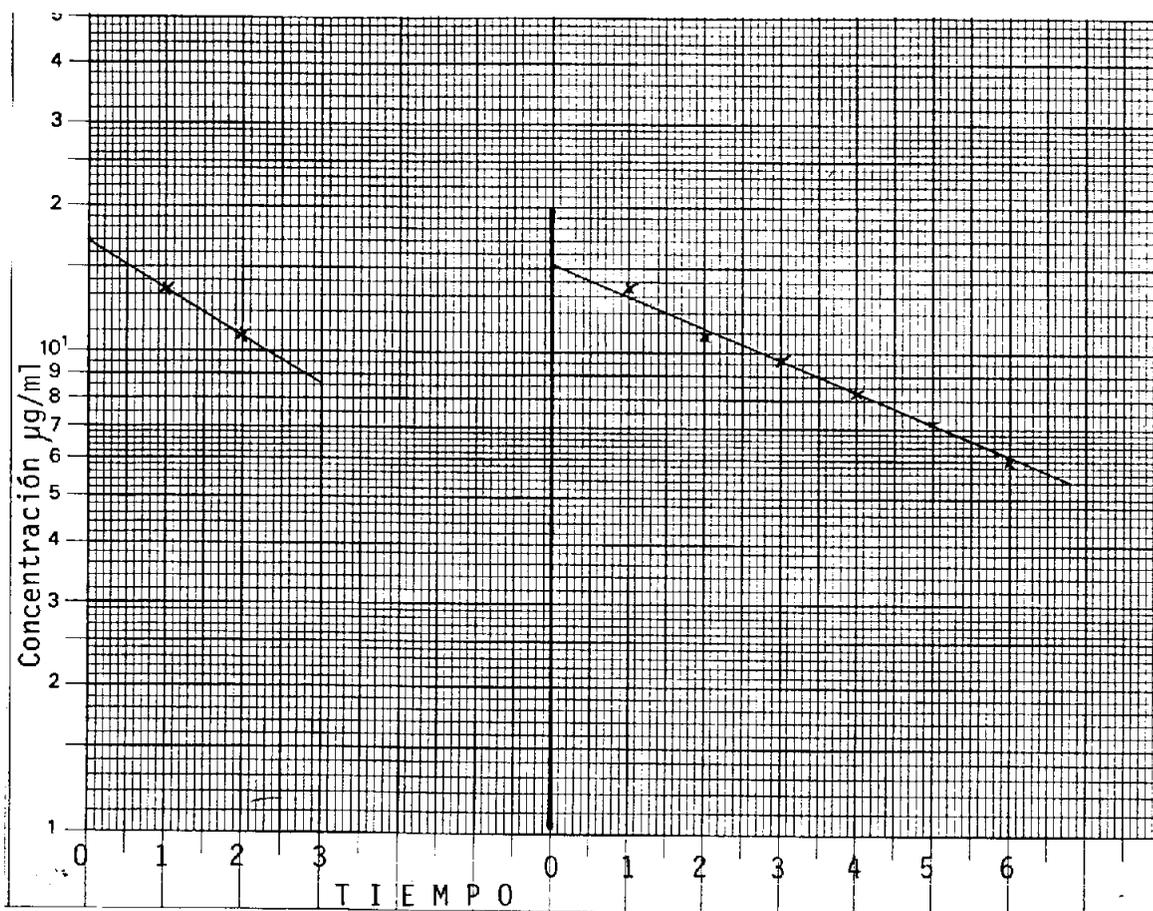


FIGURA 32

Representación del posible error en la extrapolación, usado como ejemplo, al existir más datos.

4.4.2 Método exponencial

Los procesos farmacocinéticos consecutivos a la inyección intravenosa de un medicamento, se consideran plenamente representativos de los procesos de eliminación, puesto que no existe absorción (141), es decir, son procesos que siguen una secuencia constante, produciéndose la desaparición de acuerdo con una cinética de primer orden, perfectamente expresable mediante ecuaciones matemáticas de una forma exponencial.

Supongamos que la curva de nivel plasmático de un medicamento ha alcanzado el punto C. La absorción ha cesado, en este caso la administración y solo cuentan los procesos de eliminación. La velocidad de desaparición del medicamento en el plasma vendrá definida por la ecuación característica de los procesos de primer orden:

$$-\frac{dC}{dt} = k.C.$$

Siendo dC/dt la disminución de la concentración del medicamento en el plasma por unidad de tiempo, es decir la velocidad de eliminación; k es la constante de eliminación del medicamento y C la concentración de medicamento

en el plasma medida en un instante t . El signo de la ecuación es negativo porque se trata de un proceso de desaparición que presupone la "pérdida" de medicamento en el compartimento plasmático.

Resumiendo, a partir del punto C de las curvas de nivel plasmático, la cantidad de medicamento que se elimina depende de la cantidad remanente en el plasma. Esta proporcionalidad directa es típica de todos los procesos de primer orden.

La ecuación anterior, define la concentración de medicamento que existe en el plasma en un momento dado t , es decir:

$$C = \frac{dC/dt}{k}$$

La concentración existente en plasma a lo largo de todo el proceso de eliminación, vendrá definida por el conjunto de todas las concentraciones desde el principio al fin del proceso, es decir, por la integración de la expresión anterior que nos da la ecuación siguiente:

$$C = C_0 \cdot e^{-kt}$$

que no es otra que la ecuación de la curva representativa del proceso de eliminación desde

el punto C hasta el fin. Se trata de términos gráficos cinéticos de una curva exponencial.

En dicha ecuación C es la concentración en el tiempo t, lo que es el punto inicial hipotético y e^{-k} es el valor matemático de la pendiente de la curva representativa (104).

Los resultados del volumen de distribución general relativo se ajustan mucho a los datos por otros autores al exponer el Material y ello es normal que así sea ya que se utiliza una fórmula matemática, con la exactitud que ella representa, para cada valor obtenido en las diferentes concentraciones séricas, en donde el error en la representación no existe.

4.4.3 Método de regresión lineal

Se encuentra basado en la fórmula matemática:

$$y = a + bx$$

donde x es el tiempo e y es el logaritmo decimal del volumen general de distribución. a y b se hallan por medio de las fórmulas usuales en regresión lineal (164).

Como la representación se realiza en papel semilogarítmico (papel donde ya están representados en ordenadas dichos logaritmos), se puede representar y , en ellas, directamente.

Cálculo propiamente dicho

La curva será representada pasando por el punto de (\bar{x}, \bar{y}) (y en realidad es el antilogaritmo de la media de los logaritmos) y con la pendiente de b .

Tomando como referencia las medias de x e y y proyectando hasta que se corten, sale un punto por donde pasará la recta.

La pendiente se basa en $y = a + bx$

Se le puede dar cualquier valor a x . Sea $x = 1$; se sustituye en la fórmula y se obtiene:

$$y = a + b.$$

Como el resultado que nos da es un valor logarítmico, hay que convertirlo en un valor

normal calculando el antilogaritmo decimal (10^y) y así poderlo representar en ordenadas.

Se proyectan ambos valores de x e y, y en el punto donde se encuentran ambas proyecciones tenemos el otro dato, por donde pasará la recta antes citada y que se extrapola a ordenadas (T_0). Al valor que obtengamos le aplicamos la fórmula general $Vd = Q/C$ y el resultado será dado en litros, al igual que lo expresado al referirnos al método de extrapolación.

Discusión

Estadísticamente, se considera que la regresión es válida cuando el coeficiente de determinación R^2 (el cuadrado del coeficiente de correlación) es mayor o igual a 0'75.

En nuestras tres observaciones:

Cefoxitina $R^2 = 0'4673$

Cefuroxima $R^2 = 0'2011$

Tobramicina $R^2 = 0'1933$

lo que significa que la regresión no es aceptable o lo que es lo mismo, que la recta no es representativa.

Las causas de esta inexactitud se deben:

- En primer lugar, a la escasez de muestras obtenidas. Al igual que se exponía al dis-

cutir el método de extrapolación, dos tomas son insuficientes para este tipo de representación, por lo que sería necesario tener mas muestras.

--No significa que estos datos sean los que mas se ajusten a este tipo de recta, ya que esta puede tener otra forma muy distinta y ajustarse mas a los valores dados. Pero con estos datos tan escasos, tampoco podemos saber qué tipo de recta convendría para que esta representación se acerque mas a la realidad.

No obstante, se expone aquí esta forma de hallar el volumen de distribución general, porque pensamos que es una forma muy eficaz de calcularlo cuando sea posible una obtención mayor de muestras, sobre todo en experimentación animal.

Discusión de los resultados obtenidos del VDG

CEFOXITINA

Tal como se indica en las Tablas V y XV, son tres los métodos que hemos utilizado para el cálculo del volumen de distribución general.

Para este antibiotico hemos obtenido valores mas altos que los revisados por nosotros. Así, SOONEVILLE y cols (131) publican un VDG tras la administración por vía intravenosa de 1 gr, de $6'8 \pm 0'4$ litros. Para SCHOGIE y cols. (122), BRUMFITT y cols. (22) y GOODWIN y cols. (54) tras la misma dosis y vía es de $10'8-6'3$ litros (8 litros) y para FILLASTRE y cols (41) es de $7'7$ litros. No obstante, llama la atención cómo ningun autor de los revisados explica la forma de conseguirlo y de estos últimos sorprende cómo pueden dar un valor de distribución tan bajo obteniendo niveles séricos bastante aproximados a los nuestros.

Igualmente SCHROGIE y cols.(122) reconocen una tendencia a la unión a proteínas séricas del 73% y SOONEVILLE y cols. (131) del 68%, por lo que nos extraña que obtengan valores séricos tan bajos, cuando lo normal es que quedara en gran parte retenido y aun así, no comprendemos cómo con esos valores séricos se puede obtener un VDG tan pequeño.

Por el método de extrapolación nos da, como in-

dica la Tabla XV, una cifra de $16'91 \pm 1'89$, valores mas altos que los revisados, aunque hay que tener en cuenta que son muy pocos los puntos de referencia y por lo tanto su inexactitud entra dentro de lo posible.

Cuando usamos el método exponencial, el resultado es de $12'39 \pm 0'91$, cifra que aunque se acerca mas a los valores publicados sigue siendo mayor, ya que los valores séricos que hemos obtenido, son mas elevados que los de los autores citados.

Por ultimo, al usar el método de regresión lineal vemos que la cifra, $16'95$ litros, es practicamente la misma que la media obtenida por extrapolación, lo que indica que no es un buen método cuando se parte de dos unicas extracciones.

Teniendo en cuenta los valores obtenidos por el método exponencial, ya que son los que mas se acercan a los reales al no tener la inexactitud de la representación, podemos afirmar que Cefoxitina tiene una buena distribución en el agua extracelular accesible (plasma y fluido intersticial) introduciéndose menos cantidad en el agua intracelular.

Sin embargo, es necesario destacar que al tener una gran afinidad de unión con las proteínas séricas es normal que su distribución no sea muy elevada.



CEFUROXIMA

Como puede verse en las Tablas IX y XV, los valores que hemos obtenido con este antibiotico por el método de extrapolación son de $32'08 \pm 3'16$ l., por el exponencial $18'05 \pm 1'45$ l. y por el método de la regresión lineal de 28'85 litros.

Para FOORD (43) el VDG es de 9'3-12'8 l. y para DAIKOS y cols. (33) 15'4 l. ambos tras la administración de 750 mg por vía intravenosa. O'CALLAGHAN (90) publica un VDG de 14'5-16'1 l. tras la administración intravenosa de 500 mg y 18'8-20 l. tras la de 1 gr. Ninguno de ellos explica cual es el método con que consiguen dichas cifras. SIMON y MALERCZYCK (129) exponen un VDG por extrapolación de 8 litros trabajando en ratas y BROGARD y cols. (21) obtienen un valor de 15'1 l. por el método exponencial.

Conviene recalcar que tanto BROGARD y cols. (21) como GOMEZ-LUS y cols. (52) demuestran no haber acumulación tras dosis repetidas, por lo que solo se toma una dosis para ocupar el numerador del quebrado al aplicar el método de extrapolación, dándonos una cifra media de $32'08 \pm 3'16$ l., resultado muy alto aunque ya hemos explicado sus razones.

Los valores que mas se aproximan a los revisados se obtienen por el metodo exponencial, dándonos una media de $18'05 \pm 1'45$ l.

Las cifras obtenidas por el método de la regresión lineal, son también muy altas, 28'85 l. por lo que se repite aquí la anterior explicación de su inexactitud.

Fijandonos igualmente en los valores obtenidos por el método exponencial vemos que Cefuroxima tiene un VDG más alto que Cefoxitina, lo que indica que su distribución lo hace por igual en agua plasmática intersticial e intracelular y si hacemos caso a los otros dos métodos vemos que sus resultados superan los revisados.

Conviene recordar que para fines de distribución se considera solamente el agua accesible, puesto que los medicamentos no suelen penetrar en los compartimentos de agua transcelular e innaccesible.

TOBRAMICINA:

Siguiendo las Tablas XII y XV, los resultados obtenidos con este antibiótico referentes a su volumen de distribución general, son por el método de extrapolación $15,04 \pm 4,23$ l. por el exponencial $13,38 \pm 2,11$ l. y por el método de regresión lineal $6,35$ l.

GEDDES y cols. (47), publican tras la administración de 50 mg de Tobramicina, un VDG de $10-15,84$ l. Para BROGARD y cols. (20) la media obtenida en pacientes tratados, es de $7,3$ l. y para SCHENTAG y cols. (120) de $12,6$ l.

Según CHISHOLM y cols. (31) y BLACK y GRIFFITH (13), no existe acumulación con dosis repetidas, por lo que hemos utilizado solo una de ellas para el cálculo del VDG

Al tener en cuenta el valor obtenido por el método exponencial, Tobramicina, al igual que Cefoxitina, demuestra tener una buena distribución en líquido extracelular, introduciéndose en menor cantidad en líquido intracelular.

En realidad los resultados obtenidos con los tres métodos empleados, puede verse que se aproximan mucho a los publicados.

4.5 RESULTADOS DE LA CONCENTRACION EN TEJIDOS:

Si entre los trabajos revisados son escasos aquellos que tratan las propiedades farmacocinéticas de algún antibiótico, en relación con los tejidos en general, es realmente difícil encontrar alguno que las estudie específicamente en tejido pulmonar y especialmente en humanos; no se puede considerar como tal los que se refieren a estudios de esputos o secreciones bronquiales.

4.5.1 Valores puros:

Como ya se ha explicado, hemos llamado así al contenido de antibiótico que nos ha dado el sobrenadante de tejidos obtenidos directamente de la recta patrón, sin deducir de él el contenido sanguíneo del mismo y que deducimos por la hemoglobina que pudiera contener.

La mayoría de los trabajos que tratan de conocer la concentración de dichos antibióticos en tejido pulmonar, explican en el Método cómo intentan que no exista contenido sanguíneo en el homogeneizado tisular, no habiendo, en nuestra opinión una forma convincente de eliminarlo.

Por lo tanto pensamos que las cifras que se

exponen en la mayoría de las publicaciones revisadas, no se corresponden totalmente con la realidad y nosotros las introducimos dentro del grupo que denominamos "valores puros".

NIELSEN y RASMUSSEN (85), filtran el homogeneizado de pulmón de cerdos tratados con Trimetropin y Sulfametoxazol, admitiendo niveles más altos en tejidos que en plasma del primero de ellos; no así del segundo medicamento. No estamos de acuerdo con su forma de preparar el sobrenadante pues por dicho filtro también puede pasar sangre del tejido.

Por una parte BLANCHARD y cols. (14) y por otra FABRE y cols. (39) estudian el comportamiento de Cefalotina y Cefalexima respectivamente en tejido pulmonar de ratas, secando dicho tejido con gasa esteril repetidas veces el primer autor y despreciando el valor de la hemoglobina tisular el segundo, por afirmar que no se corresponde con más del 1'5% de su peso. BLANCHARD y cols. (14) encuentran la misma concentración en tejido pulmonar que en suero. No podemos tampoco aceptar ninguno de estos dos métodos ya que con la gasa no se elimina la totalidad de la sangre y la cantidad de hemoglobina que hay en tejido es suficientemente impor

tante como para no despreciarla.

TSUCHIYA y cols. (148) no explican el Metodo pero encuentran niveles de Sulfocilina y Carbenicilina más bajos en tejidos pulmonar de ratones que en suero.

Para MILNER y cols. (79), midiendo los niveles de antibiótico por radioinmunoensayo en tejido pulmonar de ratas recién nacidas y adultas tras inyectar Gentamicina, en dicho tejido es en el único donde coinciden las cifras en los dos tipos de ratas, no siendo así en los restantes tejidos. Tampoco explica el Metodo utilizado.

TORIYAMA y cols. (147) lavan el tejido tres veces antes de procesarlos, en suero fisiológico y estudian la concentración y vida del Neocarínostatin en tejido pulmonar. Tampoco pensamos que su método sea aceptable, porque puede quedar parte de la hemoglobina tisular y enmascarar las cifras reales.

Para extraer la sangre del tejido pulmonar biopsiado de 15 pacientes intervenidos, KISS y cols. (67) lo hacen con papel secante. Dicen encontrar en pulmón una concentración de Cefradina que correspondería al 40% del existente en suero. Creemos se trata de valores altos,

aunque dicho antibiótico tenga una baja tendencia a la unión a proteínas séricas (15%). Una de las razones puede ser que quede un remanso sanguíneo en tejido, pues no creemos se elimine totalmente con papel secante.

GARTMANN (46) estudia la concentración en tejido pulmonar de Doxiciclina, en 44 pacientes intervenidos de pulmón, encontrando concentraciones en este más altas que en suero. El tejido lo seca con papel de filtro, con lo que tampoco podemos estar muy de acuerdo sobre la autenticidad de las cifras publicadas.

CRAIG y cols. (29) e INTOCCIA y cols. (59), estudian en tejido pulmonar de conejos y ratas las concentraciones obtenidas de Polimixina B y una Cefalosporina respectivamente, obteniendo niveles aceptables con respecto al resto de los órganos. No explican el Método.

Para TOMIKI y cols. (146), los niveles de Penicilina en tejido pulmonar de 31 pacientes toracotomizados, fueron mayores en enfermedades infecciosas o inflamatorias que en enfermedades cancerosas. Como el trabajo está publicado en japonés, no podemos exponer el Método. Nosotros por otra parte, no hemos podido establecer esta clara diferenciación.

Al inyectar Bleomicina, OHNUMA y cols. (92) encuentran una baja actividad en tejido pulmonar y PITILLO y cols. (103) consiguen las más altas concentraciones de Estreptonegrín, en dicho tejido. Ambos lavan repetidas veces las muestras, por lo que pensamos que los valores resultantes no pueden ser del todo reales.

Con KAPLAN y cols. (64) coincidimos en parte de su Metodo. La homogenización y dilución de tejidos lo hemos realizado de acuerdo con lo expuesto por ellos, aunque en absoluto coincidimos con su opinión de que el contenido de la sangre en tejido pulmonar es tan pequeño que el antibiótico que contiene es poco significativo.

CRAIG y KUNIN (30) encuentran niveles de Sulfametoxazol menores en tejido pulmonar de monos rhesus que en suero por medición espectrofluorométrica. No estamos de acuerdo con el tratamiento que da a los tejidos de lavarlos y secarlos con esponja pues puede quedar algún pequeño nivel sanguíneo.

PETERSON (98), por último, homogeniza el tejido pulmonar de conejos con un molinillo y lo lava con suero salino, repetidas veces, hasta que el agua sale clara. Encuentra por ultra

centrifugación una muy aceptable unión de Penicilina G marcada con C_{14} al homogenizado tisular. Tampoco aceptamos la forma de tratar el tejido.

Resumiendo, todos estos resultados los clasificamos como valores puros ya que pensamos que en ninguno de ellos se elimina totalmente la hemoglobina que contiene el tejido.

Podemos ver en las Tablas VI, IX y XII las cifras recogidas por nosotros llamadas puras, expresandose en la Tabla XIV sus valores medios. Para Cefoxitina $16'52^{\pm} 1'70$ y $12'42^{\pm} 0'57$ $\mu\text{g/g}$ en la primera y segunda hora; para Cefuroxima $19'76^{\pm} 2'12$ y $15'81^{\pm} 2'19$ $\mu\text{g/g}$ en las mismas horas no obteniendo valores para Tobramicina.

Podemos, pues, exponer las siguientes conclusiones:

- Tanto en Cefoxitina como en Cefuroxima los valores puros recogidos en la primera hora han sido superiores a los de la segunda. Fenomeno normal ya que mientras se instaura la distribución se establece la eliminación, siendo esta ya significativa a la segunda hora.
- Los valores de Cefoxitina, son más bajos que los de Cefuroxima, lo que indica que

esta última ha tenido una mayor penetrabilidad en tejido pulmonar (conclusión que ya habíamos señalado al estudiar el VDG.

-No hemos podido comprobar la concentración tisular, cuando se administró Tobramicina por vía intravenosa, ya que el método microbiológico no parece ser suficientemente sensible en la determinación de los bajos niveles tisulares de este aminoglucósido. Aunque se repitió el método en tres ocasiones, no conseguimos niveles tisulares.

4.5.2 Valores corregidos:

Como hemos visto al exponer en la Discusión los trabajos revisados, sobre los niveles de antibiótico obtenido en tejido pulmonar, son muchos los métodos que se intentan para eliminar toda posible falsificación en las cifras obtenidas.

De todos ellos coincidimos, en parte, con el método expuesto por LOWRY y HASTINGS (74) (al que le incluimos alguna modificación ya que es un método enormemente complicado) para eliminar la hemoglobina que contiene el tejido, obteniéndose así valores más reales, a los que hemos llamado "valores corregidos".

Para ello tenemos en cuenta las cifras de la hemoglobina del paciente, la hemoglobina que contiene cada muestra del tejido y la concentración de antibiótico en suero. Hacíamos una simple regla de tres (expuesta en el Método) y el resultado lo restábamos a la concentración antibiótica obtenida del sobrenadante del tejido (valor puro) dándonos el valor corregido de la concentración antibiótica tisular una vez deducida la parte de antibiótico que corresponde al suero que contiene el homogeneizado.

dichos valores corregidos están expresados en las Tablas VI, IX y XII y los valores medios en la XIV que para Cefoxitina son de $12'6 \pm 1'07$ $\mu\text{g/g}$ en la primera hora y $10'06 \pm 0'43$ $\mu\text{g/g}$ en la segunda. Para Cefuroxima son $16'97 \pm 1'99$ $\mu\text{g/g}$ en la primera hora y $14'44 \pm 1'60$ $\mu\text{g/g}$ en la segunda hora. Para Tobramicina, como es natural, no se pudieron calcular los valores corregidos, al no poderse calcular tampoco los valores puros.

Como puede verse, son cifras muy diferentes a las que acabamos de ver cuando hemos expuesto los valores puros. Es por lo que pensamos se debe seguir este método para eliminar la hemoglobina, ya que sin esta operación los datos que se puedan expresar no son reales.

Después de conocer los resultados de la Tabla XIV se puede observar que se cumplen las mismas conclusiones que las presentadas en el apartado anterior, al hablar de los valores puros.

4.6 RESULTADOS DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCION GENERAL HISTOESPECIFICO (VDRH) (DISCUSION):

Es este parametro poco usado en los trabajos revisados de farmacodinamia pero que, en nuestra opinión, tiene un gran valor, ya que indica el volumen de distribución de un compuesto específicamente en el tejido elegido. Es, en realidad, el único método por el cual relacionamos la cantidad de antibiótico administrado con la cantidad de este absorbida por el tejido elegido, en este caso el tejido pulmonar.

Como ya se indicó en el Método, para el cálculo del VDRH, hemos utilizado la siguiente fórmula (17):

$$\text{VDRH} = \frac{\text{Niveles tisulares } (\mu\text{g/g})}{\text{Niveles séricos } (\mu\text{g/ml})} = 1$$

tomando las concentraciones séricas en las primeras y segundas horas y los valores puros y corregidos de las concentraciones tisulares.

El resultado igual a la unidad, indica que la distribución del antibiótico es uniforme entre tejidos totales y suero (en este caso entre tejido pulmonar y suero). El resultado superior a uno indicará que la concentración es mayor en los tejidos y el inferior a uno que el antibiótico alcanza ma-

de Cefuroxima, en casi todas las ocasiones supera a la unidad (Tabla X) y solo escasos valores corregidos no la alcanzan. Al no conseguir valores ni puros ni corregidos tisulares con Tobramicina, el numerador del quebrado del calculo del VDRH en la mayoría de las ocasiones es cero, por lo que no podemos tampoco obtener datos con este antibiótico (Tabla XIII). Los valores medios se encuentran representados en la Tabla XV; pudiendose ver que en el caso de Cefoxitina no se llega a la unidad ($0'44 \pm 0'04$ y $0'56 \pm 0'04$ los valores puros en las primera y segunda horas y $0'34 \pm 0'03$ y $0'46 \pm 0'04$ los corregidos en las mismas horas), sobrepasandola los valores medios de Cefuroxima ($1'22 \pm 0'08$ y $1'4 \pm 0'13$ los valores puros de las primera y segunda horas y $1'06 \pm 0'09$ y $1'26 \pm 0'13$ los valores corregidos en las mismas horas) y no obteniendo valores con Tobramicina).

Comparando las cifras del VDG y VDRH de Cefoxitina y Cefuroxima, vemos que las concentraciones tisulares con esta última son mayores que las obtenidas con aquellas, lo que explica una mayor difusión de Cefuroxima a través de las membranas celulares del teji-

yor concentración en suero que en el resto del organismo. (82).

Como exponíamos al comenzar este apartado, es, inexplicablemente, un parámetro poco utilizado en farmacodinamia y de los trabajos publicados revisados, solo es citado, con relación al tejido pulmonar por TIMMES y cols. (145) que tras inyectar Metaciclina a 15 pacientes operados de pulmón, dedujo que el VDRH se reducía con las dosis repetidas, ya que se duplicaban las concentraciones séricas, manteniéndose los niveles. No obstante, tampoco estamos de acuerdo con la forma de obtener el homogeneizado tisular pues, lo hace con mortero y nos parece de difícil ejecución y por BRODIE (17) que trabajando en perros, obtiene un VDRH de antipirina con relación al tejido pulmonar de 0'91, lo que indica estar en mayor concentración en suero.

4.6.1 Basados en los resultados de las dos primeras horas:

Hemos aplicado esta fórmula tanto a los valores puros como los corregidos a las muestras de primera y segunda hora.

De esta forma podemos ver que en el caso de Cefoxitina, el VDRH en ninguna ocasión llega a la unidad (Tabla VII), ni con los valores puros, ni con los corregidos; en el caso

do pulmonar. A esto hay que añadir la mayor afinidad de Cefoxitina por las proteínas séricas, por lo que es normal que su distribución sea menor y por consiguiente sus niveles séricos son más altos. (Fig. 33)

No obstante, repetimos, el VDRH es de gran valor, ya que relaciona el antibiótico en suero con el tejido que queremos estudiar, no importando la dosis en que se encuentre concentrado en otros órganos y tejidos.

4.6.2 Por extrapolación a T_0 :

Sería otra manera de interpretar los valores para el calculo del VDRH. Consistente en representar en papel semilogarítmico (119), al igual que con el método de extrapolación y para hallar el VDG, los puntos representativos del antibiótico en las primera y segunda horas, poniendo estas en abscisas y aquellas, en ug/ml, en ordenadas. Pasaría por ellos una recta que al extrapolarla a T_0 daría un valor que sería el numerador del quebrado que usamos para el calculo del VDRH (17). De esta forma podemos comprender que dará un solo valor general para los valores puros y otro para los valores corregidos, no como por el método anteriormente expuesto que nos da, dos

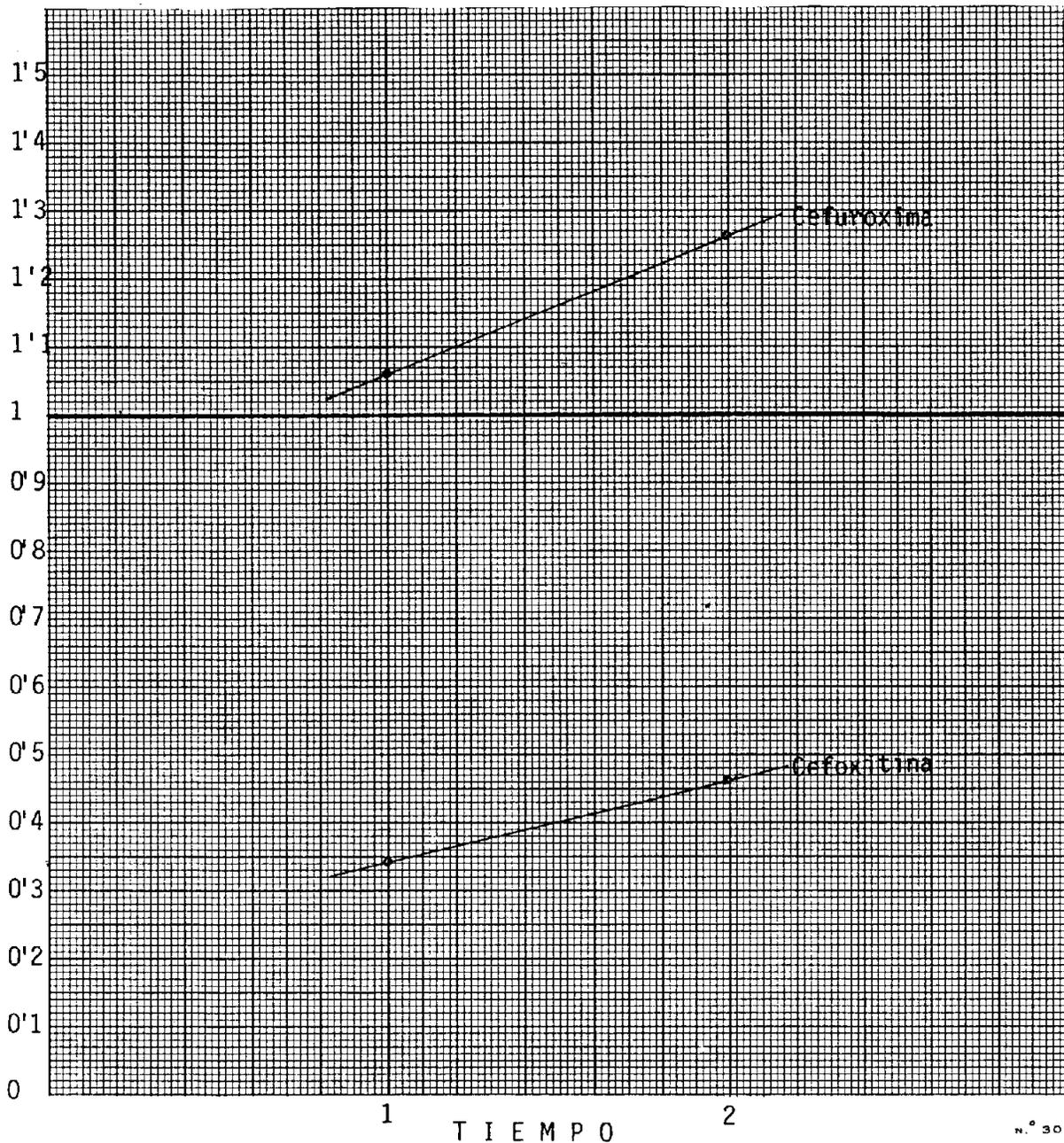


FIGURA 33

Representación gráfica del VDRH más alto para Cefuroxime en comparación con Cefoxitina demostrando las mayores concentraciones tisulares de aquella.

para cada hora. La fórmula general sería (82):
Índice de distribución=

$$= \frac{\text{Niveles } T_0 \text{ ug/ml tejido}}{\text{Niveles } T_0 \text{ ug/ml suero}}$$

Así, en el caso del enfermo referido con el número 2, al que se le administró 1 gr. de Cefoxitina por vía intravenosa, presenta una concentración tisular para valores puros de 25'9 µg/ml en la primera hora y 14'7 µg/ml en la segunda hora. Extrapolados dan como resultado 46 µg/ml. En cuanto a los valores corregidos se corresponde con 16'71 µg/ml en la primera hora y 9'45 µg/ml en la segunda. Extrapolados a T_0 dan un resultado de 29 µg/ml. Al mismo tiempo, al extrapolar a T_0 los niveles séricos en las primera y segunda horas (48'2 µg/ml y 25'4 µg/ml respectivamente), da un resultado de 94 µg/ml, que es el mismo para los dos. Luego ya podemos hallarlo:

a) Valores puros $VDRH = \frac{46}{94} = 0'49$

b) Valores corregidos $VDRH = \frac{29}{94} = 0'31$

Repitiendo estos mismos pasos para todos los enfermos estudiados, resultan unos valores medios del VDRH de $0'41 \pm 0'04$ con los valores puros y $0'28 \pm 0'03$ con los corregidos

en el caso de la Cefoxitina y $1'21 \pm 0'08$ y $1'07 \pm 0'09$ con los puros y corregidos respectivamente de Cefuroxima. Como es natural, tampoco se pudo realizar con Tobramicina. Como podemos ver, nos da unos resultados muy parecidos a los expresados por el anterior método.

No obstante, no podemos estar muy de acuerdo con esta forma de hallar el VDRH y por eso no se han incluido en el Metodo, porque en esta tiempo el antibiótico todavía no ha llegado a distribuirse totalmente en el compartimento periférico, sino que tiene que transcurrir más tiempo para que exista un equilibrio entre ambos compartimentos (central y periférico). Esta extrapolación se puede hacer para hallar el VDG, que se hace a partir de los niveles séricos que se nivelan más pronto, porque se ha administrado directamente. Pero cuando tiene que ocurrir un fenómeno de distribución tisular, es necesario que el tiempo transcurrido sea más amplio. Así, en los pacientes referidos con los números 1 y 8 de Cefoxitina, (Fig. 34), como tienen niveles más bajos en la primera hora que en la segunda al tratar con los valores corregidos, ($9'81$ y $10'17$ $\mu\text{g/g}$; $9'28$ y $9'87$ $\mu\text{g/g}$) al extrapolar

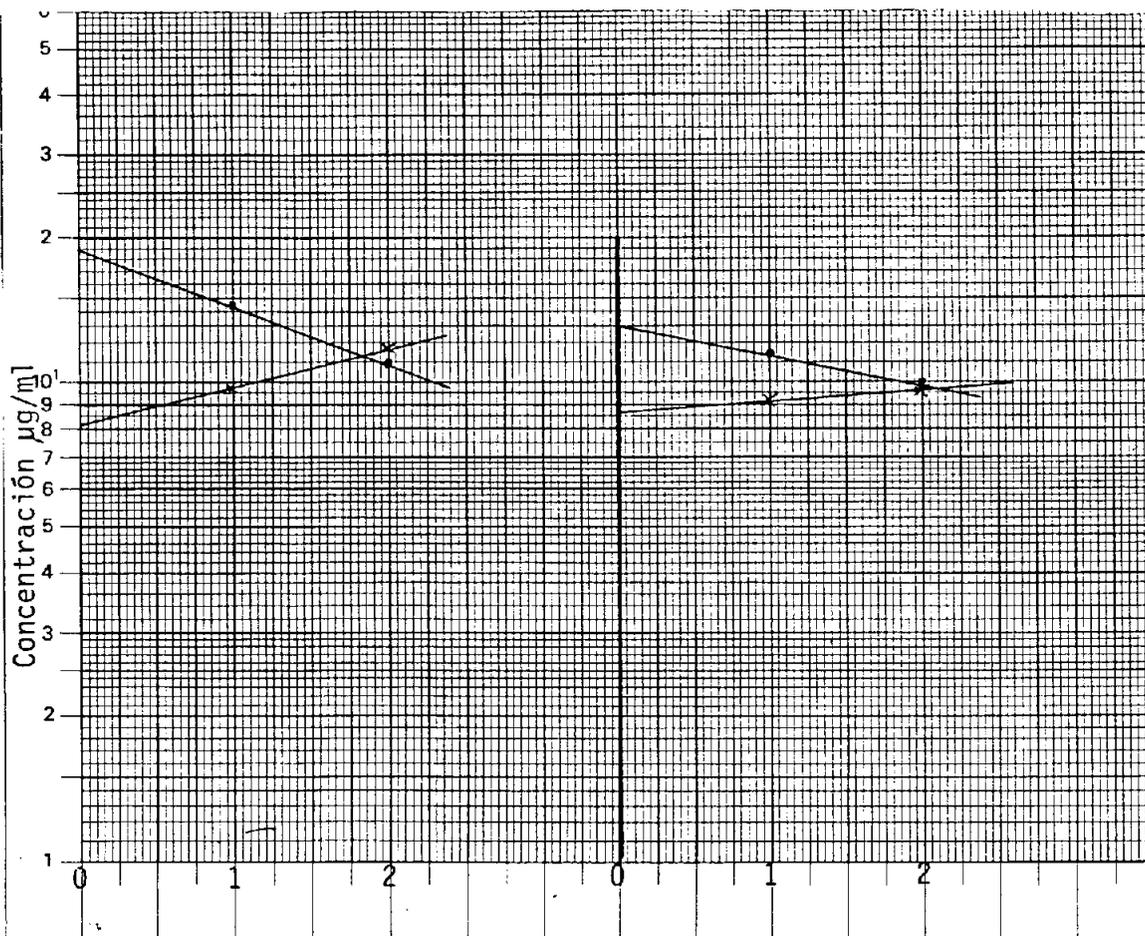


FIGURA 34

Ejemplos de los pacientes numerados con los números 2 (izquierda) y 8 (derecha), para demostrar la inexactitud de la extrapolación a T_0 , para el calculo del VDRH.

a T_0 aún resulta más baja la cifra (8'20 y 8'75 ug/ml respectivamente) ya que la recta que se extrapola está en declive.

Por otra parte se repite en este apartado la inexactitud del método de extrapolación, ya indicada al hablar del mismo método en el cálculo del VDG, cuando existen tan pocos datos, pues según vimos puede que la recta no tenga que pasar forzosamente por esos dos puntos si hubiera un número mayor de muestras.

V.- C O N C L U S I O N E S

1.- Por comprobaciones estadísticas hemos podido deducir que las muestras son representativas de la población (aleatorias), que son normales, que son independientes, que son homogéneas, que las medias son desiguales y hemos construido los intervalos de confianza con un nivel de significación del 5%.

2.- Tras la administración de una única dosis de 1 gr. de Cefoxitina intravenosa en el momento de la intervención, los niveles en suero alcanzados a la primera hora oscilaron de 25'7 a 54'9 $\mu\text{g/ml}$, con una media de $38'5 \pm 1'89 \mu\text{g/ml}$. En la segunda hora, los valores oscilaron de 14'4 a 42'4 $\mu\text{g/ml}$ en una media de $23'7 \pm 2'56$.

3.- Tras administrar 750 mg. cada 6 horas por vía intravenosa antes de la intervención, los niveles séricos alcanzados por Cefuroxima son menores que con Cefoxitina. Así, a la primera hora oscilan de 13'3 a 39'5 $\mu\text{g/ml}$ obteniéndose una media de $18'73 \pm 2'18 \mu\text{g/ml}$ y a la segunda hora varían de 8'6 a 34'53 $\mu\text{g/ml}$, con unos valores medios de $13'90 \pm 2'19 \mu\text{g/ml}$.

4.- De Tobramicina, se administró 100 mg cada 8 horas por vía intravenosa antes de intervenir los 11 pa-

cientes, obteniéndose una concentración sérica de 2'8 a 11'4 $\mu\text{g/ml}$ en la primera hora con una media de $6'30 \pm 0'80$ y de 0 a 6 $\mu\text{g/ml}$ con una media de $3'36 \pm 0'63$ $\mu\text{g/ml}$ en la segunda. Cuando se administró la misma dosis por vía intramuscular, los resultados no fueron valorables no pudiéndose demostrar ningún parametro por lo que este grupo de 11 pacientes fue eliminado.

5.- Los valores del VDG para Cefoxitina y según los tres métodos aplicados para su obtención, son los siguientes: Por el método de extrapolación oscilaron desde 9'7 a 29'4 l. obteniéndose una media de $16'91 \pm 1'89$ l. Cuando el método empleado fue el exponencial, variaron desde 7'18 hasta 16'60 l., con una media de $12'39 \pm 0'9$ l. Extrapolando la línea de regresión de las concentraciones séricas obtenidas en las primera y segunda horas, el VDG da un valor de 16'95 l.

6.- Los valores para Cefuroxima del VDG aplicando los tres métodos vistos son: Por extrapolación oscilaron de 17'05 a 51'37 l. con unos valores medios de $32'08 \pm 3'16$ l. Por el exponencial variaron desde 6'93 a 24'03 l. con una media de $18'05 \pm 1'45$ l. Por el de regresión lineal el VDG fue de 28'85 l.

7.- Para Tobramicina, el VDG por el método de extrapolación osciló de 1'63 a 43'47 l. con una media de $15'04 \pm 4'23$ l. Por el exponencial, osciló desde

4'44 hasta 24'09 l. con un valor medio de 13'30± 2'11 l. por el de regresión lineal, el VDG fue de 6'35 l.

8.- De los tres métodos vistos para el calculo del VDG, nos parece el más racional el exponencial, basado en la aplicación de la ecuación $C = C_0 \cdot e^{-kt}$ para cada valor obtenido en las diferentes concentraciones séricas y donde el error en la representación no existe.

9.- Podemos afirmar que Cefoxitina tiene una buena distribución en el agua extracelular accesible (plasma y fluido interticial) introduciendose menor canti--dad en el agua intracelular. Sin embargo, es necesario destacar que al tener una gran afinidad de unión con las proteínas séricas, es normal que su distribución no sea muy elevada.

10.- Cefuroxima tiene un VDG más alto que Cefoxi--tina, lo que indica que su distribución lo hace por igual en agua plasmática intersticial e intracelular. Tobramicina, al igual que Cefoxitina, demuestra tener una buena distribución en líquido extracelular intro--duciendose en menor cantidad en el intracelular.

11.- Creemos sumamente importante la determina--ción del contenido de hemoglobina en tejido pulmonar (el más irrigado) para realizar posteriormente la co--rrección de la concentración tisular en función de di

cho contenido. Consideramos la existencia de dos tipos de valores diferentes dentro del calculo de la concentración antibiótica tisular: Valores puros y valores corregidos en función de la eliminación de la hemoglobina que contiene el tejido.

12.- La concentración alcanzada por Cefoxitina en tejido pulmonar fue de $16'5 \pm 1'70$ ug/g y cuando deducimos la parte de antibiótico correspondiente a la fracción de sangre en tejido (valor corregido) el valor medio fue de $12'6 \pm 1'07$ ug/g a la primera hora. A la segunda fue de $12'42 \pm 0'51$ ug/g y $10'06 \pm 0'43$ ug/g respectivamente.

13.- Para Cefuroxima estos valores fueron de $19'76 \pm 2'12$ al referirnos a los valores puros y de $16'97 \pm 1'99$ al hacerlo con los corregidos, en la primera hora. En la segunda $15'81 \pm 1'74$ y $14'11 \pm 1'60$ ug/g respectivamente. Con Tobramicina, no se obtuvieron valores tisulares puros, por lo que tampoco se consiguieron corregidos.

14.- Los valores de los VDRH o proporción existente entre los niveles tisulares y séricos (parámetro poco utilizado) para Cefoxitina en la primera hora fueron de $0'44 \pm 0'04$ para los valores puros y $0'34 \pm 0'03$ para los corregidos. A la segunda hora $0'56 \pm 0'04$ y $0'46 \pm 0'04$ respectivamente. Para Cefuroxima de $1'22 \pm$

0'08 y de $1'65 \pm 0'09$ en la primera hora y de $1'4 \pm 0'13$ y $1'26 \pm 0'13$ en la segunda respectivamente. Al no poder determinar la concentración tisular de Tobramicina, no se pudo obtener su VDRH.

15.- El VDRH en casi ninguna ocasión alcanza la unidad en el caso de Cefoxitina, mientras que en casi todos lo supera Cefuroxima, lo que nos indica que el segundo antibiótico se concentra específicamente en el tejido pulmonar alcanzando en él niveles mayores que en suero.

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ACAR, J.F.: Antibacterial activity of Tobramycin. Nouvelle Presse Medicale, 17: 61, Nov., 1973.
- 2.- ALTUZZI, P., CATALANO, G., GATTONI, A., ABBATE, G. F. y ASTARITA, C.: Results obtained with Tobramycin in urinary and extraurinary infections. 8th. International Congress of Chemotherapy. Athens, 1973.
- 3.- ANDREWS, J., WILLIAMS, J.D. y GEDDES, A.M.: Bacteriological Studies with Tobramycin. 8th. International Congress of Chemotherapy. Athens, 1973.
- 4.- ANTON, A.H.: Drug-induced change in distribution and renal excretion of sulfonamides. J. Pharmacol. Exp. Ther. 134: 291, 1961.
- 5.- BARRY, A.L., THORNSBERRY, C., JONES, R.N., FUCHS, P.C., GAVAN, T.L. y GERLACH, E.H.: Cefuroxime, and in vitro Comparison with six other Cephalosporins. Proc. roy. Soc. Med., 70: 9, 1977.
- 6.- BEGUE, P., HORODOCEANU, T. y LAPLANE, R.: Laboratory and Clinical evaluation in infants and children of Tobramycin, and aminoglycoside antibiotic. 8th. International Congress of Chemotherapy. Athens, 1973.
- 7.- BENDUS, C.L. y WEBER, R.: Tobramycin sulfate: A Summary of world wide experience from clinical

- trials. Journal of Infections Diseases. 134: 219-234, 1976.
- 8.- BENNER, E.J., KRANHOLD, J. y BUSH, W.: Tobramycin in vitro activity, dosage nomogram derived from renal handling and clinical effecacy. Eighth International Congress of Chemotherapy. Excepta Medica. 16-23, Sept., 1973.
- 9.- BERGOGNE-BEREZIN, E., EVEN, P., BERTHELOT, G. y PIERRE, J.: Cefuroxime: Pharmacokinetic Study in Bronchial Secretions. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 34-37, 1977.
- 10.- BEVAN, J.A.: Fundamentos de Farmacología. Introducción a los principios de acción de los fármacos. Harle S.A. de C.V. México (2ª Edición) 1976.
- 11.- BIRBAUM, J., STAPLEY, E.O., MILLER, A.K., WALLICK, H., HENDLIN, D. y WOODRUFF, H.B.: Cefoxitin, a Semisynthetic Cephamicin: a Microbial Overview. J. Antimicro. Chemother. 4(Suppl. B): 15-32, 1978.
- 12.- BLACK, H.R. y GRIFFITH, R.S.: Preliminary studies with Nebramycin factor 6. Antimicrob. Agents. Chemother., 314, 1971.
- 13.- BLACK, H.R. y GRIFFITH, R.S.: Comparative pharmacology of Tobramycin and Gentamicin in adults volunteers. Eighth International Congress of Chemotherapy. Excepta Medica. 24-30, Sept., 1973.
- 14.- BLANCHARD, P., RUDHARDT, M., FABRE, J. y LESKI, M.

- Pharmacocinétique de divers antibiotiques dans les tissus. Schweiz. med. Wschr. 107(17): 589-596, Apr. 1977.
- 15.- BODEY, G.P. y WEAVER, S.: In vitro Studies of Cefamandole; Antimicrob. Agents of Chemother. 9: 452-457, March, 1976.
- 16.- BOROBIO, M.V., AZNAR, J., JIMENEZ, R., GARCIA, F. y PEREA, E.J.: Comparative in vitro activity of LY 127935 and Cefoperazone with other B-lactam Antibiotics against Anaerobic Bacteria. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 17: 129- 131. Feb. 1980.
- 17.- BRODIE, B.B. y AXELROD, J.: The fate of antipyrine in man. J. Pharmacol. Exp. Therap. 97-98, 1950.
- 18.- BRODIE, B.B.: Physicochemical and Biochemical Aspects of Pharmacology. J.Am. Med. Assoc. 202: 600-609, 1967.
- 19.- BRODIE, B.B. y REID, W.W.: The value of Determining the Plasma Concentration of Drug in Animals and Man in fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition., Edited by Ladu., B.N., Mandel, H.G. y Way E.L., The Williams and Wilkins Company, Baltimore, Ms., 328-339, 1971.
- 20.- BROGARD, J.M., PINGET, M., FERRARD, P. y LAVILLAU-REIX J.: Tobramycin, comparative pharmacodynamics in patients with normal and impaired renal function Eighth International Congress of Chemotherapy. Exce

- ta Medica. 31-37, Sept. 1973.
- 21.- BROGARD, J.M., KOPFERSCHMITT, J., PINGET, M., ARNAUD J.P. y LAVILLAUREIX, J.: Cefuroxime Concentrations in Serum, Urine and Bile: Pharmacokinetic Profile. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 42-49, 1977.
- 22.- BRUMFITT, W., KOSMIDIS, J., HAMILTON-MILLER, J.M. T., y GILCHRIST, J.N.G.: Cefoxitin and Cephalotin: Antimicrobial Activity. Human Pharmacokinetics, and Toxicology, Antimicrob. Agents and Chemother. 6: 290-299. Sept., 1974.
- 23.- BUSH, R.P., MAXIN, T.E., ALLEN, N., JACOB, T.A. y WOLF, F.J.: Analysis of Cefoxitin, Cephalothin and their Decylated Metabolites in Human Urine by High Performance Liquid Chromatography, J. Chromatograph, 99: 609-618, 1974.
- 24.- BUTLER, I.: The distribution of drugs en: Ladu, B. N., Mandel, H.G. y Way, E.L.: Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. Williams and Wilkin. Comp., Baltimore, 1971.
- 25.- CAPEL-EDWARDS, K., ATKISON, R.M., PRATT, A.H., PATTERSON, G.G., WHEELDON, J.M., FOORD, R.D.: The Toxicology of Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med., 70: 11-17, 1977.
- 26.- CASTAÑARES, M.J., ARANA, C., NUÑEZ, A. y CAÑEDO, T.: CMI para aminoglicosidos de enterobacterias y pseudomonas. I Mediterranean Congress of Chemothe-

- rapy. 18-20, Madrid, Sept., 1978.
- 27.- COCA, A., BLADE, J., MARTINEZ VED, A., SEGURA, F., SORIANO, E. y RIBAS MUNDO, M.: Toxicidad renal precoz de la Tobramycina. I Mediterranean Congress of Chemotherapy. 24-27, Madrid, Sept., 1978.
- 28.- COX, C.E.: Intravenous Cefoxitin Sodium in the Treatment of Urinary Tract infections. J. of Anti-microb. Chemotherapy 4(Suppl. B): 193-195, July, 1978.
- 29.- CRAIG, W.A. y KUNIN, C.M.: Dynamics of binding and release of the polymyxin antibiotics by Tissues. J. Pharm. Exp. Ther. 184(3): 757-765, 1972.
- 30.- CRAIG, W.A. y KUNIN, C.M.: Distribution of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Tissues of Rhesus Monkeys. The Journal of Infections Diseases. 128: 575-579, Nov., 1973.
- 31.- CURRY, S.H.: Drug disposition and Pharmacokinetics Blackwell Scientific Publications, Oxford, 2ª Edición. 145-177, 1977.
- 32.- CHO, A.K.: Absorción, distribución y excreción de los fármacos, en Fundamentos de Farmacología Bevan J.A., Harle S.A. de C.V. México, 2ª Edición. pag. 8. 1976.
- 33.- DAIKOS, G.K., KOSMIDIS, J., STATHAKIS, C., ANYFANTIS, A., PLAKOUTSIS, T. y PAPATHANASIOU, J.: Bioavailability of Cefuroxime in various sites including

- Bile, Sputum and Bone. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 38-41, 1977.
- 34.- DASCHNER, F.: Tobramycin Serum levels and Tissue content in Children. Chemotherapy 23: 293-298, 1977.
- 35.- DENIS, F.: In vitro activity of Tobramycin against Pseudomonas, Serratia and Acinetobacter. Nouvelle Presse Medicale, 17: 52, Nov., 1973.
- 36.- DE SANDRE, G.: Preliminary Clinical Experience with Cefuroxime; Report on One Hundred Cases. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 101-102, 1977.
- 37.- DOST, H.: Sobre la comparación entre los conceptos de aclaramiento e incorporación. Ach. Exper. Path. Pharmacol. 213: 435-452, 1951.
- 38.- EDELMAN, I.S. y LEIBMAN, J.: Anatomy of Body, Water and Electrolytes, Am. J. Med. 27: 256-277, 1959.
- 39.- FABRE, J., BLANCHARD, P. y RUDHARDT, M.: Pharmacokinetics of Ampicillin, Cephalotin and Doxycycline in various Tissues of the Rat. Chemotherapy 23: 129-141, 1977.
- 40.- FELDMAN, S.Ph.D.: Drug distribution. Med. Clin. of North America. 58(5), Sept. 1974.
- 41.- FILLASTRE, J.P., LERY, A., GODIN, M., OKSENBENLER, G. y HUMBERT, G.: Pharmacokinetics of Cefoxitin Sodium in Normal Subjects and in Uraemic Patients

- J. of Antimicrob. Chemotherapy. 4(Suppl. B): 79-83, 1978.
- 42.- FOOKE-ACHTERRATH, M. y NEUSSEL, H.: In vitro effects of Tobramycin and Gentamycin on *Pseudomonas aeruginosa*. 8th. International Congress of Chemotherapy, Athens, Sept. 1973.
- 43.- FOORD, R.D.: Cefuroxime: Human pharmacokinetics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 9(5): 741-747, May, 1976.
- 44.- GARCIA IGLESIAS, M.C., BOROBIO, M.V., AZNAR, J., PEREA, E.J.: Cefamandole activity against anaerobes effect of different culture media. Drugs Expl. Clin. Res. 5(2-3): 153-158, 1979.
- 45.- GARRET, E.R.: Kinetics of Antimicrobial Action. Scam. J. Infect. Dis. 14: 54-85, 1978.
- 46.- GARTMAN, J.: Doxycycline concentration in Lung Tissue, Bronchial wall and Bronchial secretions. Chemotherapy. 21(1): 19-26, 1975.
- 47.- GEDDES, A.M., GOODALL, J.A.D., SPEIRS, C.F. y WILLIAMS, J.D.: Clinical and pharmacological studies with Tobramycin. Chemotherapy, 20: 245, 1974.
- 48.- GIAMARELLOY, H., PAPACRISTOPHOROU, C., HADJIPAPAS, M., METZIKOFF, Ch., DONTAS, A.S. y DAIKOS, G.K.: Prospective Comparison of Gentamycin VS Tobramycin nephrotoxicity in humans. I. Mediterranean Congress of Chemotherapy. 18-20, Madrid, Sept. 1978.

- 49.- GIBALDI, M. y FELDMAN, S.: Pharmacokinetic basis for the influence of route of administration on the area under the plasma concentration time-curve J. Pharm. Sci. 58: 1477, 1969.
- 50.- GIBALDI, M.: Introducci3n a la Biofarmacia. Ed. Acribia. Zaragoza, pag. 3, 1974.
- 51.- GOLDSTEIN, A., ARONOW, K., KALMAN, S.M.: Farmacología, Standford, California, 2ª Ed., Ed. Linnsa, México; 100-199, 1978.
- 52.- GOMEZ-LUS, R., RUBIO CALVO, M.C., ESPINOSA DAVILA, C., MARTINEZ PIRIZ, R. y GARCIA GARCIA, C.: The efficacy of Cefuroxime in Urinary Tract Infections Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 162-165. 1977.
- 53.- GOMME, L.: Cefuroxime Treatment of Patients with Lower Respiratory and Urinary Tract Infections. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 82-85, 1977.
- 54.- GOODWIN, C.S., RAHERTY, E.B., GOLBERG, A.D., SKERGGGS, H., TILL, A.E. y MARTIN, L.M.: Effects of rate of infussion and Probenecid on Serum Levels Renal Excretion and Tolerance of Intravenous Doses of Cefoxitin in Humans; Comparation with Cphalotin Antimicrob. Agents, and Chemother. 6: 338-346, Sept. 1974.
- 55.- GOTO, S.: The in vitro and in vivo Antibacterial activity of Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 56-62, 1977.

- 56.- GRANINGER, W., PICHLER, H., MULAC, D., BUHM, M. y SPITZY, K.H.: Clinical Evaluation of the effects of Cefuroxime in Patients with Pyelonephritis and Osteomyelitis. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 148-150, 1977.
- 57.- HAWLEY, H.B., LEWIS, R.M., SWARTZ, D.R. y GUMP, D.W.: Tobramycin Therapy of pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. Current Therapeutic Research. 16(5), May, 1974.
- 58.- HELM, E., SHAH, P.M. y STILLE, W.: Clinical experience with Tobramycin. 8th International Congress of Chemotherapy. Athens, 1973.
- 59.-INTOCCIA, A.P., WALKENSTEIN, S.S., JOSEPH, G., WITTENDORF, R., GIRMAN, C., WALZ, D.T., ACTOR, P. y WEISBACH, J.: Distribution in normal and inflammatory tissue of a new semisynthetic cephalosporin. SKF 75073. J. Antibiotics, 31(11): 1188-1193, Nov. 1978.
- 60.- JAHRE, J.A., NEU, H.C. PARRY, M.F. y GOLDBERGER, M.J.: Cefoxitin Sodium and Cephalothin in the treatment of Sevens Infections. J. Antimicrobial Chemotherapy. 4: 167-178, 1978.
- 61.- JONES, R.N., THORNSBERRY, C., BARRY, A.L., FUCHS, P.C., GAVAN, T.L. y GERLACH, E.H.: BL- 5786, a New Parenteral Cephalosporin. II. In vitro Antimicrobial Activity Comparison with Six Related Cepha-

- losporins. J. Antibiotics, vol. XXX, 12: 1107-1114, 1977.
- 62.- KAHN, N., ROSS, S., RODRIGUEZ, W., CONTRONI, G. y SAZ, A.K.: Clinical Trials with Cefuroxime in Chest Disease. J. Am. Med. Assoc. 229: 298, 1974.
- 63.- KAISSEER, A.B., Mc GEE, Z.A.: Tobramycin in the therapy of post-surgical gram-negative meningitis. 8th International Congress of Chemotherapy. Athens, 1973.
- 64.- KAPLAN, J.M., Mc CRACKEN, G.H.Jr., SNYDER, E.: Influence of Methodology upon Apparent Concentrations of antibiotics in Tissue. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 3(2): 143-146, Feb., 1973
- 65.- KEMP, T.: Statistik for medicinere. Statis for physicians. Munksgaerd. Kobenham, 1955.
- 66.- KHAN, A.T.: In vitro comparison of four antipseudomonal antibiotics in a general Hospital. Current Therapeutic Research, 19: 479, Abril, 1976.
- 67.- KISS, I.J., FARAGO, E. y PINTER, J.: Serum and Lung tissue levels of Cephadine in Thoracic Surgery. Br. J. Clin. Pharmac., 3: 891-895, 1976.
- 68.- KOCH-WESER, J.: Serum drug Concentrations as Therapeutic Guides. New Engl. J. Med. 287: 227-231. 1972.
- 69.- KOSMIDIS, J., HAMILTON-MILLER, J.M.T., GILCHRIST, J.N.G., KERRY, D.W. y BRUMFITT, W.: Cefoxitin, a

- New Semisynthetic Cephamycin: An in vitro and in vivo comparison with Cephalotin, Brit. Med. J. 4: 653-655, Dec., 1973.
- 70.- KUNIN, C.M.: Effects of serum binding on distribution of penicillins in the rabbit. J. Lab. Clin. Med. 65: 406, 1965.
- 71.- KUNIN, C.M.: Binding of antibiotic to Tissue Homogenates. The Journal of infectious disease. 121(1) 55-63, Jan. 1970.
- 72.- LAVERDIERE, M., WHEELER, N., SABATH, L.D.: Cefuroxime Resistance to Staphylococcal B-lactamases. Proc. Roy. Soc. Med. 70(9): 72-73, 1977.
- 73.- LEUNG, T. y WILLIAMS, J.D.: B-lactamases of Bacteroides Fragilis and their Activities against Cephalosporins. I. Congress of Chemotherapy., 1: 485-487 1978.
- 74.- LOWRY, O.H., HASTINGS, A.R.: Histochemical changes associated with aging. I. Methods and calculations. J. Biol. Chem., 145: 257-269., 1942.
- 75.- MARSHALL, E.K.Jr., EMERSON, K.Jr. y CUTTING, W.C.: The distribution of Sulfamilamide in the organisms, J. Pharm. Expl. Therap. 61: 196-204, 1937.
- 76.- MASHIMO, K.: Clinical Experience with Cefoxitin Sodium, J. of Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. B): 113-116, 1978.
- 77.- MIKI, F.: An Evaluation of Cefuroxime in Internal

- Medicine. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 107-110, 1977.
- 78.- MILLER, A.K., CELOZZI, E., KONG, Y., PELAK, B.A., HENDLIN, D. y STAPLEY, E.U.: Cefoxitin a semi-synthetic Cephamicin antibiotic: In vitro evaluation Antimicrobial agents and Chemotherapy 5: 33-37, 1974.
- 79.- MILNER, R.D.G., MILNER, G.R. y LANCASTER, D.: Tissue Gentamicin Concentrations in the Newborn and adult rat. Pediat. Res. 13: 161-166, 1979.
- 80.- MOBERG, I. y WENNBEEG, K.: Treatment of Females with acute Gonorrhoea using Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 128-130, 1977.
- 81.- MOELLERING, R.C.Jr. y KUNZ, L.J.: Determination of susceptibility of 24, 108 gram-negative bacteria to Tobramycin and other antibiotics utilizing a computerized system with electronic zone analyzer. 8th International Congress of Chemotherapy, Athens, Sept., 1973.
- 82.- MORENO LOPEZ, M., DAMASO, D., y PEREA, E.J.: Doctrina actual en el uso de los antibioticos. II Symposium Internacional sobre antibioticos. Valencia. Nov., 1970.
- 83.- NAKAGAWA, K.: Phase one Clinical Study on Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 22-24. 1977.
- 84.- NEU, H.C.: Cefoxitin a Semisynthetic Cephamicin

- antibiotic: Antibacterial spectrum and resistance to hydrolysis by gram-negative B-lactamases. *Antimicrobial agents and Chemotherapy.*, 6: 170-176, 1974.
- 85.- NIELSEN, P. y RASMUSSEN, F.: Trimethoprim and Sulphadoxine in Swine. Half-lives, volumen of distribution and tissues concentrations. *Zbl. Vet. Med. A.*, 22: 564-571-1975.
- 86.- NORRBY, R., BRORSSON, J.E., SEEBERG, S.: Comparative study of the in vitro antibacterial activity of Cefoxitin, Cefuroxime and Cephalexin. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, 9: 506-510. 1976.
- 87.- NORRBY, R., FOORD, R.D., PRICE, J.D., HEDLUND, P.: Pharmacokinetic and Clinical Studies on Cefuroxime. *Proc. roy. Soc. Med.* 70(9): 25-32, 1977.
- 88.- NOTARI, R.E.: *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* 2^a Edic. Marcel, Dekker, New York, 1975.
- 89.- O'CALLAGHAN, C.H., SYKES, R.B., RYAN, D.M., FOORD, R.D. y MUGGLETON, P.W.: Cefuroxime a new Cephalosporins antibiotic. *Journal of Antibiotics*. 29: 29-37, Japan, 1976.
- 90.- O'CALLAGHAN, C.H.: The Pharmacokinetics of Cefuroxime in man in relations to its Antibacterial Activity. *Proc. roy. Soc. Med.* 70(9): 4-10, 1977.
- 91.- O'CALLAGHAN, C.H.: In vitro activity and pharmacokinetics of Cefuroxime, in comparison with other

- cephalosporins. Glaxo-Allenburys Research (Greenford) Ltd., Middlesex, England (I. Congreso Mediterraneo de Quimioterapia) Madrid, Sept., 1978.
- 92.- OHNUMA, T., HOLLANA, J.F., MASUDA, H., WAUGUNDA, J. y GOLABERG, G.A.: Microbiological assay of Bleomycin inactivation, tissue distribution and clearance. *Cancer*. 33: 1230-1238, 1974.
- 93.- ONISHI, H.R., DADUST, D.R., ZIMMERMAN, S.B., HENDLIN, D. y STAPLEY, E.O.: Cefoxitin a Semi-synthetic Cephamicin antibiotic: Resistance to B-lactamase inactivation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 5: 38-48, 1974.
- 94.- PAULUZZI, S., DE ROSA, F., BUONCRISTIANI, U., FABIANI, F. y FRONGILLO, R.: Studies on Tobramycin. 8th. International Congress of Chemotherapy. Athens Sept., 1973.
- 95.- PEREA, E.J., TORRES, M.A. y BOROBIO, M.V.: Synergism of Fosfomicin-Ampicillin and Fosfomicin-Chloramphenicol against Salmonella and Shigella. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 13(5): 705-709, May, 1978.
- 96.- PEREA, E. J., AZNAR, J., GARCIA IGLESIAS, M.C. y BOROBIO, M.V.: Cefoxitin Sodium Activity against Anaerobes: Effects of the Inoculum Size, pH variation and Different Culture Media. *J. of Antimicrobial Chemotherapy*. 4(Suppl. B): 55-60. 1978.

- 97.- PERKINS, R.L.: Surgical Consideration in Skin and soft-tissue infections and Osteomyelitis treated with Cefoxitin Sodium. J. Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. B): 183-187, 1978.
- 98.- PETERSON, L.R.: Quantitative binding of Penicillin G to tissue homogenates as determined with the preparative ultracentrifuge. J. Lab. Clin. Med. 91(3): 463-466. 1978.
- 99.- PETERSON, T.: Clinical Experience in the Treatment of Pneumonia with Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 90-92, 1977.
- 100.- PHILLIPS, I.: The Susceptibility of Neisseria Gonorrhoeae to Cefoxitin Sodium. J. of Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. B): 61-64, 1978.
- 101.- PICCINICI, F.: Predictive value of Pharmacokinetic model systems for antibacterial and pharmacological action of aminoglycosides. I. Mediterranean Congress of Chemotherapy. 18-20, Madrid, Sept., 1978.
- 102.- PIOT, P., VAN DYCK, E. y MEHEUS, A.: Activity in vitro of Cefuroxime and six other Antimicrobial agents against Neisseria Gonorrhoeae isolated in Belgium and Rwanda. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 118-121, 1977.
- 103.- PITILLO, R.F. y WOOLLEY, C.: Biological assay of Streptonigrin (NSC 45383) in Body fluids and Ti-

- ssues of mice. Antim. Agents and Chemotherapy, 5: 82-85, 1974.
- 104.- PLA DELFINA, J.M., DEL POZO, A.: Manual de iniciación a la Biofarmacia. Universidad. Departamento de Farmacia Galenica. 127-163., Barcelona, 1974.
- 105.- REICHLE, C.W.: Analysis of Multicenter in vitro study, Data on file at Rahway, N.J. J. Pharmacol. exp. Ther. 142: 618, 1963.
- 106.- RICHMOND, M.H.: B-lactam Antibiotics and B-lactamases: Two sides of a continuing Story. Reviews of Infections Diseases. 1: 30-36, 1979.
- 107.- RIEGELMAN, S., LOO, J.C.K. y ROWLAND, M.: Short coming in Pharmacokinetics analysis by conceiving the body to Exhibit Properties of a Single Compartment. J. Pharm. Sci. 57: 117-123, 1968.
- 108.- RIEGELMAN, S., LOO, J.C.K. y ROWLAND, M.: "Concepto de volumen de distribución y posibles errores en la evaluación de este parámetro" J. Pharm. Sci. 57: 128-133, 1968.
- 109.- ROLAND, F.J., CORKHILL, J.E., ALERGANT, C.D., ARYA O.P., REES, E. y ANNELS, E.H.: Cefuroxime and post-gonococcal urethritis. Lancet, 1379, 1976.
- 110.- ROLINSON, G.N. y SUTHERLAND, R.: Binding of antibiotics to serum proteins. Brit. J. Pharmacol. Chemother. 25: 638, 1965
- 111.- ROSSACHINO, F.: Experience in the treatment of In-

- fections in Infants and Children with Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 188-190, 1977.
- 112.- RUIZ MAYA, L.: Métodos estadísticos de Investigación. Ed. INE. Madrid, 1977.
- 113.- RUSSEL, A.D., TOTTLE, P.C. y CHAPMAN, D.G.: Lysis Induced by Cefoxitin Sodium, of Gram-negative Bacteria Containing Varius R-factors. J. Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. B): 33-40, 1978.
- 114.- RYAN, D.M., O'CALLAGHAN, C.H., y MUGGLETON, P.W.: Cefuroxime, a New Cephalosporin Antibiotic: Activity In vivo. Antimicrobial Agents and Chemother. 520-525, Mar., 1976.
- 115.- SACK, K., FREIESLEBEN, H., SCHULZ, E., MARRE, R. y HENKEL, W.: Experimental Investigations of Cefuroxime in Renal Tolerance and Therapeutic Efficacy in Pyelonephritis. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 134-138. 1977.
- 116.- SACHS, L.: Estadística aplicada. Ed. Labor. S.A. Barcelona, 1978.
- 117.- SALES, J.E.L. y RIMMER, D. M.D.: Biliary Tract Excretion of Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 95-96, 1977.
- 118.- SANCHEZ MARTINEZ, J., GOIZ DURAN, I. y RODRIGUEZ SOLIS, L.: Cefoxitin Sodium in the Treatment of Respiratory Infections. J. Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. B): 189-192, 1978.

- 119.- SARTWELL, P.E.: The distribution of incubations periods of infections diseases. Am. J. Hyg. 51: 310, 1950.
- 120.- SCHENTAG, J.J., LASEZKAY, G., PLAUT, M.E., IUSKO, W. J. y CUMBO, T.J.: Comparative tissue accumulation of Gentamycin and Tobramycin in patients. Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. A): 23-30, 1978.
- 121.- SCHOUTENS, E. y YOURASSOWSKY, Y.E.: Tobramycin clinical and microbiological evaluation. 8th. International Congress of Chemotherapy, Athens, Sept. 1973.
- 122.- SCHROGIE, J.T., DAVIES, R.O., YEH, K.C., ROGERS, D. HOLMES, G.I., SKEGGS, H. y MARTIN, C.M.: Bioavailability and pharmacokinetics of Cefoxitin Sodium. J., Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. B): 69-78, 1978.
- 123.- SCHROGIE, J.J., DAVIES, R.D., YEH, K.C., ROGERS, D., HOLMES, G.I., SKEGGS, H. y MARTIN, C.M.: Pharmacokinetics and Comparative Pharmacology of Cefoxitin and Cephalosporins. Reviews of Infections Diseases. 1: 90-97, 1979.
- 124.- SELWYN, S.: Tissue penetration by Cephalosporins. The Lancet: 1104. May 20, 1978.
- 125.- SHADOMY, S. y KIRCHOFF, C.: In vitro susceptibility testing with Tobramycin. Antimicrob. Agents Chemother. 1: 412, May, 1972.

- 126.- SHAH, P.M., HELM, E.B. y STILLE, W.: Clinical Experience with Cefoxitin Sodium. J. Antimicrob. Chemother. 4(Suppl B): 117-125, 1978.
- 127.- SHEPPARD, C.W. y HOUSEHOLDER, A.J.: La base matemática de la interpretación de los ensayos con trazadores en sistemas cerrados en equilibrio. J. Appl. Physics. 22: 510-570, 1951.
- 128.- SIEGEL, S.: Estadística no paramétrica. Ed. Trilles Madrid, 1972.
- 129.- SIMON, C. y MALERCZYCK, V.: Serum and Skin Blister concentrations of Cefuroxime in relation to dose and in comparison to Cephalothin. Proc. Roy. Soc. Med. 70 (9): 19-21, 1977.
- 130.- SOBERMAN, R., BRODIE, B.B., LEVY, B.B., AXELROD, D.J., HOLLANDER, V. y STEELE, J.M.: The use of Antipyrine in the Measurement of total Body water in Man. J. Biol. Chem. 179: 31-42, 1949.
- 131.- SOONEVILLE, P.F., KARTOSIRDJO, R.R., SKEGGS, H., TILL, A. E. y MARTIN, C.M.: Comparative Clinical Pharmacology of Intravenous Cefoxitin and Cephalothin, Europ., J. Clin. Pharmacol. 9: 397-403, 1976.
- 132.- SOONEVILLE, P.F., ALBERT, K.S. SKEGGS, H., GENTNER, H., KWAN, K, C. y MARTIN, C.M.: Effect of Lidocaine on the absorption Disposition and Tolerance of Intramuscularly Administered Cefoxitin. Europ. J. Clin. Pharmacol. 12: 273-279, 1977.

- 133.- SORIN, M., GHNASSIA, J.C., DEMERLEIRE, F. y SAUDU-BRAY, J.M.: Pharmacokinetic and Clinical Study of Cefuroxime in Infants. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 175-178, 1977.
- 134.- STAMBOULIAN, D. y SARACHIAN, B.: In vitro evaluation of Cefoxitin Sodium: Clinical implications. J. Antimicrob. Chemother. 4(suppl. B): 65-68, 1978.
- 135.- STAMBOULIAN, D., PETROLITO, J. y COLOMBO, J.M.: Clinical Evaluation of Cefoxitin Sodium in Different Types of Infection. J. Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. B): 179-182, 1978.
- 136.- STAPLEY, E.O., JACKSON, M., HERNANDEZ, S., ZIMMERMAN, S.B., CURRIE, S.A., MOCHALES, S., MATA, J.M., WOODRUFF, H.D. y HENDLIN, D.: Cephamecins, a new family of B-lactam antibiotics. I. Production by actinomycetes, including Streptomyces lactamdurans s.p.n. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2: 122-131, 1972.
- 137.- STONE, H.H., KOLB, L.D., GEHEBER, C.E. y CURRIE, C. A.: Treatment of gram-negative infections in surgical patients with a new aminoglycoside-Tobramycin. 8th. I.C. of Ch., Athens, 1973.
- 138.- STONE, H.: Tobramycin in the treatment of postsurgical and traumatic infections. Symposium at the University of California, San Diego, 13, Feb. 1975.
- 139.- SUTTER, V.L. y FINEGOLD, S.M.: Susceptibility of

- 140.- SVENSSON, R.: Clinical Evaluation of Cefuroxime. *Préc.:roy. Soc. Med.* 70(9): 98-100, 1977.
- 141.- SWINTOSKY, J.V.: Ejemplos e interpretación farmacocinética del grado de eliminación de orden uno de los medicamentos a partir del torrente sanguíneo. *J. Amer. Pharm. Ass. (Sc. Ed.)* 45: 395-401, 1956.
- 142.- SZWED, J.J., LUFT, F.C., BLACK, H.R., ELLIOTT, R. A. y KLEIT, S.A.: Comparison of the Distribution of Tobramycin and Gentamicin in Body Fluids of Dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5: 444-446, May, 1974.
- 143.- TEORELL, T., DEDRICK, R.L. y CONDLIFFE, P.G.: Pharmacology and Pharmacokinetics. Plenum Press. N.Y, 1974.
- 144.- THOMPSON, J.H.: Introducción a los agentes bacterianos en Fundamentos de Farmacología. BEVAN, J.A. Harle, SA de CV 2ª Ed. pag. 407. México. 1976.
- 145.- TIMMES, J.J., DEMOS, N.T. y CHONG, S.II.: Lung tissue and serum levels of Methacycline. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 140: 920-922, 1971.
- 146.- TOMIKI, K. y ISHIKAWA, S.: Clinical evaluation of intratoracic tissue bactericidal antibiotic level. *JPN. J. Antibiot.* 30(7): 511-516, Jul. 1977.
- 147.- TORIYAMA, K., FUJITA, H. y ISHIDA, N.: Absorption, distribution and excretion of Neocarzinostatin in

- mice after oral administration. J. Antibiotics. 28(1): 64-71, Jun., 1975.
- 148.- TSUCHIYA, K., YAMAZAKI, T., KUXHIMURA, A. y FUGONO, T.: Absorption, excretion and tissue distribution of Sulfocillin administered parenterally in mice, rats, rabbits and dogs. J. Antibiotics 25(6): 336-342, 1972.
- 149.- TUNE, B.M.: Relationship between transport and toxicity of Cephalosporins in the kidney. J. Int. Dis. 132: 189, 1975.
- 150.- VESELL, E.S. y PASSANANT, G.T.: Utility of Chemical Determinations of Drug Concentrations in Biological Fluids. Clin. Chem., 17:851-866, 1971.
- 151.- VERWEY, W.F., WILLIAMS, H.R.Jr. y KALSON, C.: Penetration of chemotherapy agents into tissues. Antimicrob. Agents Chemother. 10:16-1024, 1965.
- 152.- WAGNER, J.G.: Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intelligence publications. 1^a Ed. Hamilton. Illinois: 254, 1971.
- 153.- WAGNER, J.G. y SEDMAN, A.J.: Cuantificación del grado de absorción gastrointestinal y bucal de medicamentos ácidos y básicos, basada en la teoría de la extracción. J. Pharmacokin. Biopharm. 1: 23-50, 1973.
- 154.- WAGNER, J.G.: Fundamentos of Clinical Pharmacokinetics. Drug Intelligence publications 1 Ed. Inc.

Hamilton, Illinois: 80-111, 1975.

- 155.- WASHINGTON, J.A.: Laboratory procedures in Clinical Microbiology. Ed. Litle Brown Co. Boston: 309-327, 1974.
- 156.- WEBB, D., THADEPALLI, H., BACH, W. y ROY, I.: Clinical and Experimental Evaluation of Cefoxitin Therapy. Chemotherapy. (Basel) In press.
- 157.- WELLES, J.S.: Preclinical toxicology studies with Tobramycin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 25: 398, 1973
- 158.- WHITE, J.S., GEE, C. y LEDGER, W.J.: The use of Intravenous Cefoxitin Sodium in Patients with Obstetric Gynaecologics. Infections. J. Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. B): 239-240, 1978.
- 159.- WICK, W.E. y PRESTON, D.A.: Tobramycin susceptibility testing: an analysis of data from 51 clinical laboratories. 8th International Congress of Chemotherapy, Athens, Sept., 1973.
- 160.- WIDMARK, E.P. y TANDBERG, J.: Consideraciones teóricas sobre la acumulación en el organismo de narcóticos inespecíficos. Biochem. Zeitschr. 147: 358-369, 1924.
- 161.- WILSON, P., LEMIG, T. y WILLIAMS, J.D.: Antibacterial Activity, Pharmacokinetics and Efficacy of Cefoxitin in Patients with Abdominal Sepsis and other Infections. J. Antimicrob. Chemother. 4(Suppl B): 127-141, 1978.

- 162.- WISE, R. y GILLET. A.P.: Carta de respuesta al Dr. SELWYN, S. The Lancet, 1104. May, 20. 1978.
- 163.- YAMASAKY, G.: Fundamental and clinical studies on Tobramycin. Chemotherapy. 23: 945, 1975.
- 164.- ZARR, J.: Biostatistical Analysis. Ed. Prentice Hall. 1974.