

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE  
CEFONICID EN LA ESPECIE CAPRINA**

**Dña. Elena Badillo Puerta**

2019



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE  
CEFONICID EN LA ESPECIE CAPRINA**

**Dña. Elena Badillo Puerta**

**2019**

## **DEDICATORIA**

A Kike y nuestra pequeña y  
peculiar familia.  
*As long as we're together  
the rest can go to hell*

## **AGRADECIMIENTOS**

Aprovechando estas líneas, quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a las personas que de una manera u otra me han traído hasta aquí en este momento:

A D. Pedro Marín Carrillo, director de esta tesis, por creer que esto era posible, por su apoyo y generosidad que lograron que comenzara este camino en el que he tenido la suerte de que me acompañara. Gracias por la paciencia, el tiempo y la fe en mí.

A Dña Elisa Escudero Pastor, directora de esta tesis por su inestimable ayuda, por hacerme partícipe de sus conocimientos y guiarme para que esto saliera adelante. Gracias por el ánimo y la comprensión.

A Verónica Hernandis Belenguer, grandísima profesional, que con su tesón e inteligencia ha enriquecido este trabajo y lo ha hecho posible. Tu labor es insustituible.

A Peter, más que un amigo, por permitirme seguir compartiendo sueños, porque cuando por fin vio las costas de Africa, me dejó un hueco en ese horizonte para seguir caminando juntos, permitiendo escribir un trocito más de historia con las huellas de nuestros pasos.

A la resistencia...que aguanta y se mantiene firme a pesar de que el tiempo y el mundo intentan cambiarnos. A Lola, Laura y Gina.

A mis chicas del IES El Bohio, Luz, Nerea y Merche, por apoyarme y creer tanto en mí, que me hacen sentir capaz de todo, porque hemos compartido este camino y porque el tiempo con ellas me alegra el alma y enriquece mi vida.

A Don Julio, gran maestro que consiguió inspirarme y transmitirme su amor por la ciencia, que creyó en mí y en mis capacidades y me puso de techo el cielo. A ese maestro que tengo la suerte de tener como padre, que me sigue acompañando en mis nuevos retos y me inspira de la misma manera.

A Kike, que completa mi vida, que hace de la rutina un de vez en cuando y de la tristeza un guijarro en el bolsillo, que con su amor crea inmensas tormentas de luz, que me quiere despeinada y libre y cree tanto en mí que hace crecer mis alas cada día. Sin ti, esto no habría sido posible. Gracias por estar y seguir estando a pedazos, a párpados y a sueños. A nuestra pequeña y peculiar familia gatuna que me hace, simplemente, feliz...y a Julia, que viene.

A los que forman parte de mi pequeño mundo, porque una parte de mi también se la debo a ellos, incluso a los que alguna vez me lo han puesto difícil, porque me han hecho crecer.  
Gracias.

## **ÍNDICE**

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Estructura química y clasificación .....	5
2.1.1 Estructura química de las cefalosporinas .....	8
2.1.2 Clasificación.....	10
2.2 Mecanismo de acción.....	17
2.3 Espectro antibacteriano .....	19
2.3.1 Cefalosporinas de primera generación .....	20
2.3.2 Cefalosporinas de segunda generación .....	21
2.3.3 Cefalosporinas de tercera generación.....	22
2.3.4 Cefalosporinas de cuarta generación.....	24
2.3.5 Cefalosporinas de quinta generación.....	25
2.4 Mecanismos de resistencia.....	26
2.4.1. Cambios en la permeabilidad de la membrana externa.....	26
2.4.2. Afinidad por PBPs (proteínas fijadoras de penicilina).....	28
2.4.3. Producción de betalactamasas.....	28
2.5 Propiedades farmacocinéticas .....	32
2.5.1 Absorción y biodisponibilidad. ....	32
2.5.2 Distribución.....	35
2.5.3 Metabolismo y excrección .....	37
2.5.4 Integración farmacocinética/farmacodinámica .....	39
2.6 Efectos adversos .....	45
2.7 Interacciones .....	48
2.8 Aplicaciones terapéuticas.....	49
2.9 Formulación de liberación sostenida .....	55

<b>3.-MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>61</b>
3.1 Estudio farmacocinético .....	61
3.1.1. Fármacos y reactivos.....	61
3.1.2. Equipos.....	61
3.1.3. Animales.....	62
3.1.4. Preparación del fármaco.....	62
3.2. Protocolo experimental .....	63
3.2.1 Administración intravenosa.....	63
3.2.2 Administración intramuscular .....	64
3.2.3 Administración subcutánea .....	64
3.2.4 Administración subcutánea en liberación retardada con gel p407 y 2- hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (gel).....	64
3.2.5 Toma de muestras.....	65
3.3. Técnica analítica .....	65
3.3.1. Plasma .....	65
3.3.2 Leche .....	66
3.4 Validación de la técnica .....	67
3.4.1 Plasma .....	67
3.4.2 Leche .....	68
3.5. Análisis farmacocinético.....	68
3.5.1 Plasma. Análisis compartimental .....	68
3.5.2 Plasma. Análisis no compartimental .....	69
3.6. Métodos estadísticos .....	69
<b>4.- RESULTADOS.....</b>	<b>71</b>
4.1. Validación de la técnica para plasma .....	71
4.1.1. Linealidad.....	71
4.1.2. Recuperación.....	71

4.1.3. Precisión .....	71
4.1.4. Límite de cuantificación y detección .....	73
4.2 Administración intravenosa .....	74
4.3 Administración intramuscular.....	82
4.4 Administración subcutánea.....	90
4.5 Administración subcutánea de cefonicid en formulación de liberación sostenida con gel p407 y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina.....	98
4.6 Comparación de los parámetros farmacocinéticos de cefonicid en plasma obtenidos tras su administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, subcutánea con formulación de liberación sostenida con gel p407 y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina.....	107
<b>5.-DISCUSIÓN.....</b>	<b>110</b>
5.1 Administración intravenosa de cefonicid en cabras.....	110
5.1.1 Modelo farmacocinético.....	110
5.1.2. Parámetros farmacocinéticos.....	112
5.2 Administración intramuscular de cefonicid en cabras .....	120
5.2.1. Modelo farmacocinético.....	120
5.2. 2. Parámetros farmacocinéticos.....	122
5.3 Administración subcutánea de cefonicid en cabras .....	130
5.3.1 Modelo farmacocinético.....	130
5.3.2. Parámetros farmacocinéticos.....	131
5.4 Administración subcutánea de cefonicid en formulación de liberación sostenida con gel p407 y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina en cabras.....	135
5.4.1 Modelo farmacocinético.....	135
5.4.2. Parámetros farmacocinéticos.....	135
5.5 Comparación entre administraciones .....	141
5.6 Integración farmacocinética/farmacodinámica.....	149

<b>6.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>154</b>
<b>7.-RESUMEN.....</b>	<b>157</b>
<b>8.- SUMMARY.....</b>	<b>159</b>
<b>9.- BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>161</b>
<b>10.- ANEXOS .....</b>	<b>179</b>
10.1 Índice de figuras, gráficas y tablas.....	179
10.2 Abreviaturas .....	179

## **1. INTRODUCCIÓN**

El objeto de la farmacocinética es el estudio del curso temporal de las concentraciones de un fármaco y sus metabolitos en el organismo, que nos permite construir modelos para interpretar estos datos obtenidos y, de esta manera, valorar o predecir su acción terapéutica.

En el campo de la medicina veterinaria, el uso de fármacos como antibióticos o antiparasitarios son frecuentes. En producción animal, deberíamos tener en cuenta, que, el uso de dichos fármacos implica:

- Un incremento en los costes de producción.
- La necesidad de evitar residuos de los fármacos utilizado en animales cuyos productos se destinen a consumo humano.
- La necesidad de mantener unos niveles eficaces del fármaco, de manera especial en la antibioterapia, ya que, de lo contrario, disminuimos o anulamos la eficacia del tratamiento siendo posible, además, la aparición de resistencias bacterianas con los consecuentes inconvenientes que llevaría implícitos para el tratamiento posterior de enfermedades infecciosas. Estas circunstancias además de ser un riesgo sanitario, aumentarían aún más los costes de producción.

Las infecciones causadas por bacterias resistentes se asocian a una mayor morbilidad, mortalidad y coste del tratamiento que las causadas por bacterias sensibles de la misma especie (Alós, 2015). La aparición de resistencias se ha posicionado como uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial, ocupando un espacio en la agenda política de países y organizaciones internacionales (Gatica Eguiguren & Rojas, 2018).

Las cefalosporinas son un grupo de antibacterianos semisintéticos pertenecientes al grupo de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, de los más utilizados en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Su importancia radica en la combinación de una potente acción bactericida y un amplio espectro de acción, con buenas propiedades farmacocinéticas y una baja toxicidad (Rodríguez-Riera, Idelmis Tolón-Murguía, & Antonio López-López, 2010).

Se trata de antibióticos de acción bactericida, eficaces contra bacterias en fase de crecimiento, con actividad dependiente del tiempo, que en general tienen buena distribución. Algunas modificaciones de la molécula original han dado lugar a

compuestos con mayor espectro antimicrobiano, pero la progresiva aparición de resistencias limita su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones (C. Suárez & Gudiol, 2009). En función de su espectro de actividad se clasifican en generaciones de la primera a la quinta.

Las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación se incluyen dentro de la categoría 2 del plan nacional frente a resistencia a los antibióticos (PRAN) como antibióticos que deben ser usados en medicina veterinaria como segunda elección y/o último recurso por suponer un riesgo para la salud pública en cuanto al riesgo de aparición de resistencias bacterianas (AEMPS, 2015).

Cefonicid es una cefalosporina de segunda generación de reciente aparición en medicina humana y que, administrada por vía parenteral, alcanza largos tiempos de vida media en esta especie lo que permite regímenes de dosificación de 1 administración al día. Además destaca por su buena distribución (Saltiel y Brogden, 1986).

Presenta una actividad eficaz contra organismos grampositivos y algunos gramnegativos, su mecanismo de acción, como el resto de antibióticos del grupo de los  $\beta$ -lactámicos, es mediante inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana.

La farmacocinética de cefonicid solo ha sido estudiada en medicina humana tras su administración parenteral.

En el presente estudio se pretende determinar la farmacocinética de cefonicid en la especie caprina con la finalidad de valorar sus propiedades farmacocinéticas y establecer su potencial utilidad clínica determinando las pautas posológicas (dosis e intervalo de dosificación) más adecuadas según la formulación empleada.

La especie caprina ha ido incrementando su importancia en producción animal de forma progresiva dada su capacidad multiproductiva ya que es capaz de proporcionar leche, carne y piel. Existen patologías infecciosas con una incidencia relevante en ganado caprino lechero que suponen grandes pérdidas económicas y elevan los costes de producción.

Las características farmacocinéticas de cefonicid se estudiarán tras su administración intravascular y extravascular (intramuscular y subcutánea) en la especie caprina. Se incluye además el estudio de la farmacocinética de dicho fármaco tras la administración

de una fórmula de liberación sostenida con Poloxámero 407 (P407) y 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

El Poloxámero 407 (P407) es un conglomerado de polímeros de polioxietileno que presenta una baja toxicidad y una excelente compatibilidad con otros compuestos químicos. Además, presenta una alta capacidad de solubilización de diferentes medicamentos. Su consistencia se modifica con la temperatura de manera que a una temperatura de 37°C presenta una consistencia de gel mientras que a 4°C su consistencia es líquida (Zhang, Parsons, Navarre, y Kompella, 2002).

La liberación desde este gel P407 ha sido estudiada en proteínas biológicas activas como la ureasa o la interleuquina-2 (Johnston, Punjabi, y Froelich, 1992), y en antibióticos como el ceftiofur (Zhang et al., 2002).

Las ciclodextrinas (CD) son una serie de oligosacáridos cíclicos que se utilizan por su capacidad de formar complejos de inclusión hidrosolubles en su cavidad interna con pequeñas moléculas y porciones de compuestos más grandes en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos para aumentar su solubilidad, estabilidad química y su absorción. Entre las ciclodextrinas más utilizadas se encuentra la hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD), una ciclodextrina modificada, caracterizada por su seguridad tras su administración parenteral (Davis & Brewster, 2004).

La utilización de sistemas conteniendo ambos poloxámero 407 y HP- $\beta$ -CD pueden ser muy interesantes ya que aúnan las propiedades de termogelificación y la habilidad de portadores (carriers) de fármacos de una y otra sustancias.

Si comparamos este tipo de formulaciones con las convencionales valoramos que es posible conseguir tiempos de liberación más prolongados, biodisponibilidades altas, reducción de la dosis total, disminución del número de administraciones y del manejo de los animales y por lo tanto de los costes veterinarios.

En base a lo expuesto hasta el momento, y teniendo en cuenta la reseñada importancia del ganado caprino en producción animal, así como que no existen estudios de farmacocinética de cefonicid en esta especie, se establecen los siguientes objetivos:

1. Establecer los parámetros farmacocinéticos de cefonicid tras la administración por vía intravenosa en cabras a una dosis de 10 mg/kg.

2. Establecer los parámetros farmacocinéticos de cefonicid tras la administración por las vías extravasculares (intramuscular y subcutánea) en cabras a una dosis de 10 mg/kg.
3. Establecer los parámetros farmacocinéticos de cefonicid tras la administración por vía subcutánea de una fórmula de liberación sostenida de Poloxámero 407 y ciclodextrina en cabras a una dosis de 20 mg/kg.
4. Establecer el perfil farmacocinético en leche de cefonicid tras la administración intravenosa, intramuscular y subcutánea de una formulación convencional, y tras la administración subcutánea de la formulación de liberación sostenida.

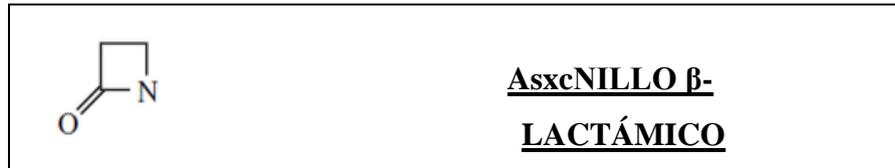
## **2.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## 2.1 ESTRUCTURA QUÍMICA Y CLASIFICACIÓN

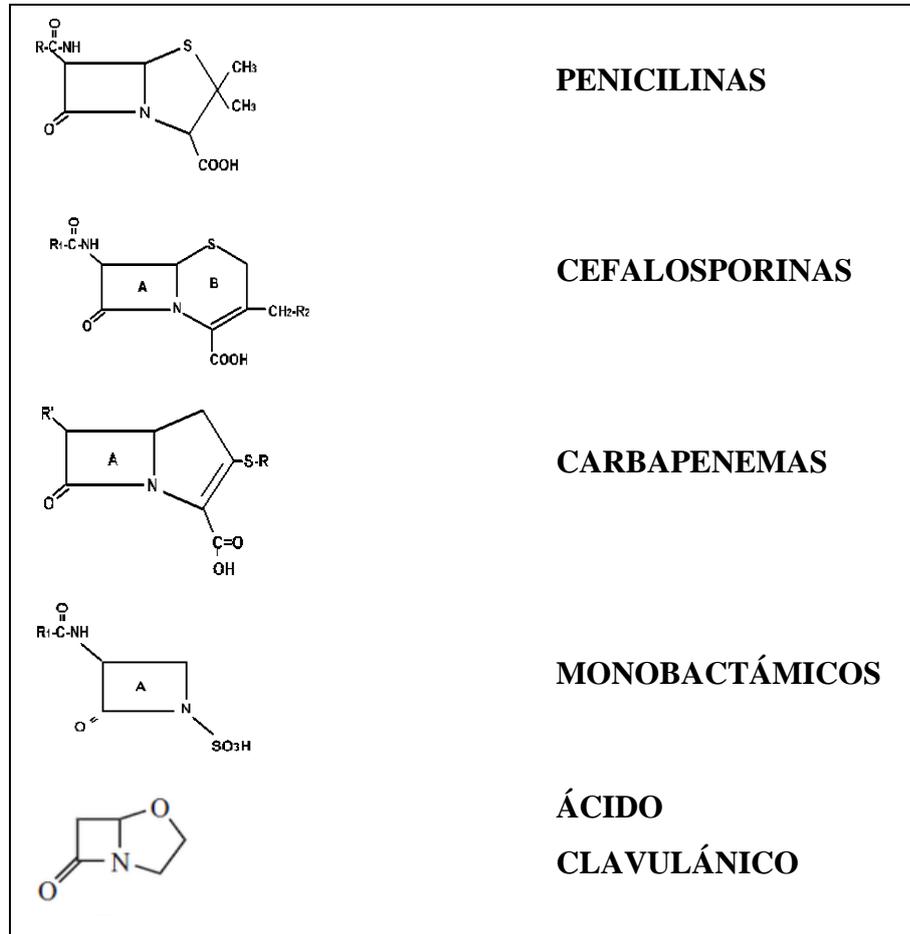
Los compuestos  $\beta$ -lactámicos constituyen un grupo de antibióticos que han sido y son ampliamente utilizados en el campo médico. Dicha popularidad está asociada directamente a las siguientes características: su baja toxicidad, amplio margen terapéutico, alta eficacia, bajo coste y a la existencia de una amplia gama de formas farmacéuticas disponibles. La penicilina, perteneciente a este grupo fue el primer antibiótico descubierto y manufacturado comercialmente.

El descubrimiento de la penicilina se atribuye a Alexander Fleming quien, en 1928, observó que el crecimiento de *Staphylococcus aureus* se inhibía ante la presencia del hongo *Penicillium notatum*. Este hongo producía una sustancia capaz de impedir el crecimiento no solo de diferentes tipos de estafilococos, sino también de muchos estreptococos (Fleming, 1929). A pesar de que esta observación fue confirmada por otros investigadores, pasaron más de 10 años antes que su uso comenzara a generalizarse en la clínica humana.

Este grupo de antimicrobianos se caracteriza por poseer en su estructura un anillo betalactámico, lo que les da nombre y les caracteriza químicamente. El anillo  $\beta$ -lactámico determina el mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de la pared celular), la escasa toxicidad directa (actúa sobre la pared celular del microorganismo, estructura que no está presente en la célula eucariota animal) y el principal mecanismo de resistencia (las betalactamasas) de esta gran familia de antibióticos. No obstante, para que el betalactámico sea activo, es preciso que esté unido a otros radicales, habitualmente otros anillos. La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, junto con las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos (llamado núcleo), modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas (García Sánchez, E., Fresnadillo Martínez, M. J., y Trujillar, 1999.)



*Figura 1: Anillo β-lactámico*



*Figura 2: Estructura química de los β-lactámicos.*

Las cefalosporinas constituyen el segundo grupo de derivados β-lactámicos descubierto y posiblemente el más amplio en cuanto a moléculas desarrolladas y comercializadas.

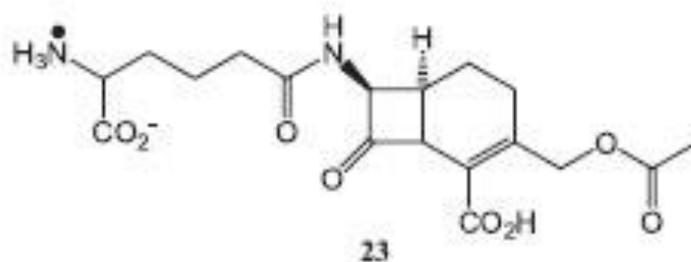
La historia de las cefalosporinas comenzó en 1948 en Cerdeña, con Giuseppe Brotzu al observar como una cepa de *Cephalosporium acremonium*, producía una sustancia que tenía actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Del líquido de cultivo del hongo se obtuvieron 3 antibióticos diferentes, resistentes a la hidrólisis por penicilinasas (variedad de betalactamasa específica frente a penicilinas) y

denominados cefalosporina P (activos frente a grampositivos), cefalosporina N (frente a gramnegativos y positivos) y cefalosporina C (parecido a la N, pero de menor potencia), siendo esta última la base de las nuevas cefalosporinas.

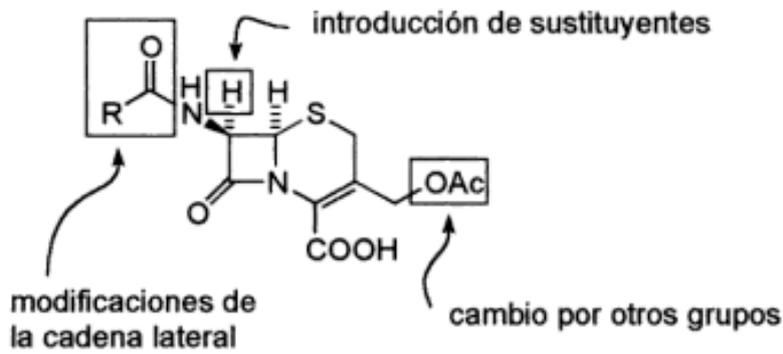
La cefalosporina C se aisló en la Escuela de Patología “Sir William Dunn” de la Universidad de Oxford, y en 1963 se consiguió modificar las cadenas laterales, conocidas como R1 y R2; las sustituciones en estas dos posiciones alteran de forma muy significativa algunas características fundamentales de la molécula, como su espectro, su actividad intrínseca y su farmacocinética, lo que ha conducido a numerosas cefalosporinas semi-sintéticas, con una actividad mucho mayor y un espectro antibacteriano mucho más amplio.

La cefalosporina C contiene una cadena lateral proveniente del ácido d- $\alpha$ -aminoadípico, el cual es condensado con un sistema de anillo  $\beta$ -lactámico dihidrotiazínico (ácido 7-aminocefalosporánico).

Los compuestos que contienen dicho ácido son relativamente estables en ácido diluido y muy resistentes a la penicilinas, sea cual sea la naturaleza de sus cadenas laterales y su afinidad por la enzima. La cefalosporina C es hidrolizada por acción del ácido, hasta la forma de ácido 7-aminocefalosporánico; este compuesto fue modificado por la adición de diferentes cadenas laterales hasta crear una familia completa de cefalosporinas (Goodman, Brunton, Chabner, & Knollmann, 2011).



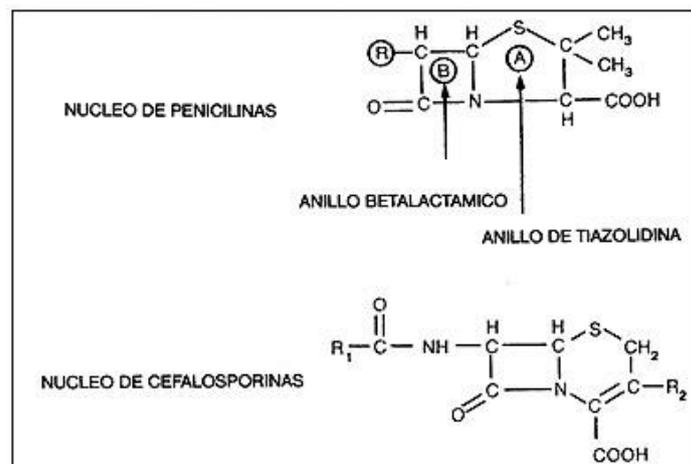
**Figura 3:** Cefalosporina C de *Acremonium spp.* y *Emericellopsis spp.* (Goodman et al., 2011).



**Figura 4:** Modificaciones moleculares en las cefalosporinas (Delgado Cirilo, Minguillón Llombart, y Joglar Tamargo, 2000).

### 2.1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS CEFALOSPORINAS

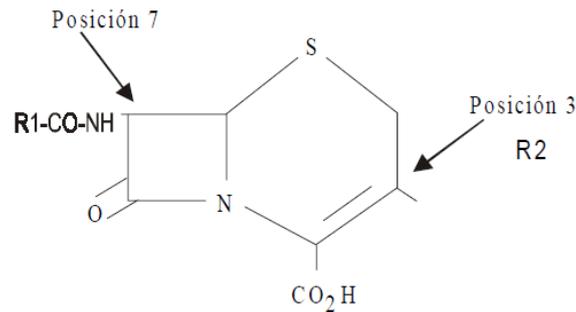
La estructura química básica de las cefalosporinas consiste en un anillo  $\beta$ -lactámico acoplado a otro de dihidrotiazina que en su conjunto se denomina núcleo cefem, a diferencia de las penicilinas que también poseen el anillo  $\beta$ -lactámico pero fusionado a un anillo tiazolidínico de 5 miembros.



**Figura 5:** Núcleos básicos de penicilina (superior) y de cefalosporinas (inferior)(Zurich y San Martín, 1991).

El núcleo activo de las cefalosporinas es el ácido 7-aminocefalosporánico, cuya estructura química es similar al ácido 6-aminopenicilánico. Poseen un anillo  $\beta$ -lactámico, y en vez del anillo pentagonal de tiazolidona de las penicilinas, tienen un anillo hexagonal de dihidrotiazina (Malgor y Valsecia, 2000).

Los derivados semisintéticos, se obtienen a partir de sustituciones que se realizan a partir de la cadena lateral del anillo  $\beta$ -lactámico.



**Figura 6 :** Núcleo básico de las cefalosporinas (Mella et al., 2001).

El carácter hexagonal del anillo de dihidrotiazina confiere mayor estabilidad frente a betalactamasas respecto de las penicilinas, que presentan una configuración pentagonal del anillo citado.

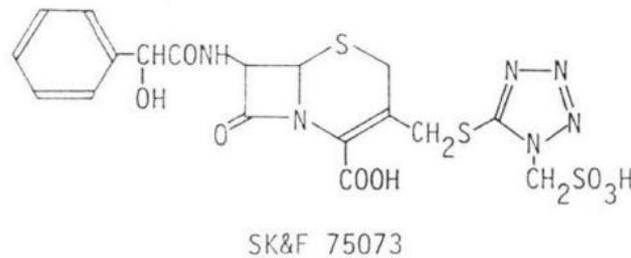
Tanto en penicilinas como en cefalosporinas, la ruptura del anillo betalactámico determina la pérdida de actividad antibacteriana, hecho que producen enzimas, betalactamasas, liberadas por diversas cepas y que constituye uno de los mecanismos más frecuentes de resistencia bacteriana.

El núcleo cefem cuenta con ventajas con relación al núcleo penam ya que, a diferencia de éste, presenta resistencia a muchas penicilinasas lo que hace que muchas bacterias que producen este tipo de enzimas sean susceptibles a las cefalosporinas. Esta propiedad explica el amplio espectro de actividad de las cefalosporinas (Fried y Hinthorn, 1985).

La introducción de diferentes sustituyentes, fundamentalmente en las posiciones 3 (R3) y 7 (R7) de dicho núcleo, posibilita obtener una amplia variedad de cefalosporinas con diferente espectro antimicrobiano, propiedades farmacocinéticas y grado de estabilidad química (William A. Petri, 2017).

Cefonicid es una cefalosporina semisintética de segunda generación.

Respecto a su estructura química, se caracteriza por la ausencia de la cadena de metiltiotetrazol que ha sido sustituida por una cadena tiotetrazol metilsulfónico en posición N. La primera cadena citada, presente en la estructura química de algunas cefalosporinas, se ha relacionado con alteraciones del tiempo de protombina y reacciones de tipo disulfiran. Además la cadena tiotetrazol metilsulfónico proporciona la prolongada vida media de eliminación de este fármaco (Azanza, Cuenca, Rubio, y Honorato, 2016).



**Figura 7:** Estructura química de cefonicid. (Mehta, Newman, Bowie, Nash, y Actor, 1981)

### 2.1.2 CLASIFICACIÓN

La clasificación de las cefalosporinas puede realizarse en base a diferentes criterios.

Podemos encontrar una clasificación basada en criterios biológicos o clasificación de O'Callaghan, actualmente de carácter histórico, que, en su momento subdividió a estos antimicrobianos en 7 grupos de acuerdo a su metabolismo y estabilidad a la degradación por  $\beta$ -lactamasas (O'Callaghan, 1979).

Una de las clasificaciones, de carácter químico, agrupa a las cefalosporinas de acuerdo a los sustituyentes presentes en el carbono de la cadena lateral de C7, distinguiéndose cuatro grupos: cefalosporinas sustituidas y no sustituidas a este nivel;  $\alpha$ - amino cefalosporinas y aril-oxi-imino cefalosporinas (Bryskier, Procyk, y Labro, 1990).

Otra clasificación se basa en el carácter farmacocinético, de acuerdo al tiempo de vida media en la especie humana. Se aplica fundamentalmente a las cefalosporinas de uso parenteral, así en el grupo 1, se incluyen aquellos compuestos que tienen vidas medias

menores de 1 hora (cefalotina, cefradina, cefapirina, cefoxitina); en el grupo 2 compuestos con vidas medias entre 1 y 3 horas (cefazolina, cefmetazol, cefuroxima, cefotaxima, ceftioxima, moxalactam, cefmenoxima, cefoperazona, ceftazidima, cefpiroma, cefepime) y finalmente en el grupo 3 aquellas cefalosporinas con tiempos de vida media mayores a 3 horas (cefpiramide, ceftriaxona, cefodizima). A su vez, dentro de cada uno de estos grupos las moléculas son subdivididas según la ruta principal de eliminación (renal, biliar) (Karchmer, 2000).

Existe también una clasificación más funcional, llevada a cabo por J.D. Williams, que subdivide a las cefalosporinas de acuerdo a sus propiedades microbiológicas, principalmente el espectro de actividad sobre bacterias grampositivas, gramnegativas, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobias.

El grupo I incluye las cefalosporinas de mayor actividad sobre grampositivos (cefradina, cefradoxilo, cefalexina, cefalotina); el grupo II, a cefalosporinas con mayor actividad sobre gramnegativos (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima); el grupo III a las que poseen actividad sobre *P. aeruginosa* (ceftazidima, cefoperazona) y el grupo IV a las que presentan actividad sobre bacterias anaerobias (cefoxitina, cefotetan, moxalactam) (Mella et al., 2001).

Desde el punto de vista clínico, la clasificación más utilizada agrupa a estos compuestos de acuerdo al desarrollo histórico y algunas características microbiológicas y estructurales en común, las denominadas generaciones de cefalosporinas (Mella, et al, 2001).

La clasificación por generaciones se basa en características generales de la actividad antimicrobiana. Los miembros de una misma generación comparten una actividad antibacteriana similar.

Dicha clasificación por generaciones se realiza de conformidad con el sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system, ATC*) (Botana López y Alberola, 2015).

## **CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN**

Todas tienen un mismo espectro, y sus diferencias principales son farmacológicas. Poseen una importante actividad frente a los cocos grampositivos (excepto enterococos y

estafilococos resistentes a la meticilina), así como contra la mayoría de las cepas de *E. coli*, *P. mirabilis* y *K. pneumoniae* (Cué Brugueras y Morejón García, 1998).

Las cefalosporinas de primera generación o de espectro reducido permiten la administración oral y parenteral.

Las de administración oral son llamadas fenilglicinas o derivados hidroxifenilglicinas e incluyen la cefalexina, cefadroxilo y cefradina.

Las de administración parenteral son la cefalotina, cefazolina, cefradina (también de administración oral) y cefapirina.

Este grupo de antibacterianos incluye sustitutos de la penicilina G que son resistentes a las penicilinasas de los *Staphylococcus*, por tanto, tienen una buena actividad contra bacterias aerobias grampositivas (con excepción de *Enterococos*, *Staphylococcus* resistentes a la meticilina, *Staphylococcus epidermidis* y *Pneumococos* resistentes a penicilina), y algunos organismos gramnegativos adquiridos en la comunidad (*Proteus mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*). No poseen actividad sobre, *Actinobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus indol-positivo* y *Pseudomonas* (John F. Prescott, Baggot, y Walker, 2002). Además, no son útiles para el tratamiento de infecciones producidas por *Salmonella spp.* y *Shigella spp.*

Presentan un tiempo de vida media o semivida corto (aunque cefazolina y cefadroxilo presentan tiempos de eliminación más prolongados que el resto), atraviesan débilmente la barrera hematoencefálica (BHE) con bajos niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) y su excreción es por vía urinaria. Son útiles en el tratamiento de infecciones urinarias por especies sensibles (Rivas, Rivas, Dávila, y Rodríguez, 2002).

En medicina veterinaria, la cefalexina oral, el cefadroxilo y la cefazolina parenteral son las cefalosporinas de primera generación más utilizadas, principalmente para infecciones de la piel y tejidos blandos como la pioderma causada por *Streptococos* y *S. aureus*, y endocarditis bacteriana causada por *Streptococcus viridans* y *S. aureus*.

## **CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN.**

La segunda generación de cefalosporinas constituye un grupo heterogéneo, con espectros de actividad variables.

Las cefalosporinas de segunda generación ofrecen una mayor cobertura que las de primera generación frente a los bacilos gramnegativos con una mayor actividad contra microorganismos gramnegativos como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria spp.* Sin embargo, presentan una eficacia semejante o menor que las de primera generación sobre bacterias grampositivas como *S. aureus* y *S. intermedius* (USP Veterinary Pharmaceutical Information Monographs - Antibiotics, 2003).

En general tienen una semivida corta, atraviesan la BHE mejor que las de primera generación, sin embargo, no se consideran agentes de elección en el tratamiento de meningitis bacteriana aguda y se eliminan vía renal (Rivas et al., 2002).

En este grupo, igual que las cefalosporinas de primera generación encontramos cefalosporinas orales y parenterales. Las orales son llamadas también ésteres-profármacos e incluyen al loracarbef (que a pesar de ser una fenilglicina, se puede clasificar como de segunda generación por sus propiedades antibacterianas), cefaclor, cefuroxima axetilo y cefprozil (Velasco et al., 1994).

Las de uso parenteral, son el cefamandol, cefonicid, cefoxitina, ceforinida, cefuroxime, cefotetan y el cefmetazole (Mandell y Petri, 1940).

En medicina veterinaria, las indicaciones de este grupo están generalmente reservadas para las infecciones resistentes a las de primera generación (Caprile, 1988).

El cefonicid es una cefalosporina parenteral con características que lo diferencian del resto de cefalosporinas de segunda generación. La característica más notable de este fármaco es su farmacocinética, presentando una vida media de eliminación muy prolongada (4-4,5 horas), lo que permite su administración en intervalos, en comparación, más prolongados (Azanza et al., 2016).

En esta generación de cefalosporinas, también se agrupan otras moléculas que técnicamente corresponden a:

Cefamicinas: químicamente son 7-alfa metoxi-cefalosporinas. Se incluyen en estas moléculas la cefoxitina y el cefotetan que presentan una potente actividad sobre *Bacteroides fragilis* (Fried y Hinthorn, 1985).

Carbacefemas: químicamente estos compuestos se caracterizan porque el azufre del anillo dihidrotiazínico del grupo cefem está sustituido por un carbono (carba) de un grupo metileno (CH<sub>2</sub>). Así loracarbef se diferencia de cefaclor sólo por el cambio estructural previamente señalado (carbono en vez de azufre) (Cooper, 1992).

### **CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN**

Las cefalosporinas de tercera generación suelen resultar más eficaces *in vitro* frente a los bacilos gramnegativos y frente a los cocos grampositivos (excepto *S. aureus*) que los fármacos de primera y segunda generación. Representan uno de los grupos de antibióticos de mayor uso actualmente, pues todas ellas son extremadamente activas contra la mayoría de las bacterias gramnegativas (excepto *Enterobacter* y *Citrobacter*) incluyendo las *Enterobacteriaceae spp.* y otros organismos entéricos, así como *Serratia marcescens*, y también contra bacterias productoras de β-lactamasas.

La ceftazidima y la cefoperazona, pertenecientes a este grupo, son activas contra *Pseudomonas aeruginosa*, pero son menos activas que otros agentes de tercera generación contra cocos grampositivos.

Los compuestos de esta generación se caracterizan por presentar, al menos, dos de estas características:

- En posición C-7 del núcleo cefem, la presencia de un anillo 2-aminotiazolil como cadena lateral;
- un amplio espectro de actividad;
- una elevada actividad sobre *Enterobacteriaceae spp.* (excepto sobre cepas hiperproductoras de cefalosporinasas), *Neisseria spp.* y *Haemophilus influenzae* (Klein y Cunha, 1995).

Al igual que en los grupos anteriores hay parenterales y orales. Cefixima, cefdinir, cefpodoxima proxetilo y ceftibuten son las orales y cefoperazona, ceftazidima, moxalactam, cefotaxima, ceftizoxima, cefmenoxima y ceftriaxona son parenterales. Ceftiofur es una cefalosporina que se clasifica dentro de este grupo sin encajar claramente, por lo que es llamada cefalosporina de nueva generación.

Alcanzan concentraciones eficaces en una amplia variedad de tejidos y parénquimas, entre ellos sangre, orina, bilis, pulmones, líquido peritoneal y meninges (Mella et al.,

2001). En medicina veterinaria, no constituyen un fármaco de primera elección en el momento actual debido a que pertenecen a la categoría 2 y su uso debe reservarse a situaciones en las que no existe otra alternativa disponible.

En este campo se utilizan para el tratamiento de las infecciones de tejido óseo y cartilaginoso, neumonías, enteritis, endocarditis, rinosinusitis y cistitis.

### **CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN.**

Tienen un extenso espectro de acción comparadas con las de tercera generación y presentan una gran estabilidad contra  $\beta$ -lactamasas de origen cromosómico y plasmídico, además de poca o ninguna capacidad para inducir la producción de  $\beta$ -lactamasas tipo I (Baldo, 1999).

Sus características químico-estructurales, son moléculas zwitteriónicas, proporciona a estas cefalosporinas capacidad de penetración a través de las porinas superior a las de tercera generación (de manera selectiva a través de la porina Omp F), lo que les permite alcanzar altas concentraciones en el espacio periplásmico de los bacilos gramnegativos (Mella et al., 2001).

Poseen actividad frente a *Enterobacter* y *Citrobacter* y, tiene particular uso terapéutico en el tratamiento de infecciones debidas a bacilos aerobios gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación, con lo que se logra su erradicación, y tienen mejor actividad contra algunos grampositivos (Bonfiglio y Marchetti, 2000).

Las cefalosporinas de cuarta generación usadas actualmente en medicina veterinaria solo incluyen la cefquinoma, un antibiótico de amplio espectro, seguro, bien tolerado y usado de forma parenteral principalmente en bovino para el tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina y en ocasiones de forma intramamaria para el tratamiento de la mastitis (Caprile, 1988).

Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación seleccionan cepas multirresistentes que, por su capacidad infecciosa suponen un grave riesgo sanitario entre especies animales y humana y por tanto, su uso en animales de compañía debe ser reducido (Botana López y Alberola, 2015).

## CEFALOSPORINAS DE QUINTA GENERACIÓN

Este grupo está formado por especialidades desarrolladas para medicina humana de dispensación hospitalaria.

CLASIFICACION DE LAS PRINCIPALES CEFALOSPORINAS			
GENERACIÓN	VIA DE ADMINISTRACIÓN	EJEMPLOS	USO VETERINARIO
PRIMERA GENERACIÓN	ORAL	<b>Cefadroxilo, Cefalexina</b> , Cefradina, Cefacetril, Cefaloglycin, <b>Cefalonium</b> Cefaloridina.	<b>Cefadroxilo:</b> perro y gato. <b>Cefalexina:</b> perro y gato e intramamario en bovino. <b>Cefalonium:</b> intramamario en bovino.
	PARENTERAL	Cefalotina, Cefazolina, <b>Cefapirina</b> , Cefradina, Cefaloridina, Cefatrizina Cefazaflur, Cefazedona, Cefroxadine, Ceftezol	<b>Cefapirina:</b> uso intramamario e intrauterino en bovino.
SEGUNDA GENERACIÓN	ORAL	Cefaclor, Cefuroxima axetilo Cefprozil, Loracarbef	
	PARENTERAL	Cefonicida, Cefoxitina, Cefuroxima, Cefamandol, Cefmetazol, Cefotetan, Cefamicina, Cefoxitina, Cefmetazol, Cefminox, Cefotetan, Cefbuperazona, Cefuzonam	
TERCERA GENERACIÓN	ORAL	Cefixima, Cefpodoxima proxetilo Ceftibuteno, Cefditoreno Cefetamet, Cefdinir, Latamoxef	
	PARENTERAL	Cefminox, Cefotaxima, Ceftazidima Ceftriaxona, <b>Cefoperazona</b> Ceftizoxima, Moxalactam Cefpiroma, Cefodizima, Cefmenoxima Cefsulodina, <b>Ceftiofur</b> , Cefpodoxima Cefcapene, Cefdaloxima, <b>Cefovecina</b> Cefpimizol, Cefteram, Ceftiolene.	<b>Cefoperazona:</b> uso intramamario en bovino. <b>Ceftiofur:</b> uso en porcino y bovino. <b>Cefovecina:</b> uso en perros y gatos
CUARTA GENERACIÓN	PARENTERAL	Cefepima, Cefaclidina, Cefoselis Cefelidina, Cefluprenam, Cefozopran Cefpiroma, <b>Cefquinoma</b> , Flomoxef	<b>Cefquinoma:</b> uso en equino, porcino y bovino.
QUINTA GENERACIÓN	PARENTERAL	Ceftarolina, Ceftobiprol	

**Tabla I:** Clasificación de las principales cefalosporinas.

## 2.2 MECANISMO DE ACCIÓN

Las cefalosporinas, como antibióticos pertenecientes al grupo de  $\beta$ -lactámicos, ejercen su acción al interferir sobre la síntesis de la pared celular bacteriana produciendo finalmente la lisis de éstas.

El mecanismo de acción se lleva a cabo al inhibir la síntesis de peptidoglicano, sustancia química que interviene como componente heteropolimérico en la formación de la pared bacteriana.

La pared celular se compone de cadenas de glucano, que son cordones lineales de piranosanida con dos aminoazúcares alternantes: N-acetilglucosamina y N-acetilmurámico. Estos polímeros lineales se ligan entre sí transversalmente mediante otras cadenas peptídicas (péptidoglucano). Los péptidos que forman estas cadenas de unión son los que le otorgan las características individuales de cada bacteria (Malgor y Valsecia, 2000).

Se ha determinado la existencia de varias enzimas esenciales para la síntesis de la pared que se han denominado Proteínas Fijadoras de Penicilina o PBPs (Penicillin Binding Proteins). Existen por lo menos 9 PBPs: PBP1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 4', 5 y 6. Todas las bacterias contienen varias PBPs. La afinidad de los betalactámicos por las PBPs es variable y de ello depende su actividad antibacteriana específica.

PBP 1a, PBP 1b, PBP 2 y PBP 3 son las más importantes (Neu, 1985). Durante el desarrollo bacteriano normal, la PBP1a funciona como una transpeptidasa que favorece la reticulación del peptidoglicano estabilizando la pared celular. PBP 1b es también una peptidasa que permite el crecimiento de la célula. PBP 2 mantiene la forma de los bacilos, y PBP 3 participa en la formación del tabique cuando la bacteria se encuentra en división. PBP 4, PBP 5 y PBP 6 no son esenciales para la supervivencia bacteriana, por lo que la unión a estas proteínas es menos crítica (Fried y Hinthorn, 1985).

Las penicilinas inhiben las PBPs 1a, 1b, 2, 3, y 4. Las cefalosporinas, principalmente las de amplio espectro, inhiben las PBP 1, 2 y 4 (Malgor y Valsecia, 2000).

La administración simultánea de dos antibióticos  $\beta$ -lactámicos que interaccionen con diferentes PBPs puede asociarse a una acción sinérgica entre ambos, sin embargo, la combinación de penicilinas o cefalosporinas que enlazan con las mismas PBPs pueden provocar un efecto antagónico (Fried y Hinthorn, 1985).

Los compuestos cefalosporínicos se unen de forma covalente a estos receptores específicos de la pared bacteriana.

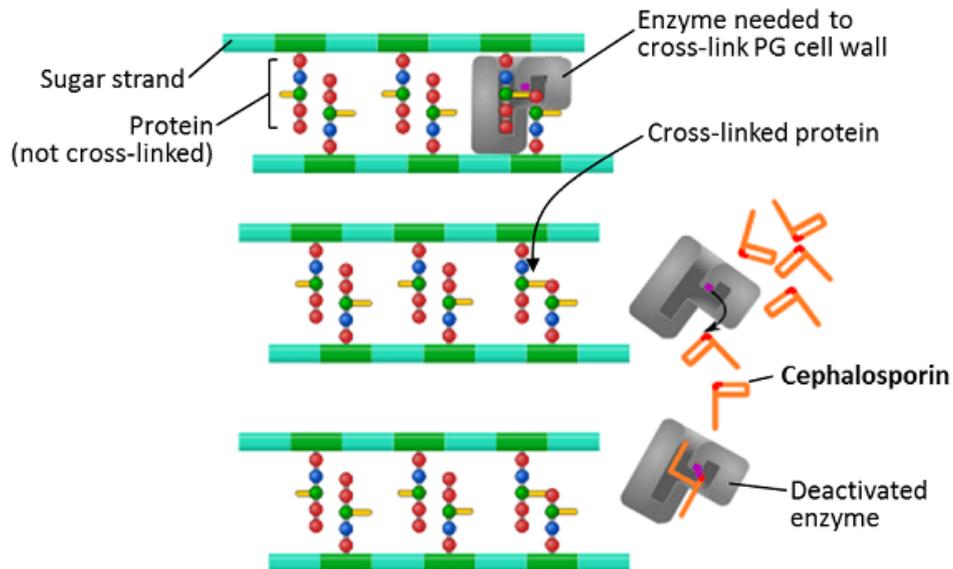
En las bacterias grampositivas, las PBPs se disponen en la membrana citoplasmática expuestas al medio, sin embargo, en las bacterias gramnegativas, estas proteínas se disponen hacia el espacio periplásmico al contar estos microorganismos con membrana externa, lo que constituye una barrera importante al paso de moléculas. Para que una cefalosporina alcance su blanco (PBP) en un bacilo gramnegativo debe poseer una adecuada penetración a través de las porinas de la membrana externa (canales que permiten el ingreso de moléculas desde el medio externo hacia el espacio periplásmico) (Mella et al., 2001).

La unión del antibiótico con dichos receptores PBP supone la inhibición de la reacción de transpeptidación, deteniendo la síntesis y unión de peptidoglicanos, impidiendo la formación de la envoltura protectora y provocando un aumento de la presión hiperosmótica que ocasiona la lisis bacteriana (Shahbaz, 2017). Esta reacción es posible debido a que los antibióticos  $\beta$ -lactámicos tienen una estructura similar a los dos últimos aminoácidos del pentapéptido (D-alanina-D-alanina) que une las moléculas de peptidoglicano. Se ha descrito además, que las PBPs bloquean la actividad de las transglicolasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas interrumpiéndose de esta manera el ensamblaje de las moléculas precursoras del peptidoglicano, provocando de esta manera, la interrupción de la síntesis de la pared bacteriana que unido a la posible activación de autolisinas bacterianas que destruyen el peptidoglicano, llevaría finalmente a la lisis osmótica y, por tanto, a la muerte de la bacteria (Neu, 1985).

El proceso descrito presenta mayor intensidad en la fase aguda de las infecciones cuando las bacterias están en crecimiento activo y se produce la síntesis de la pared celular, originándose además formas juveniles más sensibles a la acción de las cefalosporinas (Katzung, Trevor, y Arias Rebatet, 2010). Este grupo de antibióticos presenta, por tanto, una acción bactericida en la fase de crecimiento bacteriano (Zamora Marín et al., 1998).

La actividad de las cefalosporinas va a depender de su capacidad para penetrar en la pared celular bacteriana, su resistencia a la inhibición de las enzimas bacterianas conocidas como  $\beta$ -lactamasas y su capacidad de unirse a las PBPs e interrumpir la síntesis de los peptidoglicanos de la pared bacteriana (Carrasco, 1994). Los mecanismos de resistencia bacteriana, por tanto, van a estar relacionados con la aparición de uno o varios de estos

mecanismos de actividad, siendo el más importante la inhibición producida por las enzimas  $\beta$ -lactamasas.



**Figura 8:** Mecanismo de acción de las cefalosporinas (Available via license: CC BY 4.0)

En resumen, las cefalosporinas presentan un efecto bactericida en fase de crecimiento al inhibir la transpeptidación y por tanto la síntesis de peptidoglicano en la formación de la pared celular bacteriana, impidiendo la formación de esta cubierta.

Las diferencias en afinidad de los diferentes compuestos cefalosporínicos con los tipos de PBPs y los diversos mecanismos de defensa bacteriana explican las variaciones de la actividad bactericida de este grupo de antibióticos.

El resultado final es la formación de una pared bacteriana defectuosa con pérdida de la protección frente a un medio hiper o hipotónico, aumento de la masa citoplasmática y de la presión intracelular, lisis de la pared y finalmente la muerte celular (Malgor y Valsecia, 2000).

### 2.3 ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Las cefalosporinas son antibióticos bactericidas que inhiben la síntesis de la pared bacteriana al igual que las penicilinas y se clasifican por generaciones, en base a la similitud de su actividad antibacteriana. Las más modernas han ido incrementando su actividad contra las bacterias gramnegativas.

GENERACIÓN	ESPECTRO DE ACTIVIDAD		ESTABILIDAD FRENTE A $\beta$ -LACTAMASAS
	Gram +	Gram -	
Primera	+++	+	+
Segunda	++	++	++
Tercera	+	+++	+++
Cuarta	++	++++	++++

**Tabla II:** Espectro de actividad de las cefalosporinas. Elaboración propia a partir de Caprile, 1988.

### 2.3.1 CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de la primera generación poseen actividad satisfactoria contra bacterias grampositivas y actividad relativamente modesta contra microorganismos gramnegativos.

Pueden considerarse como la generación con máxima actividad frente a las bacterias grampositivas entre las que se incluyen *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *S. aureus*, *Staphylococcus intermedius* (típico en infecciones de piel) y otros estafilococos productores de betalactamasas (Botana López y Alberola, 2015)

Son excepciones a dicha actividad los enterococos, *S. aureus* resistente a meticilina, y *S. epidermidis* (Caprile, 1988).

Son eficaces contra muchos agentes gramnegativos como *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* (Cué Brugueras y Morejón García, 1998), pero la aparición de resistencias en éstos es bastante común, por lo que no se consideran antibióticos de gran eficacia contra microorganismos gramnegativos. Su espectro de eficacia es parecido al de las aminopenicilinas (Botana López y Alberola, 2015).

Son efectivas también contra otros agentes gramnegativos como *Actinobacillus*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae* y *Pasteurella*, sin embargo,

organismos como *Actinobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* indol-positivo y *Pseudomonas* son resistentes a este grupo de cefalosporinas.

Los agentes de este grupo son menos resistentes a las  $\beta$ -lactamasas y no son tan efectivos como las penicilinas contra gérmenes anaerobios. Algunas bacterias anaeróbicas, como *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*, son susceptibles, con la excepción de las *Bacteroides fragilis* que producen betalactamasas y *Clostridium difficile* (Caprile, 1988).

Las cefalosporinas de primera generación no son en general, resistentes a las betalactamasas. Sin embargo, la cefalotina en especial, es uno de los antibióticos más resistentes a las betalactamasas estafilocócicas, por lo es un agente de uso alternativo y útil en infecciones graves como endocarditis por estafilococos productores de betalactamasas (Malgor y Valsecia, 2000).

La cefalotina, al igual que la cefapirina, son las cefalosporinas de esta generación con mayor actividad frente a los estafilococos (Botana López y Alberola, 2015).

Cefalotina posee un espectro de acción principalmente contra grampositivos con muy poca actividad contra gramnegativos. Por vía parenteral son muy activas contra *Streptococcus bovis*  $\beta$ -hemolítico, *S. Intermedius*, *S. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus equigenitalis* y algunas cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Actinobacillus spp.*, y *Pasteurella spp.*

La cefalexina, autorizada para su uso en medicina veterinaria, es administrada principalmente por vía oral y tiene un espectro similar al grupo en el que se incluye, destacando la resistencia de microorganismos como *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, algunos estafilococos, *Proteus spp. indolpositivos*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* y *Citrobacter spp.* (Sumano López y Ocampo Camberos, 2006).

### 2.3.2 CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de segunda generación presentan similar eficacia contra microorganismos grampositivos, con una actividad ligeramente mayor frente a gramnegativos (Goodman et al., 2011).

Podemos decir, por tanto, que estas cefalosporinas poseen un espectro antibacteriano mayor que las de la primera generación, al presentar una eficacia similar a éstas frente a bacterias grampositivas y una eficacia mayor frente a gramnegativas como *E. coli*,

*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* y *Haemophilus influenzae* (Botana López y Alberola, 2015). También presentan mayor actividad que las cefalosporinas de primera generación contra *Neisseria* (Caprile, 1988).

Poseen mayor resistencia a las betalactamasas bacterianas y atraviesan mejor la capa externa de los microorganismos gramnegativos (Botana López y Alberola, 2015).

Generalmente, esta generación de cefalosporinas es inefectiva contra *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Actinobacter spp.*, y anaerobios (incluido *Bacteroides fragilis*), con la excepción de cefoxitina y cefotetán, consideradas técnicamente cefamicinas, que son efectivas contra organismos anaerobios gramnegativos incluido *Bacteroides fragilis* (ya que ambas son resistentes a la cefalosporinasa que produce dicha bacteria), pero tampoco son activas contra *Pseudomonas* (Sumano López y Ocampo Camberos, 2006).

El cefonicid, administrado por vía parenteral, se considera eficaz contra organismos grampositivos y algunos gramnegativos de la familia Enterobacteraceae. Se puede considerar menos activo que cefalosporinas más antiguas contra cocos grampositivos. (Barriere, Hatheway, Gambertoglio, Lin, y Conte, 1982)

Cabe destacar su actividad frente a organismos especialmente sensibles a este antibiótico como *Streptococcus* (con la excepción, común a todas las cefalosporinas, de *Streptococcus faecalis*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Próteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* y *Haemophylus influenzae*. Otros organismos menos sensibles serían *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Citrobacter freundii* y *Enterobacter*. La actividad de cefonicid frente a microorganismos anaerobios es escasa (Azanza et al., 2016). Dicho espectro de actividad es en parte explicado por la resistencia relativa de cefonicid a la hidrólisis de varias betalactamasas producidas por microorganismos gramnegativos (Mehta et al., 1981)

La mayoría de las cepas de *Serratia marcescens* son resistentes a la acción de cefonicid, al igual que todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (Barriere et al., 1982). *Bacteroides fragilis* es también resistente a la acción de cefonicid (Garber, Goldenberg, Libai, y Muller, 2004).

### 2.3.3 CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de tercera generación poseen, en general, menor actividad contra bacterias grampositivas que las de primera y segunda generación. Sin embargo, presentan

una elevada resistencia a las betalactamasas y poseen adecuada actividad antibacteriana ante numerosas infecciones provocadas por gérmenes gramnegativos. (Malgor y Valsecia, 2000).

Las cefalosporinas de este grupo pueden considerarse las de mayor eficacia frente a bacterias gramnegativas resistentes a otros antibióticos, mientras que la actividad frente a estafilococos y estreptococos es muy variable entre las cefalosporinas pertenecientes a esta generación (Botana López y Alberola, 2015).

Presentan, por tanto, un amplio espectro de actividad frente a bacterias gramnegativas. Muchas enterobacterias son altamente susceptibles a estos agentes con excepción de *Enterobacter cloacae*, con gran tendencia a desarrollar resistencia a la acción de estas cefalosporinas (Klein y Cunha, 1995).

Solo dos agentes de este grupo, ceftazidima y cefoperazona son activos contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Este grupo es el más efectivo de las cefalosporinas frente a aerobios gramnegativos antibiótico-resistentes, además de efectivos contra *Proteus vulgaris*, *Citrobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.* y *Moraxella spp.*

Las cefalosporinas de tercera generación son generalmente efectivas frente a *Streptococcus pneumoniae* penicilina-resistente (Caprile, 1988).

Ceftiofur, el único fármaco de esta generación aprobado para su uso veterinario, no se considera claramente integrado en este grupo, pues tiene algunas características que le otorgarían una categoría exclusiva. Su actividad frente a grampositivos es mayor que la del resto, siendo su actividad frente a *Pseudomonas spp.* escasa (Botana López y Alberola, 2015).

Como hemos mencionado, ceftiofur presenta gran actividad contra bacterias grampositivas, así como contra *Streptococcus spp.*, cepas productoras de betalactamasas y organismos anaerobios como *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melanogenicus* (Sumano López y Ocampo Camberos, 2006).

Presenta además, buena actividad contra patógenos como *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Haemophilus somnus* y *Escherichia coli*, inclusive cepas productoras de betalactamasas (John F. Prescott et al., 2002).

#### 2.3.4 CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN

Este grupo de cefalosporinas muestra un espectro de actividad más extenso que las de tercera generación tanto contra microorganismos grampositivos como gramnegativos así como un incremento de su estabilidad frente a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas (Caprile, 1988).

La presencia, en su estructura de un amonio cuaternario cargado positivamente unido al anillo de dihidrotiazina, se traduce en una mejor penetración a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas y una menor afinidad para algunas  $\beta$ -lactamasas producidas por bacilos gramnegativos respecto a las cefalosporinas de tercera generación (Mella et al., 2001).

Presentan elevada actividad frente a *Enterobacteriaceae*, moderada actividad frente a *P. aeruginosa* y una actividad mejorada con respecto a las de generaciones anteriores frente a *Staphylococci spp.* (Caprile, 1988).

En forma general y práctica puede señalarse que estos agentes despliegan una actividad superior a la de ceftriaxona y cefotaxima sobre bacilos gramnegativos multiresistentes (*Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Providencia* y cepas de *Proteus* indol negativo hiperproductoras de cefalosporinasas y/o sobre de cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido o BLEE ) y equivalente al de estos compuestos de tercera generación sobre cepas de bacterias gramnegativas susceptibles y *S. pneumoniae*. Con relación a su actividad sobre *P. aeruginosa*, estas moléculas tienen una actividad antibacteriana comparable, pero no superior, a la de ceftazidima (Mella et al., 2001).

En medicina veterinaria, este grupo de cefalosporinas, representadas por cefquinona, la única cefalosporina de cuarta generación presente en este ámbito, se indica generalmente contra infecciones resistentes a betalactamasas.

Drug	Generation	<i>S. aureus</i> <sup>b</sup>	<i>E. coli, Klebsiella, Proteus</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacteroides</i>	Other anaerobes
Cephalothin	1	+++	++	-	-	-	+
Cefuroxime	2	++	+++	-	-	-	+
Cefoxitin	2	+	+++	+	-	++	++
Cefotaxime	3	++	+++	+	-	+	++
Ceftazidime	3	+	+++	++	+++	-	-
Ceftriaxone	3	+	+++	+	-	-	+
Cefepime	4	++	+++	+++	+++	-	+

<sup>a</sup>+++, highly active; ++, moderately active; +, limited activity; -, no clinical activity; susceptibilities for individual isolates may vary.

<sup>b</sup>Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Table adapted from Marshall and Blair, 1999; because of the extensive development of resistance in Enterobacteriaceae since that time, this table should be interpreted as a dated overview.

**Tabla III:** Actividad relativa de varias cefalosporinas contra bacterias oportunistas. (John F. Prescott et al., 2002).

### 2.3.5 CEFALOSPORINAS DE QUINTA GENERACIÓN

Este grupo está formado por especialidades de medicina humana de dispensación hospitalaria. Se caracterizan por su espectro extendido frente a bacterias grampositivas multiresistentes. Incluye ceftarolina y ceftobiprol (Rodríguez, Tolón, y López, 2013).

Ceftobiprol es activo frente a *Staphylococcus aureus* y a estafilococos coagulasa negativos, sensible y resistente a meticilina. También presenta actividad frente a las cepas resistentes a vancomicina (VRSA). Este compuesto se une e inhibe a la mutada enzima PBP2a y de esta forma inactiva MRSA.

Su espectro es similar al de las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, ceftiproma), muy activo frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* no productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *H. Influenzae*, *Morganella morganii*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *Moraxella catarrhalis*. No es activo frente a los bacilos no fermentadores: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas aeruginosa*, ni frente a gérmenes anerobios como el *Bacteroides fragilis* (Morejón, 2011).

Ceftaroline presenta actividad bactericida contra el MRSA además de un amplio espectro de acción frente a importantes patógenos grampositivos de forma similar a ceftobiprol (Duplessis y Crum-Cianflone, 2011).

## 2.4 MECANISMOS DE RESISTENCIA

Está bien definido que los mecanismos de resistencia que desarrollan las bacterias frente a los antibióticos cefalosporínicos, actúan en cada una de las etapas implicadas en el despliegue de su actividad antibacteriana, que son independientes entre sí, pero que también pueden actuar sinérgicamente (Rice, 2012).

Con respecto a las cefalosporinas, existen varios mecanismos a través de los cuales una bacteria puede ser o puede volverse resistente a su acción.

La resistencia puede aparecer debido a que el antibiótico

1. Es incapaz de penetrar en lugar diana de acción dentro de la pared celular, debido a la modificación de la membrana externa de la bacteria con disminución de la permeabilidad de la pared microbiana.
2. Tiene una afinidad muy débil por las enzimas PBPs implicadas
3. Puede ser destruido por enzimas betalactamasas de forma previa a la llegada a su sitio de acción (Caprile, 1988).

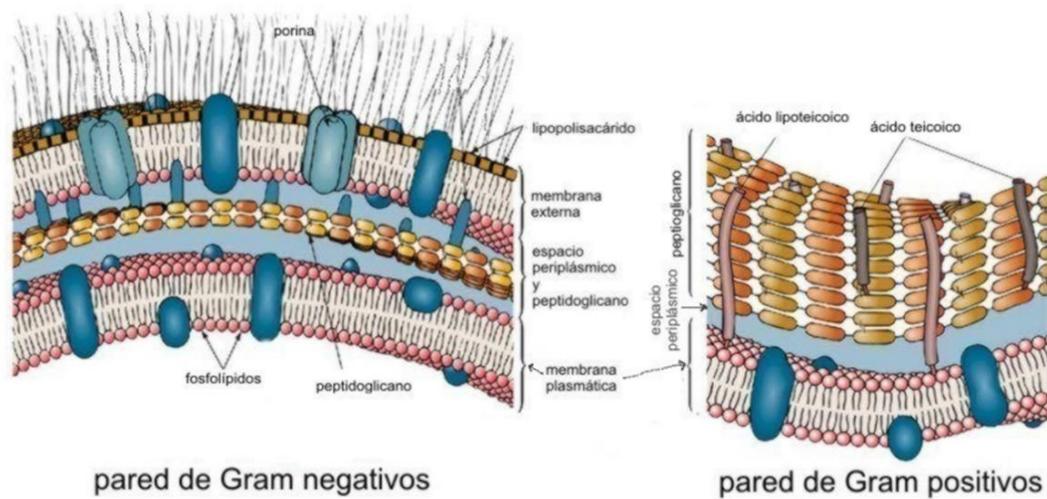
### 2.4.1. CAMBIOS EN LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA EXTERNA

Las bacterias pueden generar cambios en la bicapa lipídica, aunque la principal causa de alteraciones de la permeabilidad se debe a cambios en las porinas.

La resistencia debida a la alteración en la penetración del antibiótico para alcanzar las PBPs, solo ocurre en microorganismos gramnegativos que presentan una pared externa impermeable de la cual carecen las bacterias grampositivas.

La pared celular de las bacterias grampositivas se compone principalmente de polímeros de ácido teicoico y ácido teicurónico que son barreras ineficaces para la entrada de pequeñas moléculas, como las cefalosporinas, en la célula bacteriana (Caprile, 1988).

Las bacterias gramnegativas, sin embargo, poseen una envoltura celular que se encuentra externamente a la pared celular del peptidoglicano. Esta envoltura celular contiene grandes cantidades de fosfolípidos y actúa como una barrera efectiva para muchas sustancias hidrófilas (Leive, 1974).



**Figura 9:** Pared de bacterias gramnegativas y grampositivas (M. Prescott, Harley, Klein, Gamazo de la Rasilla, y Uzcudum, 2002).

Los antibióticos betalactámicos atraviesan la membrana externa y penetran en los microorganismos gramnegativos a través de conductos proteínicos de la membrana externa llamados porinas (Katzung, Trevor, y Arias Rebatet, 2010).

Las porinas forman canales embebidos en la membrana externa que regulan la entrada de algunos elementos, entre ellos, los antibióticos de este grupo. Los cambios en su conformación pueden llevar a que la membrana externa no permita el paso de estos agentes al espacio periplásmico de las bacterias (Dávalos Moscol, 1998).

Existen estudios que han puesto de manifiesto que la capacidad de las cefalosporinas para penetrar en esta envoltura celular en concentraciones adecuadas para ejercer su acción es un factor importante en su actividad bacteriana (Sawai, Matsuba, Tamura, y Yamagishi, 1979).

En el caso de las especies bacterianas de *Pseudomonas sp.* y *Actinobacter sp.* es conocido que contienen un número significativamente menor de poros transmembrana que otras bacterias gramnegativas relacionándose, al menos parcialmente, este mecanismo de restricción de entrada de agentes betalactámicos con la resistencia intrínseca de estas especies a este grupo de antibióticos (Neu, 1985).

#### 2.4.2. AFINIDAD POR PBPs (Proteínas Fijadoras de Penicilina)

La disminución de la actividad farmacológica y la resistencia clínica farmacológica, secundaria a una disminución de la afinidad de la cefalosporina por PBPs específicas, es un fenómeno bien caracterizado. Aunque este mecanismo de resistencia es relativamente poco frecuente, su aparición generalmente da como resultado la resistencia clínica de las bacterias a muchos agentes betalactámicos, incluidas las cefalosporinas (Caprile, 1988).

Un microorganismo puede ser intrínsecamente resistente debido a diferencias estructurales en las PBPs que son el punto de acción de dichos fármacos. Además, una cepa sensible puede adquirir resistencia de este tipo, por generación de PBPs de alto peso molecular que muestran menor afinidad por el antibiótico (Goodman et al., 2011).

Esta variación, en la que, una especie sensible puede adquirir este tipo de resistencia, puede producirse debido a mutación, aunque este mecanismo es poco relevante en el caso de los antibióticos betalactámicos (Zamora Marín et al., 1998).

Estos microorganismos resistentes producen PBPs con poca afinidad de unión con las cefalosporinas, y en consecuencia, no se inhiben, excepto a concentraciones relativamente altas del fármaco, a menudo inalcanzables en la clínica (Katzung et al., 2010).

En los microorganismos grampositivos estas PBPs, que son muy variables en proporción y constitución en diferentes géneros, son de localización más externa y, por tanto, más accesibles a los antibióticos; en cambio, en los gramnegativos, su localización es interna y de más difícil acceso (Zurich y San Martín, 1991).

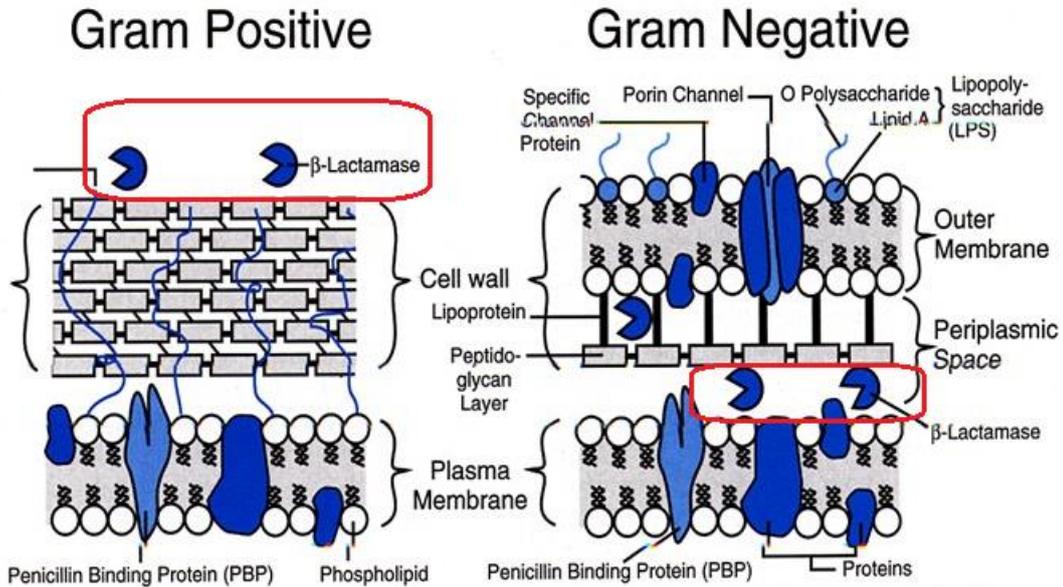
Los estafilococos resistentes a la meticilina también son resistentes a las cefalosporinas debido a un cambio estructural mediado por un plásmido en una PBP crítica, que resulta en una afinidad disminuida de esta enzima para betalactámicos (Lacey, 1972).

#### 2.4.3. PRODUCCIÓN DE BETALACTAMASAS

Constituye el mecanismo de resistencia más importante a la acción de las cefalosporinas porque provoca su total inactivación.

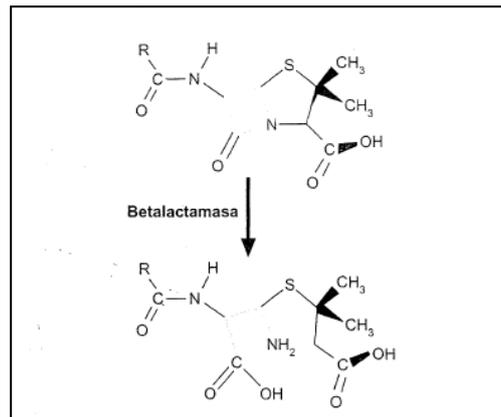
Las enzimas  $\beta$ -lactamasas constituyen un grupo heterogéneo de enzimas, algunas de ellas con alta especificidad por las cefalosporinas, las llamadas cefalosporinasas, mientras que

otras actúan en un amplio espectro de antibióticos cefalosporinicos (Jackson, Lolans, y Gallegos, 1973).



**Figura 10:** Comparación de la estructura y composición de la pared celular de bacterias grampositivas y gramnegativas. Posición de enzimas  $\beta$ -lactamasas (Goodman y Gilman, 2012)

Dichas enzimas son capaces de hidrolizar el enlace amida del anillo  $\beta$ -lactámico, lo que ocasiona su destrucción antes de que el antibiótico llegue al sitio de acción. Estas enzimas destruyen por hidrólisis, penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas. La mayoría de estas proteínas actúan a través de la formación de un complejo acilpenicilina (merced a la presencia de una serina en la posición 70, que se hidroliza rápidamente, regenerando la enzima (Vignoli y Seija, 2008).



**Figura 11:** Lugar de acción inactivadora de  $\beta$ -lactamasa bacteriana (Botana López y Alberola, 2015).

El número de  $\beta$ -lactamasas descritas en la actualidad es muy amplio, se han clasificado más de doscientas, y es cada vez más frecuente observar que una misma bacteria pueda producir más de un tipo de estas enzimas. Estas enzimas son un claro ejemplo de la plasticidad de la genética bacteriana.

La capacidad de síntesis y liberación de enzimas puede ser mediada vía cromosómica o plasmídica, es decir, los genes bacterianos que confieren este tipo de resistencia pueden estar localizados a nivel del cromosoma o ser transferidos a elementos genéticos móviles como los plásmidos. Esta última vía es la que posee una mayor relevancia en la transmisión de esta resistencia.

Las  $\beta$ -lactamasas de origen cromosómico son específicas de la especie y el género, y su síntesis se puede inducir como consecuencia de la presencia de cualquier antibiótico betalactámico.

Las betalactamasas derivadas de los plásmidos se pueden transferir entre bacterias de la misma o distinta especie por conjugación o por transformación provocando que el número de bacterias resistentes en una colonia pueda aumentar rápidamente (Botana López y Alberola, 2015)

Las  $\beta$ -lactamasas producidas por bacterias grampositivas son principalmente penicilinasas que son sintetizadas por la célula bacteriana en grandes cantidades y luego se transfieren a través de la pared celular bacteriana a la superficie externa del organismo

y se liberan al entorno circundante. La producción de estas penicilinasas suele estar mediada por plásmidos y puede aumentar o inducirse por la presencia de cualquier compuesto betalactámico incluidas las cefalosporinas (Goodman y Gilman, 2012).

A diferencia de las bacterias grampositivas, los organismos gramnegativos producen cantidades mucho más pequeñas de  $\beta$ -lactamasas que secretan en el espacio periplásmico entre la pared celular del peptidoglicano y la envoltura de la célula externa en lugar de en su medio. Se produce de esta manera, un aumento de la concentración y la eficacia de dichas enzimas. En este caso, también se pueden localizar extracelularmente si ha ocurrido una lisis bacteriana (Botana y Alberola, 2015).

Existen diferentes formas de clasificar las enzimas  $\beta$ -lactamasas. De manera muy general, se puede realizar una clasificación:

- Según el tipo de bacteria productora, se hablará de  $\beta$ -lactamasas de grampositivos o de gramnegativos.
- Según la procedencia genética, se clasifican en plasmídicas o cromosómicas, siendo estas últimas además diferenciadas en inducibles o constitutivas.
- Según su capacidad de discriminar entre diferentes antibióticos  $\beta$ -lactámicos se clasifican en penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas.

Las cefalosporinas presentan una buena y razonable estabilidad frente a estas enzimas, especialmente sobre las liberadas por estafilococos, sin embargo frente a las originadas por gramnegativos es necesario valorar esta propiedad en base a estudios de sensibilidad estableciendo las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), dado que cada cefalosporina tiene su propio comportamiento, casi siempre de carácter selectivo (Zurich y San Martín, 1991).

Cabe mencionar las llamadas  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido o BLEE. Las BLEE son enzimas de origen plasmídico (por lo que pueden diseminarse a muchos microorganismos), producidas por enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, aunque también por microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y otros (Delfín y Almanza, 2017), que hidrolizan los antibióticos betalactámicos, incluyendo los que contienen el grupo oximino, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación (Pujol, 2015).

El uso y abuso durante décadas de los antibióticos betalactámicos, en el que se incluyen las cefalosporinas, ha dado lugar a la aparición de un gran número de betalactamasas como las BLEE que han ampliado su espectro de acción pudiendo hidrolizar diferentes grupos de antibióticos dentro de los  $\beta$ -lactámicos originando un grave problema sanitario de resistencia bacteriana (Pujol, 2015).

## **2.5 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

Cabe destacar que el comportamiento farmacocinético de las cefalosporinas es específico de especie y varía de un tipo a otro de estos compuestos (Botana López y Alberola, 2015).

Las características farmacocinéticas básicas de las cefalosporinas son típicas de los antibióticos betalactámicos, con una vida media de eliminación de 1 a 2 horas, en general, aunque encontramos ejemplos de mayor duración (John F. Prescott et al., 2002).

A pesar de que no se han definido los perfiles farmacocinéticos de las cefalosporinas en los animales tan bien como en el hombre, la disposición de estos compuestos tras su administración intravenosa suele describirse mediante un modelo bicompartimental abierto, caracterizado por un inicio rápido de la fase de distribución seguida de una fase de eliminación terminal más lenta (Caprile, 1988).

### **2.5.1 ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD.**

En la mayoría de las especies animales estudiadas, la administración por vía intramuscular y subcutánea de este grupo de antibióticos produce una tasa relativamente rápida de absorción del fármaco. Sin embargo, como ya hemos comentado, el grado de absorción varía con el fármaco y la especie involucrada (Botana López y Alberola, 2015).

Las cefalosporinas en su mayoría no presentan buena absorción oral, debido a su limitada absorción en el tracto gastrointestinal lo que implica una baja disponibilidad. Esto se debe al carácter hidrosoluble, así como a la polaridad que presentan estas sustancias. No obstante, existen ejemplos de cefalosporinas de primera generación como cefradina, cefalexina o cefadroxilo con buena absorción por vía oral en perros, alcanzando biodisponibilidades cercanas al 70% (Zurich y San Martín, 1991).

En medicina humana, los ésteres de las cefalosporinas, como es el caso de cefuroxima axetilo, un éster de cefuroxima, se hidrolizan fácilmente en la mucosa intestinal y en el

hígado para producir un fármaco activo, que produce una buena biodisponibilidad después de la administración oral (Perry y Brogden, 1996).

Otras cefalosporinas no son aptas para la administración por esta vía.

La administración por vía parenteral de este tipo de antibióticos presenta en general características similares. Se ha establecido que tras la administración intramuscular o subcutánea existe una rápida absorción con una elevada biodisponibilidad (John F. Prescott, 2006).

En cuanto a la biodisponibilidad, la administración intramuscular de cefalosporinas en la especie caprina presenta valores elevados por encima del 80%, como es el caso de ceftazidima (Rule, Villagra, Barrena, Lacchini, y Reynaldi, 2011), cefquinoma (Litterio, 2012), cefoperazona (Attia, El-Hanbally, El-Hewaity, El-Komy, y El Latif, 2015), cefotaxima (Atef, Ramadan, Afifi, y Youssef, 1990a), cefuroxima (El-Sooud, El-Banna, Hanafy, y Goudah, 2000), cefepima (Prawez et al., 2010) y ceftriaxona (Ismail, 2005).

La administración subcutánea de cefalosporinas en esta misma especie, presenta valores de biodisponibilidad similares a las parenterales reportándose datos para ceftiofur (Fernández-Varón, Cárceles-García, Serrano-Rodríguez, y Cárceles-Rodríguez, 2016) y cefotaxime (Atef et al., 1990a) de 85% y 125%, respectivamente.

Para las cefalosporinas estudiadas en caprino se establecen los valores recogidos en la Tabla IV:

CEFALOSPORINA	Vía de administración	F (%)	t <sub>max</sub> (h)	Referencia
CEFUROXIME	IM	88,44±2,12	0,51±0,03	(El-Sooud et al., 2000)
CEFTAZIDIME	IM	113±17,8	1	(Rule et al., 2011)
CEFTRIAXONA	IM	85±6,4 59±4 61,28±1,82	0,7±0,12 2,03±0,09 1,57±0,025	(Ismail, 2005) (Tiwari, Swati, Bhavsar, Patel, y Thaker, 2009) (el-Sayed, Atef, y el-Komy, 1994)
CEFTIOFUR	IM	-	1,17±0,44	(Courtin et al, 1997)
CEFOPERAZONA	IM	83,65	0,58±0,02	(Attia et al., 2015)
CEFOTAXIME	IM	108	0,49	(Atef, Ramadan, Afifi, y Youssef, 1990b)
CEFEPIME	IM	86,45±17,39	0,8±0,11	(Prawez et al., 2010)
CEFQUINOMA	IM	94,02±1,37	1,17±0,26	(Littero, 2013)
CEFTIOFUR	SC	85,16±10,24	0,91±0,20	(Fernández-Varón et al., 2016)
CEFOTAXIME	SC	125	0,67	(Atef et al., 1990b)

**Tabla IV:** Valores de biodisponibilidad (F) y t<sub>max</sub> obtenidos en cabras para diferentes cefalosporinas.

Respecto al tiempo requerido para que se alcance la concentración máxima del fármaco en sangre (t<sub>max</sub>) después de su administración por vía extravascular (intramuscular y/o subcutánea) los valores estudiados son relativamente cortos, típicos de las cefalosporinas, encontrándose picos de concentración plasmática máximos entre 30 y 60 minutos después de la administración (Littero, 2013).

Para las cabras, encontramos valores de concentraciones máximas en tiempos estimados de entre 0,5 y 2,62 horas. En el caso de ceftiofur cristalino encontramos valores más elevados que alcanzan las 46 ± 15,9 horas en cabras no lactantes nulíparas en periodo seco (Doré et al., 2011).

La absorción desde glándula mamaria y útero, vías de utilización más frecuente en especies mayores, no se ha establecido, pero es fácil suponer que debe existir algún grado de absorción, variable de acuerdo al vehículo del preparado y la presencia de inflamación en estos órganos. En todo caso, los niveles sanguíneos que se alcanzan desde estas vías, carecen de interés terapéutico (Zurich y San Martín, 1991).

En el caso de cefonicid, es un fármaco que no ha sido estudiado hasta ahora en medicina veterinaria, por lo que no encontramos referencias. En medicina humana se han realizado

varios estudios farmacocinéticos, pero, en ninguno de ellos se han establecido los valores de biodisponibilidad ni tiempo en alcanzar la concentración máxima, que nos da una referencia de la velocidad de absorción.

### 2.5.2 DISTRIBUCIÓN

Las cefalosporinas son moléculas ácidas por lo que en el organismo se comportan como moléculas polares. Además, son hidrosolubles y poseen una capacidad deficiente para penetrar las células. El volumen de distribución generalmente está comprendido entre 0,2 a 0,3 L/kg y raramente exceden los 0,5 L/kg (Littero, 2013).

Las cefalosporinas presentan una excelente distribución en los líquidos extracelulares, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas en el caso de los animales. En general, su capacidad de unión a proteínas plasmáticas está por debajo del 40% produciéndose además una unión lábil, que favorece su rápida y amplia distribución en tejidos y fluidos biológicos (Zurich y San Martín, 1991).

Encontramos, por tanto valores bajos de unión a proteínas plasmáticas en cabras, como es el caso de ceftazidima (Rule et al., 2011) con rangos entre 20-30%, ceftriaxona (Ismail, 2005) con un 39%, así como cefoperazona (Attia et al., 2015), cefepima (Prawez et al., 2010), cefuroxima (Abo El-Sooud, El-Banna, Hanafy, y Goudah, 2000) y cefquinoma (El-Hewaity, Abd El Latif, Soliman, y Aboubakr, 2014) con valores de 20%, 3-13%, 13-21% y 14%, respectivamente.

Ceftiofur presenta un rango algo más elevado de unión a proteínas plasmáticas en cabra con un 46,6 % (Waraich, Sidhu, Daundkar, Kaur, y Sharma, 2017)

En el caso de cefonicid, los estudios realizados en humanos coinciden en que dicho compuesto presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas cercano al 98% (Alexander et al., 2010; Barriere et al., 1982; Blair, Maxwell, Forland, Jacob, y Cutler, 1984; Pontzer y Kaye, 1984; Saltiel y Brogden, 1986b).

Las cefalosporinas se distribuyen de forma amplia por todo el organismo penetrando bien, de forma general en el líquido pleural, pericárdico y sinovial, así como en la mayoría de los espacios intersticiales (Caprile, 1988).

La penetración en hueso, tanto cortical como esponjoso suele ser adecuada. La cefazolina, administrada en perros, penetra en el hueso normal y osteomielítico, y las concentraciones son similares a las plasmáticas (Daly, Fitzgerald, y Washington, 1982).

Se detectan concentraciones inferiores a las sanguíneas pero activas frente a bacterias en fluidos pulmonares, pleura, peritoneo, membrana sinovial y tejido uterino (Zurich y San Martín, 1991).

Las concentraciones de fármaco activo en la orina son extremadamente altas. Para las cefalosporinas con eliminación biliar (cefoperazona, cefamandole y ceftriaxona) los niveles en bilis también son altos mientras no exista obstrucción. Las cefalosporinas penetran mal en el tejido prostático y el humor ocular (Waterman y Scharfenberger, 1978).

El sistema nervioso central permite el paso de las cefalosporinas siendo mayor la distribución en el caso de meninges inflamadas, como se ha demostrado para las cefalosporinas de tercera generación cefotaxima, moxalactam y ceftriaxona (Zurich y San Martín, 1991).

La distribución de cefalosporinas hacia la glándula mamaria y el consecuente acceso a la leche es limitada, sin embargo, todas las cefalosporinas atraviesan la placenta sin presentar efectos adversos teratogénicos o fetotóxicos excepto una ligera disminución del peso fetal que se observa en animales de laboratorio (Caprile, 1988).

Diversos estudios como el llevado a cabo por Litterio, 2012, para cefquinoma ponen de manifiesto la escasa distribución de las cefalosporinas a leche en el caso de la especie caprina, también sucede con ceftiofur, que presenta poco o ningún paso a leche (Doré et al., 2011). La falta de paso hacia la leche tanto en este caso como en el de su metabolito, el desfuroil-ceftiofur, se encuentra influenciada por la elevada unión a proteínas que presentan ambos compuestos (Erskine R.J, Wilson R.C, Tyler J.W, McClure K.A, Nelson R.S, 1995).

En el caso de cefonicid, los estudios en medicina humana han demostrado que alcanza concentraciones tisulares adecuadas en hueso, vesícula biliar, bilis, próstata, útero y heridas cutáneas (Azanza et al., 2016). También alcanza concentraciones óptimas en el tejido uterino. No penetra bien en la leche materna o el humor acuoso no inflamado (Lou, Wu, Jacob, y Pitkin, 1984.; Saltiel y Brogden, 1986).

La penetración de cefonicid en tejido pulmonar y nódulos linfáticos es buena, demostrándose que permite alcanzar valores terapéuticos que inhiben la mayoría de los patógenos involucrados en las infecciones del tracto respiratorio a pesar de la elevada unión a proteínas plasmáticas (Cazzola et al., 1990).

Otra magnitud farmacocinética de interés es el volumen de distribución aparente (Vd), que evalúa la relación entre la cantidad de antibiótico presente en el organismo y su concentración plasmática. En el caso de las cefalosporinas su carácter hidrosoluble y el hecho de que a pH sanguíneo se encuentran ionizadas determina volúmenes de distribución pequeños (< de 1 L/kg).

En la Tabla V se recogen los valores de volúmenes de distribución establecidos para diferentes cefalosporinas en cabras.

CEFALOSPORINA	V <sub>ss</sub> (L/kg)	Referencia
CEFALEXINA	0,13	(Ambros et al., 2011)
CEFUROXIME	0,67 ± 0,225	(Abo El-Sooud et al., 2000)
CEFTAZIDIME	0,2 ± 0,079	(Rule et al., 2011)
CEFTRIAXONA	0,37 ± 0,019	(Ismail, 2005)
CEFTIOFUR	0,31 ± 0,07	(Courtin et al., 1997)
	0,18 ± 0,05	(Fernández-Varón et al., 2016)
CEFOPERAZONA	0,44 ± 0,03	(Attia et al., 2015)
CEFTRIAXONA	0,58 ± 0,04	(Tiwari et al., 2009)
	0,355 ± 0,04	(EL-Sayed, Mossad, EL-Din., y Abdel-Hakim, 2015)
CEFEPIME	0,35 ± 0,03	(Patani, Patel, Bhavsar, Thaker, y Sarvaiya, 2008)
CEFQUINOMA	0,37 ± 0,03	(Litterio, 2012), (Dumka et al, 2013)

**Tabla V:** Valores obtenidos de V<sub>ss</sub> para diferentes cefalosporinas en cabra tras su administración intravenosa.

### 2.5.3 METABOLISMO Y EXCRECCIÓN

La forma y velocidad de eliminación de este grupo de antibióticos son de importancia a la hora de valorar la dosificación. En medicina humana muchas cefalosporinas de eliminan de forma lenta lo que ofrece ventajas farmacocinéticas en términos de administraciones menos frecuentes, sin embargo, esto no parece ocurrir en las especies veterinarias estudiadas (Caprile, 1988).

En general, presentan semividas de eliminación breves, excepto cefovecina, que tras su aplicación subcutánea mantiene niveles terapéuticos durante 14 días (Botana López y Alberola, 2015).

## BIOTRANSFORMACIÓN

Cefotaxima, cefalotina y cefapirina, cefalosporinas parenterales, experimentan biotransformación hepática siendo su metabolito principal un derivado desacetilo. La desacetilcefalotina y la desacetilcefapirina son aproximadamente tres veces menos activas contra las bacterias grampositivas y entre ocho y dieciséis veces menos inhibitorias para los organismos gramnegativos que los compuestos originales (Jones y Packer, 1984; Wick, 1965).

Ceftiofur también es metabolizado en hígado obteniendo el metabolito activo desfuroylceftiofur. Dicho metabolito presenta una actividad antibacteriana similar a ceftiofur con lo que sí presenta relevancia clínica (Giguère, Prescott, y Dowling, 2013).

Ninguna otra cefalosporina parenteral experimenta un metabolismo *in vivo* significativo, su eliminación se produce principalmente a través de la excreción renal del fármaco activo. Los mecanismos específicos de eliminación renal varían con el agente concreto y la especie (Caprile, 1988).

## ELIMINACIÓN

La eliminación de las cefalosporinas es similar al resto de betalactámicos, con una vida media de eliminación de 1 a 2 horas tras su administración (John F. Prescott, 2006). Existe excepciones como la cefovecina, de liberación prolongada que mantiene niveles terapéuticos durante 14 días (Botana López y Alberola, 2015). También ceftiofur presenta valores de vida media más elevados que pueden alcanzar las 8 horas tras su administración subcutánea en cabras (Waraich et al., 2017) y ceftriaxona que en la misma especie presenta tiempos de vida media de eliminación de 18 horas tras su administración intramuscular (El-Sayed et al., 1994).

Dependiendo de la cefalosporina en cuestión, la eliminación se llevará a cabo a través de filtración glomerular con o sin la ayuda de secreción tubular (Taverne, van Geijlswijk, Heederik, Wagenaar, y Mouton, 2016).

Así, por ejemplo, para la cefazolina, en perro y caballo, el 100% de la dosis administrada se recupera en orina en un periodo de 24 horas. En el perro, el 36% de esta dosis es eliminada por filtración glomerular y un 64% por secreción tubular (Lee, Pfeffer, Van Harken, Smyth, y Hottendorf, 1980) mientras que en caballo es eliminada por dichos mecanismos en un 27 y 73 %, respectivamente.

La cefoperazona, cefamandole y ceftriaxona presenta excreción renal, así como eliminación biliar a través de las heces (Caprile, 1988).

Como hemos visto, cefalotina y cefapirina se metabolizan en derivados de desacetilo menos activos. La mayor parte estos fármaco se elimina rápidamente en la orina, y el probenecid puede inhibir la secreción tubular (pero no la filtración glomerular) para reducir la depuración del cuerpo (John F. Prescott et al., 2002).

Las cefalosporinas orales se eliminan completamente por excreción renal. Cefalexina es excretada en un pequeño porcentaje a través del tracto biliar tras su administración oral en el caso de los perros (Caprile, 1988).

La eliminación renal en este caso ocurre a través de filtración glomerular y secreción tubular y la administración de probenecid también altera la excreción de estos agentes orales (Welles, Froman, Gibson, Owen, y Anderson, 1968).

En el caso de cefonicid, los estudios realizados en medicina humana demuestran que presenta una vida media de eliminación prolongada de 4-4,5 horas (Azanza et al., 2016).

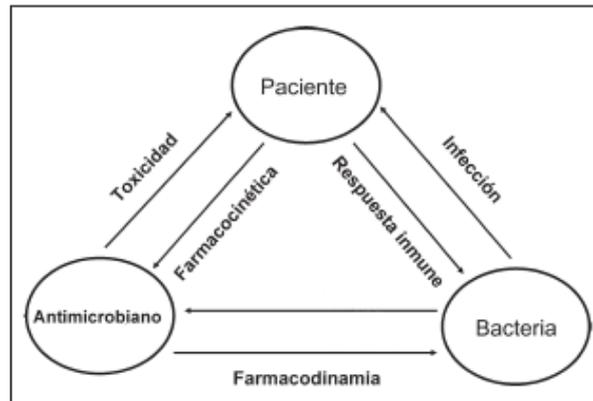
Se elimina casi exclusivamente por vía renal con un 84 a 98% de dosis recuperada en la orina a las 24 horas de su administración por filtración glomerular y secreción tubular activa, por lo que la administración conjunta con probenecid origina un retraso importante en la velocidad de eliminación de hasta 7,5 horas (Garber et al., 2004).

En el caso de pacientes con insuficiencia renal severa, su vida media puede aumentar hasta las 68 horas (R. T. Phelps, Conte, y Jr, 1986) , por lo que es necesario modificar la posología del fármaco en estas situaciones para evitar su acumulación.

#### 2.5.4 INTEGRACIÓN FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA

El uso apropiado de antimicrobianos debe considerar no sólo la susceptibilidad *in vitro* demostrada o empírica del agente infeccioso al antibacteriano, sino también la compleja

interacción que ocurre entre el antimicrobiano, el paciente y la bacteria: farmacocinética y farmacodinamia (Beltrán, 2004).



**Figura 12:** Interacción paciente-bacteria-antibacteriano (Beltrán, 2004).

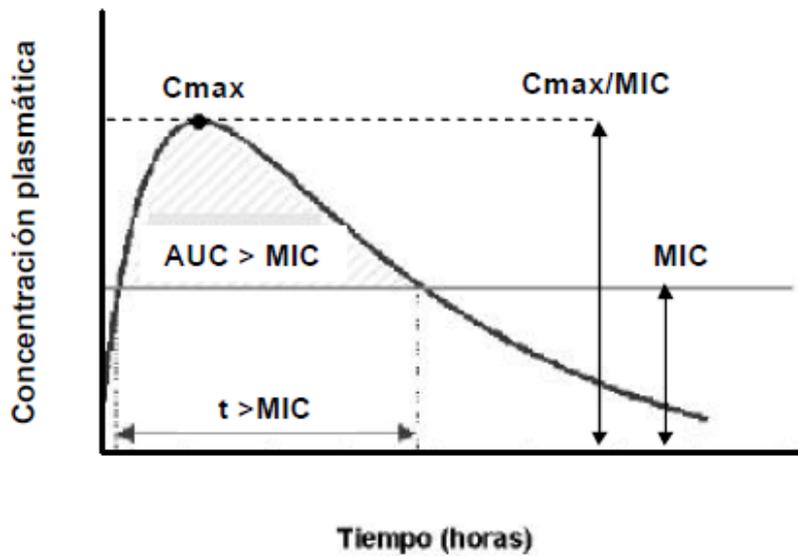
La determinación de la dosis necesaria de cefalosporinas para lograr un óptimo resultado clínico se consigue estableciendo la relación entre farmacocinética y actividad microbiológica (farmacodinámica).

En base al comportamiento farmacodinámico de cada grupo de antibióticos, se han establecido ciertos índices en función de las concentraciones plasmáticas (farmacocinética, PK) y las CMI (farmacodinámica, PD).

Los índices empleados para definir esta integración PK-PD son:

- La relación entre el pico de concentración plasmática y la CMI ( $C_{max}/CMI$ ),
- El tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas son superiores a la CMI ( $T > CMI$ ) y
- La relación entre el área bajo la curva de concentración plasmática obtenida en 24 horas y la CMI ( $AUC/CMI$ )
- También se utiliza la relación entre el AUC parcial por el período de tiempo en que las concentraciones plasmáticas se encuentran por encima de la CMI y la CMI (AUC)

Según el tipo de actividad del antibiótico (concentración o tiempo dependiente) variará el índice que se utilice para diseñar un esquema posológico adecuado y garantizar el éxito terapéutico (Picco et al., 2009).



**Figura 13:** Relación entre parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que determinan los índices PK-PD (Picco et al., 2009).

En el caso de los antibióticos betalactámicos como las cefalosporinas, que actúan sobre la pared celular, tienen un mecanismo de acción predominantemente tiempo-dependiente.

El índice PK-PD más utilizado para las cefalosporinas, con cortas semividas de eliminación, es el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas son superiores a la CMI, medido en horas o, con mayor frecuencia, en porcentaje del intervalo de dosificación utilizado (Turnidge, 1998).

En el caso de penicilinas y cefalosporinas, se considera adecuado que  $T > CMI$  sea  $> 50\%$ , siendo óptimo el  $80\%$  del intervalo entre dosis (Picco et al., 2009).

El punto de corte de  $T > CMI$  se acepta como entre  $40-50\%$  del intervalo de dosificación (Papich, 2014), es decir, se determina que la concentración del fármaco debe estar por encima de la CMI durante al menos el  $40-50\%$  del intervalo de dosificación (Turnidge, 1998).

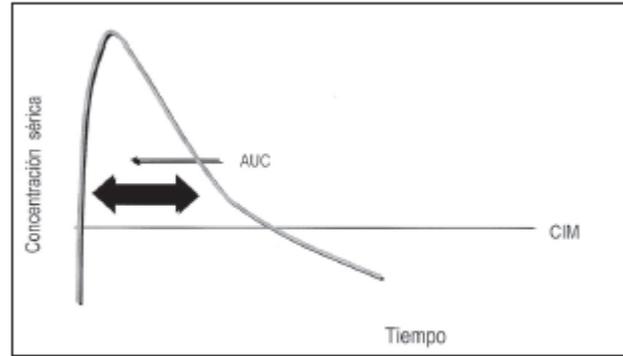
Antibiótico	Actividad	Semivida (horas)	Índice PK-PD	Criterio de eficacia
<i>Betalactámicos</i> - Penicilinas - Cefalosporinas - Carbapenems	Tiempo dependiente	1,5 - 2 1 - 1,5 0,9 - 1	t>MIC	> 50% óptimo 80%

**Tabla VI:** Antibióticos betalactámicos según su modo de acción, los índices PK-PD empleados para evaluar su actividad antibacteriana y los correspondientes criterios de eficacia (Picco et al., 2009).

Las cefalosporinas son bactericidas cuya acción suele ser más lenta que en el caso de otros antibióticos bactericidas, por lo que generalmente se observan efectos post-antibióticos (PAE) de corta duración o no se observan. Se ha establecido que los betalactámicos tienen un PAE frente a grampositivos de tan solo 2 horas, y mucho menor frente a gramnegativos (Odenholt, 2001), excepto para anaerobios gramnegativos, en cuyo caso el PAE puede llegar a las 12 horas (Aldridge, 2002). Debido a esto, la concentración del fármaco debe mantenerse por encima de la CMI durante el intervalo de dosificación ( $T > CMI$ ) para que se produzca un efecto bactericida adecuado (Turnidge, 1998).

La actividad bactericida de estos fármacos será máxima con concentraciones máximas de cuatro veces sobre la CMI, y no aumentará con concentraciones mayores, con lo que la máxima eficacia se asocia a la obtención de tiempos prolongados de concentración del antibiótico cuatro veces sobre la CMI.

El objetivo farmacodinámico al utilizar estas familias de antimicrobianos es por lo tanto lograr tiempos sobre la CMI ( $T > CMI$ ) prolongados, lo que también se asocia a mayores AUC/CMI. En general se recomienda el uso de dosis fraccionadas ajustadas a la vida media de cada antibacteriano. (Beltrán, 2004).



**Figura 14:** Farmacodinámica de antibacterianos con acción tiempo-dependiente (Beltrán, 2004).

En el caso de los antibióticos betalactámicos en general y de las cefalosporinas en particular, no es recomendable que el índice  $T > CMI$  sea mayor del 80%, ya que, si se mantiene por encima de la CMI de forma sostenida durante todo el tratamiento, estos fármacos no pueden desarrollar su acción de forma óptima. Recordamos que las cefalosporinas son bactericidas en fase de crecimiento, por lo que, para ser eficaces, necesitamos que las bacterias se encuentren en esta fase y la reinicien tras una primera administración. Para que esto ocurra son necesarios periodos de tiempo en los que las concentraciones del antibiótico sean subeficaces (sub-CMI) con el fin de permitir a los microorganismos reiniciar su fase de crecimiento y por tanto ser susceptibles a la siguiente dosis administrada y así de manera sucesiva hasta alcanzar una disminución de la población bacteriana (Odenholt, 2001; Picco et al., 2009).

Esta características, propia de los antibióticos con acción preferentemente dependiente del tiempo, junto con la corta duración de los PAE y la corta semivida de eliminación de la mayoría de los betalactámicos, condiciona su posología, lo que hace que se precise su administración varias veces al día para conseguir un T mayor que la CMI óptima (Cristina Suárez y Gudiol, 2009).

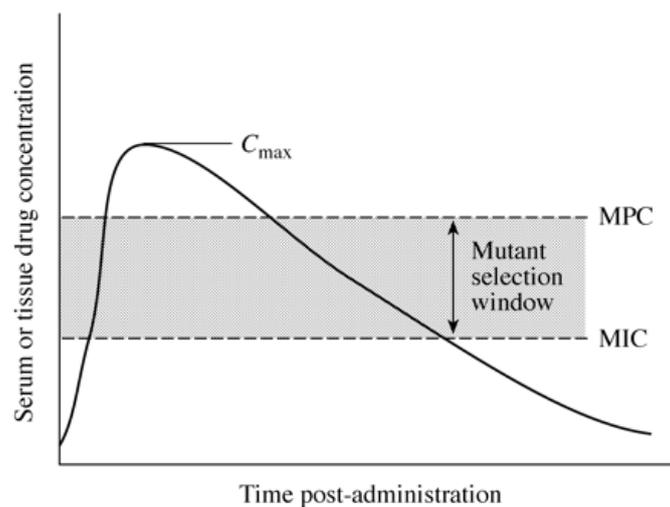
Cuanto más elevada sea la CMI, más difícil será alcanzar y superar durante el tiempo necesario esa concentración tras la administración del antibiótico. En casos de infecciones por microorganismos con CMI elevadas, aun en el caso de estar en el teórico rango de sensibilidad, puede ser difícil alcanzar un T mayor que la CMI ideal.

La administración de betalactámicos en infusión continua o infusión prolongada tras una dosis de carga permite optimizar estos parámetros PK-PD, y conseguir concentraciones

superiores a la CMI durante mayor tiempo en comparación con la administración tradicional en bolo (Suárez y Gudíol, 2009).

Por otro lado, es necesario valorar el hecho de que una exposición inadecuada a un antibiótico puede llevar a la aparición y amplificación de subpoblaciones bacterianas resistentes. En 1990, Baquero sugirió que existe un rango de concentración de antibacterianos considerado peligroso, en el que los mutantes aparecen con mayor frecuencia (Baquero & Negri, 1997).

En los últimos años ha adquirido valor el concepto de concentración preventiva de mutantes (CPM) definida como la menor concentración de antimicrobiano capaz de prevenir el desarrollo de bacterias mutantes. Este parámetro constituye el límite superior de un intervalo de concentraciones denominado ventana de selección de mutantes (VSM), cuyo valor inferior está dado por la CIM<sub>99</sub> del microorganismo (McKellar, Sánchez Bruni, & Jones, 2004).



**Figura 15:** Representación farmacodinámica de la ventana de selección de mutantes. Se muestra un perfil farmacocinético hipotético de MIC y MPC. La flecha de dos puntas indica la ventana de selección de mutantes (Drlica, 2003).

Prevenir la aparición de subpoblaciones bacterianas resistentes es complicado, al ser algo intrínseco del microorganismo, pero es posible evitar su desarrollo posterior teniendo en cuenta una relación PK/PD óptima con el objeto de reducir la ventana de selección de mutantes y por tanto el desarrollo de resistencias bacterianas (Drlica & Zhao, 2007).

## 2.6 EFECTOS ADVERSOS

Las cefalosporinas poseen en general una baja toxicidad y un amplio margen de seguridad terapéutico. La aparición de efectos adversos en el grupo de las cefalosporinas presenta una baja frecuencia.

Las reacciones adversas a este grupo de antibióticos se pueden clasificar según su etiología. Los efectos adversos pueden deberse a las propiedades físicas y químicas reales de la fórmula administrada, estar inmunológicamente mediados, estar relacionados con el volumen de la dosis o la duración del tratamiento, o pueden ser una extensión de sus efectos antimicrobianos (Caprile, 1988).

### **Alteraciones digestivas.**

Se pueden producir efectos gastrointestinales menores, como vómitos y diarrea, después de la administración oral de cefalosporinas. La administración del medicamento con un alimento puede ayudar a aliviar estos signos (Caprile, 1988).

Puesto que las cefalosporinas también pueden alterar la flora intestinal, puede producirse diarrea y colitis, más frecuente si se administra en condiciones de estrés.

En el caso de la administración oral a herbívoros y pequeños roedores puede aparecer disbiosis (Botana y Alberola, 2015).

En caballos, la administración intramuscular de cefalosporinas ha sido ocasionalmente asociada con trastornos gastrointestinales, incluyendo colitis severa, principalmente en el caso de ceftriaxona, probablemente debido a su excreción biliar, por lo que este antibiótico debe ser administrado con precaución en caballos (Gardner y Aucoin, 1994).

Algunas cefalosporinas alteran la flora gastrointestinal y promueven la generación de superinfecciones que se presentan con diarrea, particularmente en caballos, conejos y pequeños roedores (Sumano y Ocampo, 2006).

Esta superinfección por crecimiento excesivo de microorganismos concomitantes no sensibles debido al amplio espectro de actividad, principalmente de las cefalosporinas de la segunda a la cuarta generación, incluye a *Clostridium difficile* al no tener que competir con la flora microbiana propia.

Informes puntuales sugieren que puede haber un vínculo entre la administración de ceftiofur en lechones neonatales y el desarrollo de infecciones por *C. difficile* (Prescott, 2006).

### **Reacciones de hipersensibilidad.**

Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas no están relacionadas normalmente con la dosis de administración.

Estas reacciones incluyen la aparición de erupciones con urticaria, fiebre, eosinofilia, angioedema, linfadenopatía o reacción anafiláctica aguda (Smith, 1982).

La incidencia de reacciones alérgicas es de entre 1-2 % en pacientes sin antecedentes de alergia a las penicilinas. Su uso debe evitarse o usarse con precaución en personas alérgicas a las penicilinas ya que puede aparecer una sensibilidad cruzada con las cefalosporinas. En humanos se ha estimado un 4-15 % de aparición de este tipo de reacción cruzada, pero no se ha estudiado en medicina veterinaria por lo que la incidencia de este tipo de reacción es desconocida (Dash, 1975).

### **Desórdenes sanguíneos**

Algunas cefalosporinas específicas como moxalactam, cefoperazona y cefamandol, que cuentan con un radical tiometiltetrazol (ubicado en la posición 3 del núcleo de Cephams) pueden dar lugar a problemas de coagulación en seres humanos.

Aunque el mecanismo de este efecto es algo incierto, se piensa que está relacionado, en parte, con la capacidad del radical tiometiltetrazol para inhibir la vía dependiente de la vitamina K involucrada en la síntesis de protrombina. La capacidad de estos agentes para erradicar las bacterias anaerobias intestinales que son capaces de producir vitamina K, también puede ser un factor relacionado (Platt, 1982).

En veterinaria no se ha demostrado, pero existe la evidencia de aumento de hemorragias tras la administración de cefalosporinas en perros de raza Beagle (Sumano y Ocampo, 2006).

La cefoxitina puede causar hipoprotrombinemia y una tendencia a sangrar en pacientes humanos (Prescott, 2006).

La disfunción hepática o renal concomitante, la trombocitopenia, la desnutrición, el uso de heparina o anticoagulantes orales, o el uso de otros fármacos que afectan la función

plaquetaria, como la aspirina o los agentes antiinflamatorios no esteroideos, pueden predisponer al paciente al desarrollo de anomalías de la coagulación. y sangrado clínico (Caprile, 1988).

### **Insuficiencia renal**

A pesar de que las cefalosporinas pueden considerarse compuestos nefrotóxicos, su efecto solo es evidente cuando coexiste una lesión previa, y éste, se observa en particular con la cefalotina, o bien cuando este grupo de antibióticos se combina con otros agentes nefrotóxicos (Sumano y Ocampo, 2006).

La aparición de nefrotoxicidad puede ser debida a la deposición de complejos inmunes en la membrana glomerular, así como a la acumulación de monocitos y eosinófilos en el intersticio renal (Barza, 1978).

Las cefalosporinas también pueden ser directamente nefrotóxicas a través de la depresión de las mitocondrias en las células tubulares proximales, lo que conduce a una necrosis tubular aguda, sin embargo, este efecto generalmente solo se observa con dosis superiores a 100 veces las utilizadas clínicamente y actualmente es más una preocupación de laboratorio que clínica (Caprile, 1988).

Las dosis muy altas o el uso prolongado (meses, como se sugiere para el tratamiento de la pioderma en perros) pueden llegar a inducir nefrotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, nefritis intersticial y necrosis tubular. Es necesario, por tanto, hacer un seguimiento de la función renal en tratamientos prolongados (Sumano y Ocampo, 2006).

### **Reacciones locales**

Las reacciones locales incluyen dolor, enrojecimiento e inflamación.

La aplicación de cefalosporinas por vía intramuscular es dolorosa, excepto en el caso de la cefazolina. Los abscesos estériles u otras reacciones tisulares locales severas con inyecciones intramusculares también son posibles, pero son mucho menos comunes. (Caprile, 1988).

Con cefalotina es frecuente el dolor en la inyección intramuscular, de ahí que no se use esta vía (John F. Prescott et al., 2002).

Se ha informado de tromboflebitis después de la aplicación por vía intravenosa pero no es un efecto frecuente (Sumano y Ocampo, 2006).

### **Otros efectos**

Otros efectos adversos que pueden presentarse son candidiasis oral y vaginal y eritema multiforme, sobre todo en caballos, conejos y cobayas (Sumano y Ocampo, 2006).

Cefamandol, cefotexan, moxalactam y cefoperazona en humanos producen intolerancia al alcohol mediante el bloqueo hepático de la enzima acetaldehído deshidrogenasa dando lugar a lo que se conoce como síndrome tipo disulfiram. En medicina veterinaria la importancia clínica de esta reacción es desconocida (Caprile, 1988).

En el caso de cefonicid, los efectos adversos son similares a los del resto de cefalosporinas, incluyendo dolor leve en la zona de inyección, reacciones de hipersensibilidad, eosinofilia, trombocitosis y anomalías en las pruebas de función hepática. Al contrario que en el caso de cefoperazona, cefamandol y moxalactma, no presenta problemas de tipo hemorrágico, coagulopatías ni efecto disulfiram (Saltiel y Brogden, 1986).

## **2.7 INTERACCIONES**

Respecto al uso de cefalosporinas, es conveniente señalar el efecto antagónico producido con el uso concomitante de antimicrobianos de acciones bacteriostáticas como lincomicina, macrólidos o tetraciclinas, especialmente en infecciones agudas.

Aparecen efectos sinérgicos con los antibióticos aminoglucósidos, aunque se debe tener en cuenta que potencian su nefrotoxicidad, como en el caso de cefalotina (Botana López y Alberola, 2015). Sin embargo hay que señalar que la nefrotoxicidad es menor en animales que en humanos (Sumano y Ocampo, 2006).

El probenecid, administrado junto a algunas cefalosporinas inhibe la secreción tubular renal, reduciendo la excreción renal e incrementando la concentración sérica de éstas, dando como consecuencia un aumento de su vida media. Ocurre con cefadroxilo, cefoxitina, cefalotina, cefotaxima, cefapirina y cefonicid. Aún no se ha demostrado que suceda en el caso de ceftiofur o ceftriaxona (Sumano y Ocampo, 2006).

Los pacientes con terapia anticoagulante deben estar bajo vigilancia ya que, las cefalosporinas potencian su acción, produciendo un aumento del tiempo de sangrado.

Puede afectar a la eficacia de la terapia hormonal anticonceptiva o reguladora del ciclo estral.

En el caso de la administración con furosemida, se produce un aumento de la nefrotoxicidad de ambos compuestos, más evidente cuando hay una lesión renal previa (Sumano y Ocampo, 2006).

El tratamiento con antiácidos y antagonistas del receptor H<sub>2</sub> disminuyen la absorción y los niveles plasmáticos máximos de las cefalosporinas y, por lo tanto, dichos antibióticos no deben tomarse dentro de 1 hora después haber administrado estos fármacos (Caprile, 1988).

### **Otras interacciones:**

La administración de cefalosporinas orales, como el cefadroxilo, con alimentos disminuye las náuseas en aquellos animales propensos a esta reacción adversa.

La administración de cefixima con alimentos puede disminuir su biodisponibilidad a la mitad mientras que la absorción de cefalexina no se ve afectada por los alimentos (Caprile, 1988).

Basado en los estudios con ceftriaxona, se ha demostrado que algunas cefalosporinas, al administrarse en conjunto con el calcio producen precipitados (Steadman et al., 2010), por lo que no se deben administrar en conjunto con productos de calcio, aunque sea por diferentes vías.

## **2.8 APLICACIONES TERAPEÚTICAS**

Las cefalosporinas son una clase importante de agentes antimicrobianos con un uso potencial generalizado.

Es importante tener en cuenta que, a pesar del amplio espectro de acción de las cefalosporinas, que incluyen muchos patógenos comunes en medicina veterinaria, esto no implica que sean o deban ser fármacos de primera elección en el tratamiento de infecciones causadas por estos agentes. Su utilidad debe ser determinada en base a la evaluación de sus ventajas en cuanto a espectro de acción, características farmacológicas y económicas, en relación con otros agentes microbianos disponibles (Caprile, 1988).

En el ámbito humano, las cefalosporinas han sido utilizado en el tratamiento de una amplia variedad de procesos infecciosos causados por muchos patógenos diferentes.

Infecciones respiratorias, del tracto urinario, piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones, intraabdominales, obstétricas y ginecológicas causadas por bacterias susceptibles a la cefalosporina se han tratado con éxito con estos agentes (Caprile, 1988). Además, varias de las cefalosporinas de tercera generación también han sido eficaces en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central. Las cefalosporinas también son agentes muy populares para la profilaxis quirúrgica (Rivas et al., 2002).

Las cefalosporinas también gozan de cierta popularidad en la medicina veterinaria por estas mismas razones, aunque su uso es algo más limitado debido a sus costos relativos y al hecho de que la experiencia clínica veterinaria con estos agentes abarca solo unas pocas cefalosporinas específicas. Hay que tener en cuenta que, las cefalosporinas de tercera generación no son agentes antimicrobianos que deben utilizarse como primera elección en animales, sino que deben reservarse para su uso cuando las pruebas de sensibilidad indiquen que no hay alternativas disponibles.

Existen evidencias de un aumento notable en la resistencia a través de las BLEE en las enterobacterias tanto de los alimentos como de los animales de compañía (incluidos los patógenos transmitidos por los alimentos, como la salmonela), asociado con el aumento de la utilización de cefalosporinas de última generación (John F. Prescott, 2006).

### **CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN**

Las cefalosporinas de primera generación presentan un espectro de actividad, así como unas indicaciones clínicas similares a las aminobencilpenicilinas de espectro extendido, con la ventaja de presentar resistencia a la betalactamasa producida por *Staphylococcus spp.* (John F. Prescott, 2006).

Las cefalosporinas orales de primera generación son de utilidad en el tratamiento de infecciones cutáneas y de tejidos blandos asociadas a *S. intermedius* y *S. aureus* en caninos y felinos, así como en infecciones del tracto urinario provocadas por *E.coli*, *Proteus spp.* y *Staphylococcus spp.* También en el tratamiento de infecciones respiratorias producidas por *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pasteurella multocida* y *Klebsiella spp.*

Se pueden utilizar en estas mismas especies de forma parenteral (subcutánea) para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, urogenital, gastrointestinal, piel e infecciones de tejido conjuntivo (Botana López y Alberola, 2015).

En bovino, presentan utilidad por vía parenteral intramuscular para el tratamiento de mastitis clínicas asociadas a *S. aureus*. En esta especie también encontramos preparaciones de aplicación intramamaria para el tratamiento de mastitis por cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* (Botana López y Alberola, 2015).

La cefapirina cuenta con una presentación intrauterina monodosis que está indicada para el tratamiento de la endometritis aguda y crónica en la vaca (AEMPS, 2018).

### **CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA Y TERCERA GENERACIÓN**

Las cefalosporinas de segunda y tercera generación por vía parenteral, están indicadas para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes al grupo de la primera generación de cefalosporinas.

El ceftiofur se utiliza en medicina veterinaria para tratar infecciones sistémicas causadas por gérmenes aerobios gramnegativos, incluidas las infecciones por *E. coli*, *Pasteurella* y *Salmonella*, pero con especial atención a las bacterias más susceptibles, como las implicadas en las enfermedades respiratorias y las bacterias anaerobias (John F. Prescott, 2006).

Se usa por vía parenteral en bovino para el tratamiento de neumonías bacterianas, enfermedad respiratoria, pododermatitis y necrobacilosis interdigital aguda (Botana López y Alberola, 2015).

En esta misma especie se utiliza para tratar infecciones de tejidos blandos, infecciones articulares y procesos infecciosos cutáneos. También es de utilidad en el tratamiento de metritis aguda, retención de membranas fetales y mastitis coliforme grave (AEMPS, 2018).

En porcino tiene utilidad por vía parenteral para el tratamiento de infecciones respiratorias por *Pasterella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Streptococcus suis* (AEMPS, 2018).

La cefovecina se utiliza en perros y gatos por vía subcutánea para el tratamiento de infecciones de la piel y de tejidos blandos incluyendo pioderma, heridas y abscesos asociados con *Staphylococcus pseudintermedius*, *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos,

*Escherichia coli* y *Pasteurella multocida*, así como para infecciones del tracto urinario asociadas con *Escherichia coli* y *Proteus spp.* (Botana López y Alberola, 2015).

Aunque no existe evidencia de uso en medicina veterinaria, cefonicid presenta unas características que lo hacen eficaz en el tratamiento de diversas patologías infecciosas en humanos.

Tras la administración de una dosis de 1 g cada 24 h se ha estudiado su eficacia en 1.380 pacientes, en muchos de ellos de forma controlada, demostrándose eficaz en el 91,7 % de las infecciones tratadas que incluyeron infecciones del tracto urinario, respiratorias, piel y anejos, osteoarticulares y sepsis. El mayor porcentaje de fracasos en las infecciones tratadas fueron en aquéllas producidas por *Staphylococcus aureus* (Azanza et al., 2016).

Cefonicid es un antibiótico de utilidad en el tratamiento de infecciones respiratorias y otorrinolaringológicas. También se ha utilizado como profilaxis en cirugías cardiacas, pulmonares o del tracto digestivo alto debido a sus características farmacocinéticas, espectro antibacteriano, así como a la comodidad en su administración (Tartaglione y Polk, 1985).

## **CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN**

Las cefalosporinas de cuarta generación presentan un extenso espectro de acción comparadas con las de tercera generación y tienen una gran estabilidad frente a betalactamasas de origen cromosómico o mediadas por plásmidos, además de poca o ninguna capacidad para inducir su producción (Baldo, 1999).

En medicina veterinaria solo existe un representante de esta generación, la cefquinoma cuyo uso en bovino por vía parenteral está destinado al tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina asociada a *P. Multocida* y *Mannheimia haemolytica* y en septicemia de terneros asociada a *E. coli*. También para tratar la dermatitis digital, necrosis bulbar infecciosa, necrobacilosis interdigital aguda, y en casos de mastitis aguda por *E. coli* con signos de afectación sistémica (AEMPS, 2018).

Tienen aplicación intramamaria en esta especie para el tratamiento de mastitis clínicas y subclínicas asociadas a *S. uberis*, *S. dysgalactiae*, *S.aureus*, *E. coli*, *S. agalactiae* y estafilococos coagulasa negativos (AEMPS, 2018).

En la Tabla VII se recogen las diferentes cefalosporinas autorizadas para su uso veterinario, así como la especie de destino y las indicaciones específicas para cada una.

FÁRMACO	ESPECIE Y RUTA ADM.	DOSIS/ INTERVALO DE ADM.	TIEMPO RETIRADA	INDICACIONES
CEFTIOFUR	BOVINO IM SC	1 mg/kg 24 h	Carne: 6 días Leche: 0 h	Metritis aguda, membranas fetales retenidas, Neumonía bacteriana, enfermedad respiratoria bovina compleja, pododermatitis, necrobacilosis interdigital bovina aguda, mastitis coliforme grave Infecciones de tejidos blandos, articulares, respiratorias, cutáneas. Mastitis.
	PORCINO IM	3 mg/kg 24 h	Carne: 6 días	Infecciones respiratorias asociadas con <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> y <i>Streptococcus suis</i> .
CEFOVECINA	PERROS SC	8 mg/kg 14 días		Infecciones de la piel y de tejidos blandos incluyendo pioderma, heridas y abscesos asociados con <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> , <i>Streptococcus</i> $\beta$ -hemolíticos, <i>Escherichia coli</i> y/o <i>Pasteurella multocida</i> .. Infecciones del tracto urinario asociadas con <i>Escherichia coli</i> y/o <i>Proteus spp.</i>
	GATOS SC	8 mg/kg 14 días		Abscesos de la piel y de tejidos blandos y heridas asociadas con <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Prevotella oralis</i> , <i>Streptococcus</i> $\beta$ -hemolíticos y/o <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> . Infecciones del tracto urinario asociadas con <i>Escherichia coli</i>
CEFQUINOMA	BOVINO IM	1 mg/kg 2 mg/kg terneros 24 h. (3-5 días)	Carne: 5 días Leche: 24 h	Enfermedad respiratoria bovina asociada a <i>P.Multocida</i> y <i>M. haemolytica</i> , septicemia en terneros por <i>E. coli</i> . Dermatitis digital, necrosis bulbar infecciosa, necrobacilosis interdigital aguda, mastitis aguda por <i>E. coli</i> con signos de afectación sistémica.
	BOVINO Intra- mamaria.	75 mg 12 horas después de cada uno de tres ordeños sucesivos.	Carne: 4 días Leche: 5 días (120 h)	Mastitis (clínicas durante la fase de lactación y mastitis subclínicas, justo antes del periodo de secado) producidas por <i>S. uberis</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S.aureus</i> y <i>E. coli</i> , <i>S. agalactiae</i> y/o estafilococos coagulasa negativo.

FÁRMACO	ESPECIE Y RUTA ADM.	DOSIS/ INTERVALO DE ADM.	TIEMPO RETIRADA	INDICACIONES
CEFQUINOMA	PORCINO IM	2 mg/kg 24 h	Carne: 3 días	Infecciones del apto. respiratorio producidas por <i>P. multocida</i> , <i>H. parasuis</i> , <i>A. pleuropneumoniae</i> , <i>S. suis</i> . Síndrome mastitis-metritis-agalaxia (MMA) asociado a <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus sp.</i> y <i>Streptococcus spp.</i> En los lechones en el tratamiento de la artritis producida por <i>Streptococcus spp.</i> y <i>E.coli</i> , en la epidermitis por <i>Staphylococcus hyicus</i> y para reducir la mortalidad en meningitis asociadas a <i>Streptococcus suis</i> .
CEFOPERAZONA	BOVINO Intra-mamaria	Unidosis 250 mg	Carne: 2 días Leche: 3 días (72 h).	Mastitis del ganado en lactación asociado con <i>E.coli</i> , <i>S. aureus</i> coagulasa negativo, <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i> y <i>S. uberis</i>
CEFACETRILO	BOVINO Intramamaria	Unidosis 250 mg 187,8 mg	Carne: 5 días Leche: 6 días	Vacas en lactación: tratamiento de mastitis clínicas causadas por cepas de <i>Streptococcus spp.</i>
CEFADROXILO	PERROS Y GATOS VO	20 mg /kg 24 h.		Infecciones de la piel y tejidos blandos por <i>S. aureus</i> . Infecciones genitourinarias (cistitis, pielonefritis, uretritis y prostatitis) por <i>E. coli</i> Infecciones respiratorias producidas por <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> y <i>Klebsiella spp.</i>
CEFALEXINA	PERROS Y GATOS SC	15-30 mg/kg 12 h		Infecciones del tracto respiratorio, urogenital, gastrointestinal, piel e infecciones de tejido conjuntivo.
	PERROS Y GATOS VO	15-30 mg/kg 12 h		Infecciones respiratorias, en particular bronconeumonías, provocadas por <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella spp.</i> Infecciones del tracto urinario provocadas por <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus spp.</i> y <i>Staphylococcus spp.</i> Infecciones cutáneas provocadas por <i>Staphylococcus spp.</i>
	BOVINO IM	7 mg/kg 24 h. 5 días	Carne: 4 días Leche: 0 h	Mastitis septicémicas, infecciones podales y articulares, heridas y abscesos. Metritis.
	BOVINO Intra-mamaria	200 mg monodosis 12 h. 2 días	Carne: 5 días. Leche: 2 días (48 h)	Mamitis clínicas, en vacas en lactación, causadas por <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> y <i>Escherichia coli</i> .

FÁRMACO	ESPECIE Y RUTA ADM.	DOSIS/ INTERVALO DE ADM.	TIEMPO RETIRADA	INDICACIONES
CEFALONIO	BOVINO Intra- mamaria	250 mg Unidosis	Carne: 21 d. Leche: 96 d. tras parto si secado es > a 54 días. 58 días tras tratamiento si el secado es ≤ 54 días	Mastitis subclínica en el secado y la prevención de nuevas infecciones bacterianas de la ubre fuera del período de lactación causadas por <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> , <i>Streptococcus uberis</i> , <i>Trueperella pyogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella spp.</i>
	BOVINO Intra- mamaria	300 mg Unidosis	Carne: 4 días (96 h). Leche: 5,5 días (132 h).	Mastitis clínicas, mastitis subclínicas (tratamiento y prevención) por <i>S. Aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. uberis</i> y <i>E.coli</i> .
	BOVINO Intrauterina	500 mg Unidosis	Carne: 1 día Leche: 0 d	Endometritis subaguda y crónica.

**Tabla VII:** Cefalosporinas autorizadas para su uso veterinario, especie de destino e indicaciones específicas. Elaboración propia a partir de (AEMPS, 2018; Botana López y Alberola, 2015; Sumano López y Ocampo Camberos, 2006).

## 2.9 FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

El desarrollo de formulaciones de liberación sostenida para administración parenteral es un tema que ha recibido mucha atención en los últimos años (Bari, 2010). A pesar de que las industrias de la salud humana y animal muestran muchas similitudes, la diversidad de especies y razas, el rango en el tamaño, las diferencias en la tasa de biotransformación así como otros factores hacen que el desarrollo de sistemas de administración de medicamentos en medicina veterinaria sea más complejo (Rathbone & Gurny, 2000).

El valor cada vez mayor de los animales para la sociedad permite la aplicación de nuevas formas farmacéuticas en el campo veterinario a partir de las desarrolladas en medicina humana (Winzenburg, Schmidt, Fuchs, & Kissel, 2004). Si comparamos este tipo de formulaciones con las convencionales observamos que logran tiempos de liberación más prolongados, biodisponibilidades altas y reducción de la dosis total, lo que, en medicina veterinaria, supone además una disminución del manejo y por lo tanto de los costes veterinarios.

Los sistemas parenterales “depot”, de manera general, minimizan los efectos adversos mimetizando los perfiles de los niveles plasmáticos a lo largo del tiempo de una infusión intravenosa, permitiendo la reducción de la dosis y evitando los picos y valles de múltiples dosis. Con su uso se incrementa el cumplimiento del régimen posológico prescrito por parte de los pacientes (propietarios) al reducir la frecuencia de las aplicaciones, puesto que la liberación del fármaco puede extenderse durante días o varios meses.

Es posible lograr este objetivo incorporando fármacos en materiales poliméricos para controlar su liberación durante prolongados periodos de tiempo de manera predefinida y reproducible. La mayoría de sistemas de liberación sostenida de fármacos veterinarios hasta el momento se fabrican de polímeros no degradables (silicona, poliuretano) que son baratos, biocompatibles, biológicamente inertes y que han recibido aprobación regulatoria (Rathbone, 2012). Además, estos sistemas de liberación no requieren su eliminación tras el periodo de tratamiento debido a su degradación en compuestos fisiológicamente existentes, que pueden ser eliminados rápidamente del organismo (Winzenburg et al., 2004).

Los polímeros sintéticos más utilizados en este campo son los derivados de ácido D,L-láctico, poli ( $\epsilon$ -caprolactona), y sistemas reabsorbibles a base de poli(ácido acrílico), poli(vinilpirrolidona), poli(óxido de etileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como poloxámeros (Jeong, Kim, & Bae, 2002).

En estos casos no se exige al material un comportamiento biomecánico, pero sí un control exigente de los procesos biodegradativos que conducen a una desintegración apropiada, bien por bioerosión o por fragmentación del sistema soporte. En estos casos el diseño del sistema polimérico soporte es de gran importancia para conseguir los fines propuestos.

En los últimos años se han probado varios sistemas de liberación de fármacos biodegradables en medicina veterinaria como microesferas, implantes e implantes formados *in situ* en distintas áreas como el control del estro, promoción del crecimiento, control de ectoparásitos y liberación de vacunas (Matschke, Isele, van Hoogevest, & Fahr, 2002; Winzenburg et al., 2004).

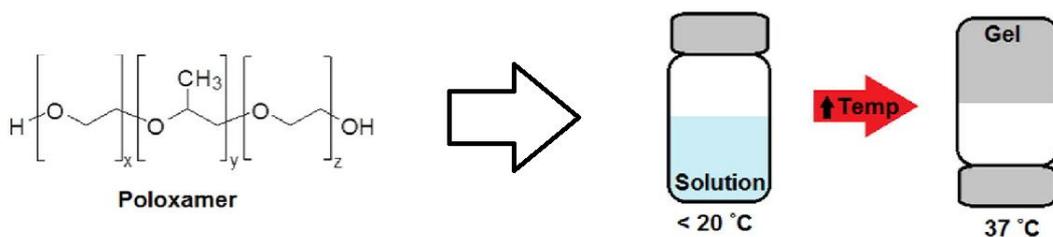
Estos polímeros biodegradables permiten la liberación de un amplio rango de materiales bioactivos con alta biodisponibilidad, demostrando su potencial aplicabilidad en medicina veterinaria. Sin embargo, hasta el momento existen pocos sistemas de liberación

biodegradables comercialmente disponibles para uso veterinario (Michael J Rathbone & Martinez, 2002).

Una opción atractiva dentro de los sistemas de liberación controlada la constituyen los polímeros termosensibles que presentan cambios de solubilidad en función de la temperatura ambiental.

Dentro de los sistemas termosensibles, han sido comúnmente citados en la literatura los polisacáridos (derivados de celulosa, xiloglicano, chitosan, etc), N-isopropilacrilamida y los poloxámeros. Estos últimos son un grupo de copolímeros formados por bloques de óxido de etileno (EO) y óxido de propileno (PO) ordenados en estructuras tribloques EO-PO-EO. Son sintetizados mediante polimerización secuencial de monómeros de PO y EO en presencia de hidróxido sódico o potásico. Estos copolímeros tienen propiedades anfipáticas. En particular el poloxámero 407 ha sido recientemente introducido como excipiente en la Farmacopea Europea (Dumortier, Grossiord, Agnely, & Chaumeil, 2006).

Las soluciones acuosas concentradas de poloxámero 407 se someten a una gelificación termorreversible que hace de este copolímero una opción de formulación interesante para optimizar las formulaciones de medicamentos y su administración (Dumortier et al., 2006; Pereira et al., 2013).



**Figura 16:** Propiedades termosensibles del gel Poloxámero. Adaptado de Kojarunchitt et al. (2015).

El fenómeno de gelificación es reversible y se caracteriza por una temperatura de transición sol-gel ( $T_{s-g}$ ). Por debajo de  $T_{s-g}$ , las soluciones acuosas de Poloxámero 407 permanecen fluidas, pero por encima de esa temperatura la solución se convierte en un material semisólido (Dumortier et al., 2006; Yu et al., 1992).

La termogelación se debe a interacciones hidrófobas entre las cadenas de copolímero del Poloxámero 407. Al elevarse la temperatura, las cadenas de copolímero comienzan a

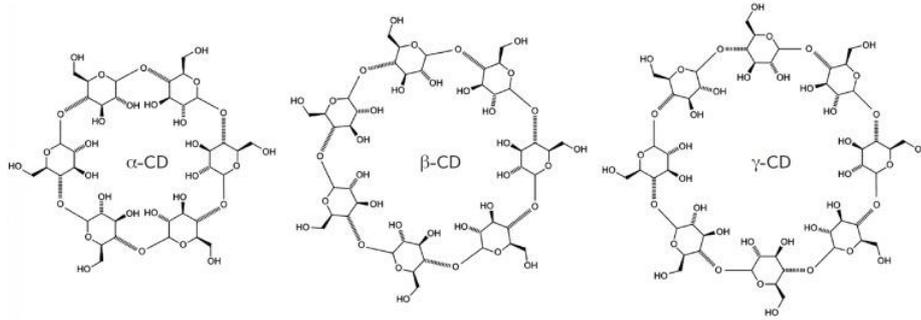
agregarse en una estructura micelar. La formación de estructuras micelares es el resultado de la deshidratación de las unidades de repetición de PPO hidrófobas y define el paso inicial de la gelificación (Dumortier et al., 2006).

La temperatura de transición sol-gel ( $T_{s-g}$ ) depende de la concentración y aumenta al reducir la concentración de Poloxámero 407 en solución acuosa, hasta que se alcanza un valor mínimo de concentración, momento en el que ya no gelifica la solución (Fakhari, Corcoran, & Schwarz, 2017).

Este sistema puede ser administrado como líquido transformándose a la temperatura corporal rápidamente en un gel de consistencia elevada dependiendo de la concentración del poloxámero. Obviamente el control de la liberación del fármaco depende de la rigidez del termogel que es proporcional a la concentración de Poloxámero 407. Como hemos visto, un aumento en la concentración causa una reducción de la temperatura de termogelificación haciendo el sistema semisólido a temperatura ambiental, con lo que el manejo de la formulación se reduce y se compromete su administración parenteral (Fakhari et al., 2017). Por otro lado, debemos tener en cuenta que la adición de principios activos, sales, excipientes u otros compuestos a las formulaciones basadas en poloxámero 407 puede aumentar o disminuir el  $T_{s-g}$  al interferir en el proceso de gelificación (Dumortier et al., 2006).

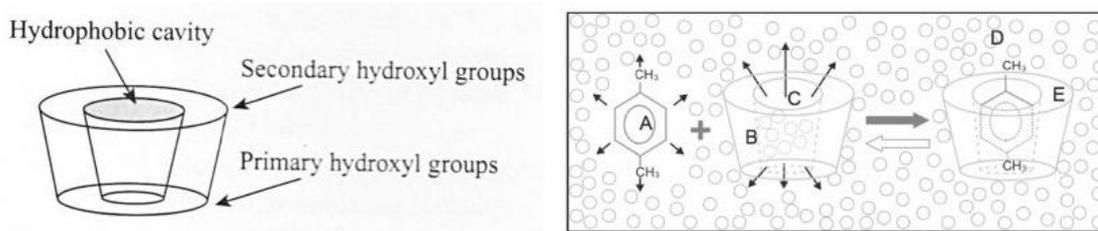
Las ciclodextrinas (CD) son una serie de oligosacáridos cíclicos que se han utilizado por su capacidad de formar complejos de inclusión hidrosolubles en su cavidad interna con pequeñas moléculas y porciones de compuestos más grandes en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos para aumentar su solubilidad, estabilidad química y su absorción.

Están compuestas por unidades de glucosa, unidas por enlaces  $\alpha$ -1,4-glucosídicos con numerosos grupos hidroxilos que son sitios activos disponibles para la formación de nuevas conexiones (Folch-Cano, Yazdani-Pedram, & Olea-Azar, 2014). Se caracterizan por ser sustancias cristalinas, homogéneas y no higroscópicas (Salústio, Feio, Figueirinhas, Pinto, & Cabral Marques, 2009). Encontramos ciclodextrinas naturales ( $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -) compuestas de seis, siete y ocho unidades de glicopiranosas respectivamente (Crini, 2014).



**Figura 17:** Estructura química de las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son de tres tipos:  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ -CD),  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) y  $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ -CD). Las ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  están compuestas por seis, siete y ocho unidades de glicosilo respectivamente (Miranda, Martins, Veiga, & Ferraz, 2011).

Presentan una estructura tronco cónica. La conformación de los grupos funcionales (hidroxilo, éter y metilenos) de las moléculas de glucosa provoca que se forme una cavidad interna con carácter hidrofóbico y una superficie exterior de carácter hidrofílico. Esta cavidad de naturaleza hidrofóbica es la que les proporciona la capacidad de formar complejos con otras moléculas de muy diversa naturaleza (Carneiro et al., 2019).

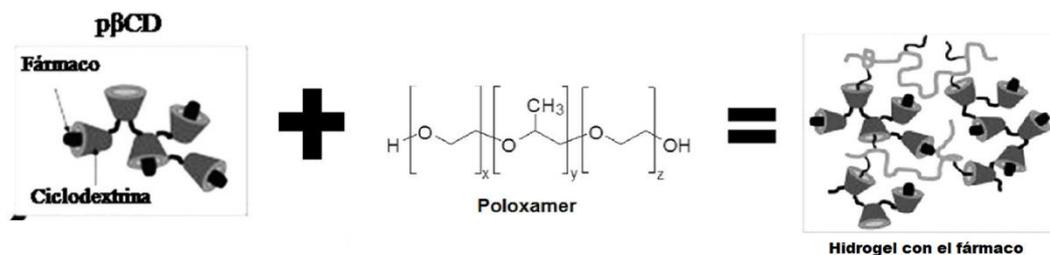


**Figura 18:** Representación gráfica de la estructura química de la  $\beta$ -ciclodextrina y de la formación de complejos con otras moléculas. A: fármaco; B: ciclodextrina (CD); C: Cavidad; D: moléculas de agua; E: complejo fármaco-ciclodextrina. Adaptado de (Miranda et al., 2011).

La hidrosolubilidad de las  $\alpha$ -,  $\beta$ -, y  $\gamma$ -CD en condiciones ambientales es aproximadamente de 13%, 2% y 26 % (w/w), pero la introducción de un grupo hidroxipropilo en la  $\beta$ -CD (para formar la ciclodextrina sintética *hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina*) hace que aumente al 60% o más (Davis & Brewster, 2004). Además, debido al tamaño de la cavidad interna que forman, la  $\alpha$ -CD forma complejos con cadenas alifáticas, mientras que la  $\beta$ -CD es apropiada para anillos aromáticos (Li & Loh, 2008).

La  $\beta$ -CD debido a su baja solubilidad puede formar complejos con el colesterol que se acumulan en riñón dando lugar a alteraciones tubulares, pero la adición de grupos

funcionales a residuos de glucosa ha resuelto este inconveniente. Más aún, la seguridad parenteral de la hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD) ha sido ampliamente documentada, y formulaciones intravenosas de itraconazol y mitomicina basadas en HP- $\beta$ -CD se usan rutinariamente en clínica (Davis & Brewster, 2004). Particularmente, su inclusión en las formulaciones puede evitar el uso de cosolventes no acuosos para la aplicación parenteral. Por lo tanto, sistemas conteniendo ambos componentes Poloxámero 407 y HP- $\beta$ -CD pueden ser muy interesantes ya que aúnan las propiedades de termogelificación y la habilidad de portadores (carriers) de fármacos de una y otra sustancias. Se ha evidenciado que la adición de diferentes grupos glicol o polialcohol modifica la temperatura de gelificación del Poloxámero 407 modificándola a valores más altos. En concreto, se ha comprobado que la presencia de grupos hidroxilo en las estructuras de la HP- $\beta$ -CD producen esta modificación. Bonacucina et al. (2007) han estudiado el comportamiento de sistemas compuestos por ambas moléculas y han evidenciado que al aumentar el porcentaje de HP- $\beta$ -CD en la disolución disminuye la consistencia del sistema, pero eleva la temperatura de gelificación, permitiendo así aumentar la proporción de Poloxámero P407 para aumentar la consistencia del gel.



**Figura 19:** Formación del solución de hidrogel de Poloxámero y HP- $\beta$ -CD. Adaptado de Rosa Dos Santos, J., Álvarez, & Concheiro, (2015).

Una primera aproximación con el uso de polímeros para aplicación parenteral (SC) de antibióticos se realizó en oveja con una formulación prolongada de OTC al 20%, a la dosis de 40 mg/kg (4 veces superior a la dosis con formulación convencional) y como polímero se utilizó ácido poli-láctico-co-glicólico adicionado de acetil-trietil citrato y trietil citrato. Se comprobó que tras 15 días sólo el 68% de OTC se había liberado de la formulación, y las concentraciones por encima de la CMI sólo se mantuvieron durante 6 días (Sun et al., 2002), con lo cual la población bacteriana estuvo expuesta más de 10 días

a concentraciones subeficaces, favoreciendo el riesgo de aparición de resistencias. De forma más reciente se han publicado una serie de trabajos en rata, cabra y terneros (Vargas, Gutiérrez, Juárez, & Sumano, 2011; Vargas, Gracia, & Sumano, 2008; Vargas, Gutierrez, Juárez, Gonzalez, & Sumano, 2008) utilizando una formulación prolongada de doxiciclina con poloxámero 15 % y  $\beta$ -ciclodextrina 10% y que fue administrada a la misma dosis que la formulación convencional (10 mg/kg). Los resultados demostraron una biodisponibilidad excelente ( $\approx 600$  %) además de una vida media 10 veces más prolongada que la formulación convencional (40.92 h vs 4.19 h) y manteniendo concentraciones por encima de la CMI 0.5 mg/L durante 84 h.

### **3.-MATERIAL Y MÉTODOS**

### 3.1 ESTUDIO FARMACOCINÉTICO

#### 3.1.1. FÁRMACOS Y REACTIVOS

- Cefonicid sodio (Santa Cruz Biothechnology, Dallas, USA)
- Cefonicid sodio para HPLC (Carbosynth, Berkshire, UK)
- Cefalotina (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) utilizado como estándar interno
- Tetrabutylamonibisulfato (Fluka, Steinheim, Switerland)
- Acetonitrilo HPLC (Honeywell, Seelze, Alemania)
- Agua calidad HPLC (Panreac, Barcelona, España)
- Metanol calidad HPLC (Honeywell, Seelze, Alemania)
- Ácido fosfórico calidad HPLC (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA)
- Poloxámero 407 (BASF/Ludwigshafen/Alemania)
- Hidroxipropil- $\beta$ -Ciclodextrina (Sigma-Aldrich/St. Louis/USA)

#### 3.1.2. EQUIPOS

HPLC Waters 1525 compuesto de:

- Detector UV Waters modelo 2489
- Autoinyector Waters modelo 2707
- Horno para columnas Waters modelo 5CH
- Precolumna Tracer Excel ODS (C18) Tecnokroma 10 x 3,2 mm, 5  $\mu$ m.
- Columna Kromasil 5  $\mu$ m, 250 mm. x 4,6 mm. Tecnokroma.
- Bomba binaria Waters modelo 1525
- Software asociado Waters Breeze 2.

Balanza de precisión Metler Toledo Classic Plus

Centrífuga P.A.C.I.S.A. centrifuge 4236

SpeedVac Eppendorf concentration

Baño de ultrasonidos Sonica Sonitech

### 3.1.3. ANIMALES

Para la realización del presente estudio se han utilizado seis cabras de la raza Murciano-Granadina con pesos comprendidos entre los 31 y 47 kg (Peso medio  $42,08 \pm 5,52$  kg) y de 2 a 4 años de edad procedentes de la granja de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia.

Los animales permanecieron estabulados en régimen semiintensivo durante el ensayo con alimento y bebida ad libitum. Todos los animales se encontraban en buen estado de salud, y no recibieron ningún fármaco durante al menos 30 días antes del inicio de la experiencia.

### 3.1.4. PREPARACIÓN DEL FÁRMACO

Para la aplicación intravenosa, intramuscular y subcutánea, se preparó la siguiente formulación convencional:

Se preparó cefonicid sodio (Santa Cruz Biothecnology/Dallas/USA) al 15% utilizando una dilución de 15 gramos del producto (pesados en balanza de precisión hasta 0,1 mg Metler Toledo Classic Plus) en 100 ml de agua para inyectables. La muestra se esterilizó por filtración con un filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  de diámetro de poro.

Para la preparación de la formulación de liberación sostenida con Poloxámero P407:

Para cada animal se preparó la fórmula de liberación sostenida mediante la mezcla de 0,6 gramos de 2-hidroxipropil- $\beta$ -Ciclodextrina (CD) a los que se añadieron 1,2505 gramos de Poloxámero P407. Una vez realizada la mezcla anterior, se adicionó un total de 1,16 gramos del fármaco (cefonicid).

La formulación se preparó añadiendo a 0,6 gr de CD, 2,5 ml de agua inyectable hasta lograr la disolución total. A esta mezcla se fue adicionando poco a poco el P407. Con cada adicción se enfriaba en el congelador durante 10 minutos para mantenerlo en estado líquido y posteriormente se agitó en un vórtex (Heidoph reax 2000) y se centrifugó (centrífuga P.A.C.I.S.A. centrifuge 4236) durante 5 minutos a 3500 rpm.

Por otro lado, se preparó el fármaco. En un tubo para microcentrífuga se añadió 116 mg de cefonicid con 750  $\mu\text{l}$  de agua para inyectables fría. La mezcla se agitó hasta su total disolución y se enfrió.

A continuación, se realizó la mezcla de ambos compuestos, adicionando al fármaco la solución de P407 y CD poco a poco y agitando hasta lograr una mezcla homogénea.

El volumen final de la mezcla fue de 4 ml con una concentración de un 15% de CD, un 31% de P407 y un 29 % de cefonicid.

Los productos así preparados se mantenían refrigerados a 5°C en forma de solución acuosa clara y transparente.

### 3.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Se realizó un estudio cruzado en 4 fases con intervalo intermedios de 15 días para evitar interferencias, en el cual se administró cefonicid (Santa Cruz Biothecnology/Dallas/USA) por las siguientes vías de administración y a las siguientes dosis:

- Administración intravenosa: 10 mg/kg
- Administración subcutánea: 10 mg/kg
- Administración intramuscular: 10 mg/kg
- Administración subcutánea en formulación de liberación sostenida: 20 mg/kg de cefonicid con gel P407 al 31% y 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina al 15%.

ESTUDIO	CABRAS	IV	SC	IM	GEL
1	A-F	A, B	C, D	E	F
2	A-F	F	A, B	C, D	E
3	A-F	E	F	A, B	C, D
4	A-F	C, D	E	F	A, B

*Tabla VIII: Esquema del diseño cruzado utilizado en la experiencia.*

#### 3.2.1 ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

Se administró a cada uno de los animales, en la vena yugular izquierda, una dosis única de cefonicid a 10 mg/kg de peso corporal. Las extracciones de sangre se realizaron de la

vena yugular derecha con tubos Venoject® a los siguientes tiempos: blanco (inmediatamente anterior a la administración), 5, 10, 15, 30, 45 minutos y 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32 y 48 horas desde la administración del fármaco.

### 3.2.2 ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR

En las seis cabras se administró una dosis única de 10 mg/kg de peso de cefonicid a nivel del músculo semimembranoso.

Las muestras se recogieron de la vena yugular izquierda a los siguientes tiempos: blanco (inmediatamente antes de la administración del antibiótico), 5, 10, 15, 30, 45 minutos y 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32 y 48 horas desde la administración del fármaco.

Se evaluó el daño de la administración SC, en el punto de administración mediante la observación de signos de dolor por parte del animal, cojera, control de la temperatura dérmica en el punto de la administración, reacciones inflamatorias, formación de induraciones, etc.

### 3.2.3 ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

En las seis cabras se administró una dosis única de 10 mg/kg de cefonicid bajo la piel en la región lateral derecha a la línea media dorsal a nivel torácico. Las muestras se recogieron de la vena yugular izquierda a los siguientes tiempos: blanco (inmediatamente antes de la administración del antibiótico), 5, 10, 15, 30, 45 minutos y 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32 y 48 horas desde la administración del fármaco.

Se evaluó el daño de la administración SC, en el punto de administración mediante la observación de signos de dolor por parte del animal, control de la temperatura dérmica en el punto de la administración, reacciones inflamatorias, formación de induraciones, etc.

### 3.2.4 ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA EN FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA CON GEL P407 y HIDROXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA (GEL).

En las seis cabras se administró una dosis de 20 mg/kg de cefonicid de la formulación con gel P407 y CD bajo la piel, en la región lateral derecha a la línea dorsal media a nivel torácico. Las muestras se recogieron de la vena yugular izquierda a los siguientes tiempos: blanco (inmediatamente antes de la administración del antibiótico), 5, 10, 15, 30, 45 minutos y 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32 y 48 horas desde la administración del fármaco.

### 3.2.5 TOMA DE MUESTRAS

Las muestras de sangre (4 ml) se recogieron mediante tubos heparinizados y al vacío utilizando Vacutainers®. A continuación, se centrifugaron durante 10 minutos a 1500 g para obtener el plasma, que posteriormente se congeló por duplicado a -45° C, en los treinta minutos siguientes a la extracción.

Las muestras de leche se recogieron tras ordeño manual del total de leche producida a las 0 (blanco), 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 32 y 48 horas. El volumen total obtenido a cada tiempo se midió en una probeta graduada y se congelaron dos alícuotas (2 ml) a -45°C hasta su procesamiento.

### 3.3. TÉCNICA ANALÍTICA

Las concentraciones de cefonicid en plasma y leche fueron determinadas mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) modificado del descrito por R. Phelps et al. (1986) (R. Phelps, Zurlinden, Conte, y Lin, 1986).

#### 3.3.1. PLASMA

A un volumen de 500 µl de plasma se añadieron 500 µl de acetonitrilo en un tubo para microcentrífuga y posteriormente se adicionaron 10 µl de una disolución en agua de cefalotina a la concentración de  $1 \cdot 10^6$  µg/L.

Una vez centrifugada la muestra, se recogieron 750 µl del sobrenadante y se depositaron en un tubo para microcentrífuga.

Se realizó a continuación la desecación de la muestra mediante SpeedVac (Eppendorf concentrator 5301). Este proceso duró un total de dos horas.

El residuo obtenido tras la desecación se reconstituyó con 100 µl de agua y posteriormente se sometió a agitación y sonicación (Baño de ultrasonidos Sonica Sonitech) hasta lograr su total disolución y, finalmente, se depositó en un vial de HPLC para su análisis.

La separación se llevó a cabo utilizando una columna en fase reversa Kromasil C18 de 250 x 4.6 mm de diámetro interno y 5 µm de diámetro de poro con un volumen de inyección de 50 µl.

La fase móvil utilizada en elución isocrática estaba compuesta por un 65 % de fase A, solución acuosa con un 0,3% de tetrabutilamoniohidrógeno sulfato y un 0,1% ácido fosfórico (1 ml/L) y un 35 % de fase B compuesta por acetonitrilo.

La velocidad de flujo a través del sistema cromatográfico fue de 1ml/min y la detección UV se realizó a una longitud de onda de 267 nm. El tiempo de análisis total de cada muestra fue de 15 minutos, siendo el tiempo de retención de cefonicid de 12 minutos mientras que para el estándar interno, cefalotina, fue de 9,8 minutos.

### 3.3.2 LECHE

En este caso se utilizó un volumen de 500  $\mu$ l de leche y se procedió a su desgrasado mediante centrifugación a 15000 g, 10 minutos y a 4°C. Una vez centrifugado se procedió a eliminar la grasa que quedó en la parte superior. A continuación, se añadió un volumen de 500  $\mu$ l de acetonitrilo y 10  $\mu$ l de una disolución en agua de cefalotina de  $1 \cdot 10^6$   $\mu$ g/L. Se agitó vigorosamente 1 minuto en el vórtex. Posteriormente se depositaron las muestras en el baño de ultrasonidos durante 5 minutos para, a continuación, proceder a su centrifugación a 3500 rpm durante 10 segundos.

Una vez centrifugada la muestra, se recogieron 750  $\mu$ l del sobrenadante y se depositaron en un tubo para microcentrífuga. Se realizó a continuación la desecación de la muestra mediante SpeedVac. Este proceso duró un total de dos horas.

El residuo obtenido tras la desecación, se reconstituyó con 100  $\mu$ l de agua y posterior agitación y sonicación hasta lograr su total disolución y, finalmente se depositó en un vial de HPLC para su análisis. La separación se llevó a cabo utilizando una columna en fase reversa Kromasil C18 de 250 x 4.6 mm de diámetro interno y 5  $\mu$ m de diámetro de poro con un volumen de inyección de 50  $\mu$ l.

La fase móvil fue igual a la utilizada para la determinación de cefonicid en muestras de plasma, así como la velocidad de flujo (1ml/min). La detección UV se realizó a una longitud de onda de 267 nm. El tiempo de análisis de cada muestra fue de 15 minutos, coincidiendo el tiempo de retención de cefonicid (12 min) y de cefalotina (9,8 min) con el obtenido en plasma.

### 3.4 VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA

#### 3.4.1 PLASMA

##### 3.4.1.1 LINEALIDAD

La curva de calibrado se realizó con 8 muestras de diferentes concentraciones conocidas de cefonicid entre 750 y 25000  $\mu\text{g/L}$  usando plasmas blancos de cabras y adicionando el estándar interno empleado (cefalotina).

Las soluciones estándar de cefonicid se prepararon mediante diluciones seriadas en agua para HPLC hasta alcanzar las concentraciones finales de 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 10000 y 25000  $\mu\text{g/L}$ .

La cantidad de estándar interno añadido fue de 10  $\mu\text{L}$  a una concentración de  $1 \cdot 10^6$   $\mu\text{g/L}$ .

Los controles se prepararon a partir de un pool de plasma blancos con cantidades conocidas de cefonicid para alcanzar concentraciones similares. Las alícuotas de los estándares y los controles fueron procesadas como se ha descrito anteriormente y posteriormente se inyectaron 50  $\mu\text{L}$  en el sistema cromatográfico.

##### 3.4.1.2. RECUPERACIÓN

Los porcentajes de recuperación se determinaron comparando las áreas de los picos de los controles a las distintas concentraciones de fármaco, con las áreas de los picos de los estándares a las concentraciones correspondientes preparados con fase móvil. Cada punto se establece a partir de un promedio de tres determinaciones para las concentraciones de cefonicid de 1000, 4000 y 25000  $\mu\text{g/L}$ .

##### 3.4.1.3. PRECISIÓN

La precisión del ensayo se evaluó expresando la desviación estándar relativa (RDS) como un porcentaje del valor medio. La precisión intra-día (plasma) se estimó mediante el análisis, en el mismo día, de nueve muestras de tres concentraciones estándar (1000, 4000 y 25000  $\mu\text{g/L}$ ) repetidas 3 veces, usadas para las curvas de calibrado.

La precisión inter-día (plasma y leche) se estimó mediante el análisis de tres concentraciones estándar (1000, 4000 y 25000  $\mu\text{g/L}$ ) durante tres días consecutivos.

### Límite de cuantificación y detección

El límite de detección de cefonicid en plasma se estableció para la concentración más baja que se podía detectar diferenciándola del ruido de fondo del aparato.

El límite de cuantificación se estableció para el nivel de concentración más bajo utilizado en las curvas de calibrado y para el que el CV fue menor del 15%.

#### 3.4.2 LECHE

Tras la determinación de la concentración de cefonicid en muestras iniciales en diferentes días de administración se determinó que las concentraciones detectadas estaban muy por debajo del límite de cuantificación establecido.

Se realizó la validación de la técnica también para la leche, pero, puesto que las concentraciones obtenidas en leche en la fase experimental se encontraban en su totalidad por debajo del límite de cuantificación, se tomó la decisión de eliminar esta parte del estudio.

## 3.5. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

### 3.5.1 PLASMA. ANÁLISIS COMPARTIMENTAL

Una vez obtenidas las concentraciones de cefonicid en plasma a los diferentes tiempos de extracción tras la administración intravenosa, se han ajustado los datos a las ecuaciones mono-, bi- y triexponenciales mediante el programa MULTIFIT, propuesto por Proost (1997), y basado en Yamaoka et al. (1981). Los ajustes se han realizado utilizando el algoritmo MARQUARDT y empleando como criterio de ponderación los inversos de las concentraciones ( $1/C$  y  $1/C^2$ ).

Una vez realizados los ajustes a los diferentes modelos farmacocinéticos, el criterio utilizado para determinar cuál era la ecuación que mejor se ajustaba a los datos observados fue el Criterio de Información de Akaike ó AIC (Yamaoka *et al.*, 1978), cuya expresión es:

$$AIC = N \cdot \ln [ \sum_{i=1}^N W_i \cdot (C_i' - C_i)^2 ] + 2 \cdot p$$

donde N es el número de puntos experimentales y p el número de parámetros del modelo en cuestión. La expresión contenida entre corchetes corresponde a la suma de cuadrados

residuales, donde  $C_i$  es la concentración obtenida experimentalmente,  $C_i'$  es la concentración teórica obtenida a partir de la ecuación correspondiente a ese modelo, hallada utilizando el método de los mínimos cuadrados y  $W_i$  es el factor de ponderación. El modelo farmacocinético con el valor mínimo de AIC se considera el óptimo para definir la evolución de las concentraciones a lo largo del tiempo.

A partir de las ecuaciones finales, ajustadas por los procedimientos mencionados, se han calculado los diferentes parámetros farmacocinéticos (Gibaldi y Perrier, 1982).

### 3.5.2 PLASMA. ANÁLISIS NO COMPARTIMENTAL

Los parámetros no compartimentales se calcularon de acuerdo con la teoría de los momentos estadísticos (Riegelman y Collier, 1980; Gibaldi y Perrier, 1982), utilizando el programa informático WinNonlin Professional® (versión 5.2.1).

Finalmente, la biodisponibilidad se ha calculado relacionando las áreas totales bajo las curvas de concentración plasmática obtenidas por el método trapezoidal, tras las administraciones extravasculares e intravenosa. Este parámetro queda indicado como F.

## 3.6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para el desarrollo de este trabajo se han llevado a cabo una serie de estudios estadísticos con el fin de obtener los estadígrafos más importantes y de evaluar el ajuste a la normalidad (homogeneidad) de los datos utilizados.

Se calcularon los siguientes parámetros estadísticos de centralización: media, desviación estándar, coeficiente de variación y error típico.

Así, para verificar la homogeneidad de las distintas concentraciones obtenidas para cada tiempo de extracción, se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov, mediante el cual se ha comprobado el ajuste de dichas concentraciones a la distribución normal. También se ha utilizado esta prueba para verificar la existencia o no de diferencias entre los valores de los distintos parámetros farmacocinéticos obtenidos para un mismo modelo de ajuste, considerando cada vía de administración de cefonicid.

Las posibles diferencias existentes entre las distintas curvas farmacocinéticas experimentales, correspondientes a una misma vía de administración se han determinado con el test de Wilcoxon y el test t-Student.

Para detectar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos obtenidos entre las distintas vías de administración se han utilizado métodos paramétricos, test t-Student, y métodos no paramétricos, test de Wilcoxon.

## **4.- RESULTADOS**

## 4.1. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA PARA PLASMA

### 4.1.1. LINEALIDAD

Las curvas de calibrado que se realizaron con concentraciones conocidas de cefonicid junto con el estándar interno (cefalotin) nos permitieron obtener un coeficiente de correlación (r) de 0,99979.

### 4.1.2. RECUPERACIÓN

Cada punto se establece a partir de un promedio de tres determinaciones para las concentraciones de cefonicid de 1000, 4000 y 25000  $\mu\text{g/L}$ . La media de recuperación fue de  $89,9 \pm 10,4 \%$  para el plasma.

Concentración $\mu\text{g/L}$	Recuperación % para cefonicid	Valor promedio %
1000	98,8	89,9
4000	92,7	
25000	78,41	

**Tabla 1:** Valores de recuperación en % calculados para tres concentraciones conocidas y valor promedio

### 4.1.3. PRECISIÓN

La precisión del ensayo se evaluó Intra-día e Inter-día

La Precisión Intra-Día se evaluó mediante el análisis, en el mismo día, de tres muestras repetidas de tres concentraciones estándar (1000, 4000 y 25000  $\mu\text{g/L}$ ) de cefonicid usadas para las curvas de calibrado (Tabla 2).

El resultado medio obtenido para la precisión intra-día en plasma fue de  $\text{CV} < 2,7 \%$

Concentración Cefonicid $\mu\text{g/L}$	Área Cefonicid en Plasma	Área Estándar Interno	Área Cefonicid/Área SI	Media	SD	CV (%)
1000	90918	2208975	0,04115846	0,04074432	0,00091703	<b>2,2506845</b>
	96059	2321318	0,04138123			
	70553	1777455	0,03969327			
4000	370947	2369566	0,15654639	0,15772449	0,00508708	<b>3,22529647</b>
	366183	2242432	0,16329726			
	291453	1900824	0,15332982			
25000	2091916	2183947	0,95786024	0,98729531	0,02575098	<b>2,60823457</b>
	2312138	2315921	0,99836652			
	2097452	2085649	1,00565915			

**Tabla 2:** Cálculo de la Precisión Intra-Día mediante el análisis, en el mismo día, de tres muestras repetidas de tres concentraciones estándar (1000, 4000 y 25000  $\mu\text{g/L}$ ) de cefonicid.

La precisión Inter-Día para plasma se estimó mediante el análisis de tres concentraciones estándar (1000, 4000 y 25000  $\mu\text{g/L}$ ) de cefonicid durante tres días consecutivos (Tabla 3).

Concentración Cefonicid ( $\mu\text{g/l}$ )	Área Cefonicid en Plasma	Área Estándar Interno	Área Cefonicid/Área SI	Media	SD	CV (%)
<b>1000</b>	89514	2394284	0,03738654	0,0399641	0,002234	5,5907644
<b>1000</b>	87583	2118215	0,04134755			
<b>1000</b>	90918	2208975	0,04115846			
<b>4000</b>	315999	2194797	0,14397641	0,1436687	0,016822	11,709171
<b>4000</b>	203605	1607053	0,12669464			
<b>4000</b>	381993	2382464	0,16033527			
<b>25000</b>	2091916	2183947	0,95786024	0,8246037	0,115817	14,045223
<b>25000</b>	1025847	1371101	0,74819215			
<b>25000</b>	1078322	1404506	0,76775891			

**Tabla 3:** Cálculo de la Precisión Inter-Día mediante el análisis de tres muestras repetidas tres días consecutivos de tres concentraciones estándar (1000, 4000 y 25000  $\mu\text{g/L}$ ) de cefonicid.

El resultado medio obtenido para la precisión inter-día tuvo un valor de CV < 14,1%.

En ambos casos, tanto la precisión intra-día como la inter-día presentan valores de variación inferiores al 15%

#### 4.1.4. LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN Y DETECCIÓN

El límite de cuantificación de cefonicid en plasma se estableció para la concentración más baja que se podía detectar diferenciándola del ruido de fondo del aparato estableciéndose en 750 µg/L.

El límite de detección se estableció en 500 µg/L.

## 4.2 ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

Los valores de concentración plasmática de cefonicid obtenidos tras la administración intravenosa de 10 mg/kg a los diferentes tiempos de extracción se muestran en la tabla 4.

En todos los animales, se observa un descenso rápido de las concentraciones durante la primera hora y media tras la administración. Posteriormente todos los valores calculados se encontraban por debajo del límite de cuantificación establecido de 750 µg/L.

Tiempo	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
<b>0,083 h.</b>	45,489	51,457	45,244	62,492	56,845	44,607
<b>0,16 h.</b>	36,692	27,358	30,327	23,189	37,591	25,103
<b>0,25 h.</b>	27,434	19,621	19,426	18,259	25,535	20,213
<b>0,50 h.</b>	12,450	9,765	7,443	7,542	13,363	9,770
<b>0,75 h.</b>	5,978	3,235	3,016	3,892	6,931	5,083
<b>1,00 h.</b>	2,267	1,865	1,226	1,586	3,517	2,421
<b>1,50 h.</b>	0,860	-	-	-	0,857	-

**Tabla 4:** Concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid, en mg/L, en cada cabra tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg.

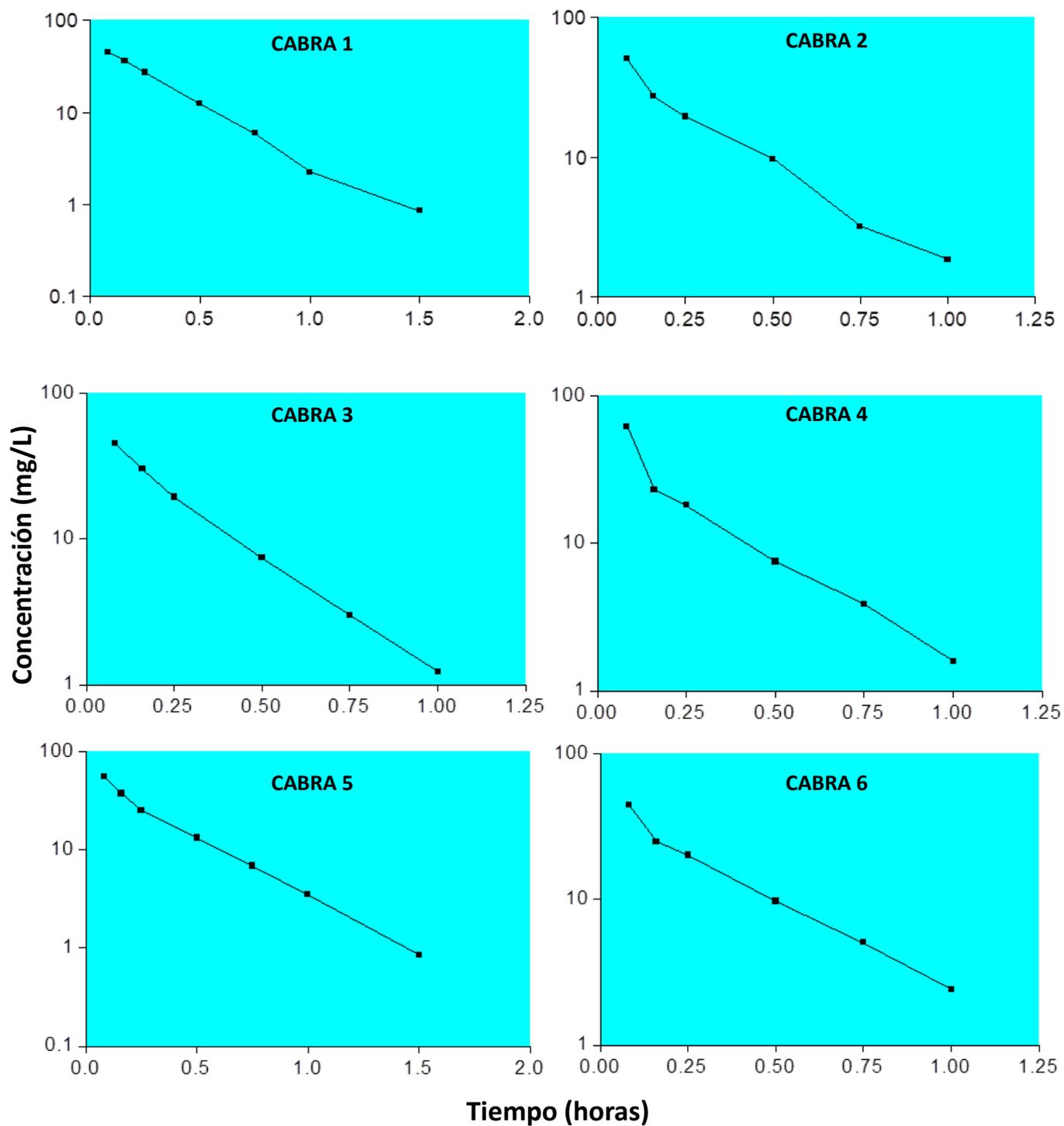
Los valores medios de las concentraciones plasmáticas de cefonicid, junto con los estadísticos de desviación y el resultado del Test de Kolmogorov-Smirnov se muestran en la Tabla 5.

Tiempo	Concentración plasmática					
	N	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
<b>0,083 h.</b>	6	51,022	7,359	3,004	14,423	0,759
<b>0,16 h.</b>	6	30,043	5,997	2,448	19,962	0,971
<b>0,25 h.</b>	6	21,748	3,771	1,539	17,340	0,552
<b>0,50 h.</b>	6	10,055	2,448	0,999	24,352	0,948
<b>0,75 h.</b>	6	4,689	1,574	0,642	33,567	0,978
<b>1,00 h.</b>	6	2,147	0,800	0,326	37,292	0,971
<b>1,50 h.</b>	2	0,859	0,001	0,001	0,193	0,952

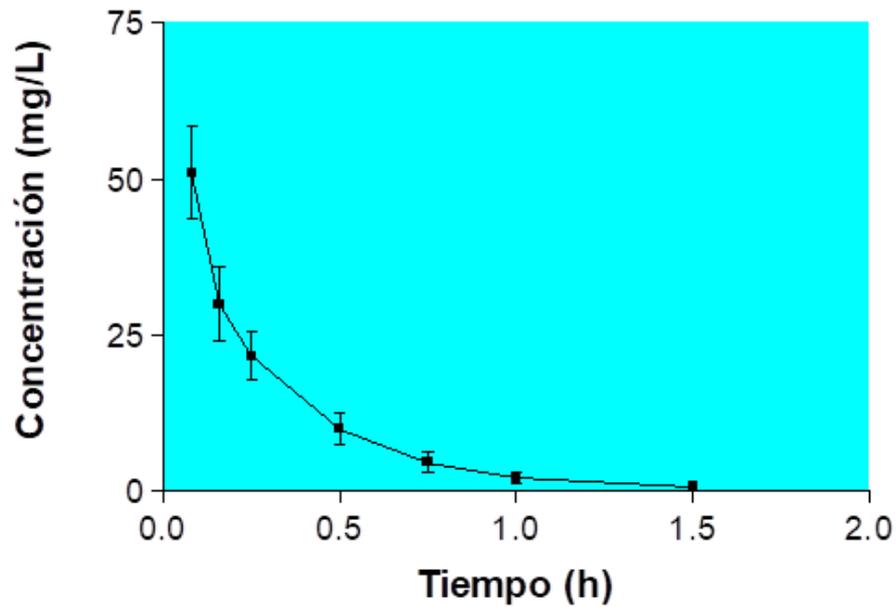
**Tabla 5:** Estadísticos de las concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración de una dosis intravenosa de 10 mg/kg a cabras.

La evolución de la concentración plasmática de cefonicid en el tiempo tras la administración intravenosa se muestran en la Gráfica 1 (representaciones semilogarítmicas correspondientes a cada animal).

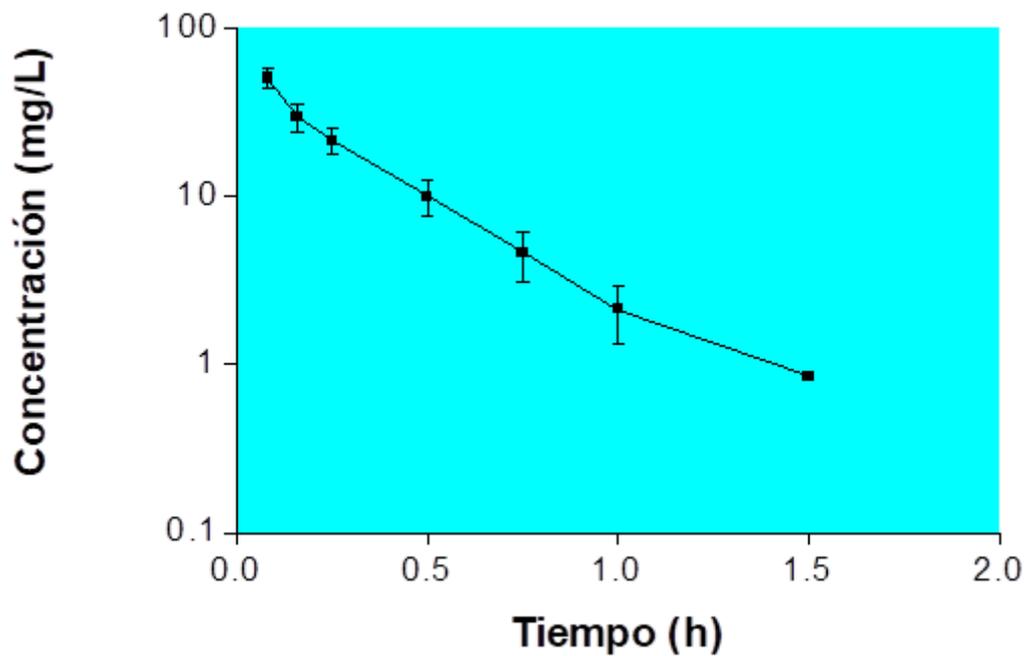
En las Gráficas 2 y 3 se muestra la representación lineal y semilogarítmica, respectivamente de las concentraciones medias  $\pm$  SD.



**Gráfica 1:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones experimentales de cefonicid obtenidas tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg a cada cabra.



*Gráfica 2: Representación gráfica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$ SD) de cefonicid obtenidas tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg.*



*Gráfica 3: Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$ SD) de cefonicid obtenidas tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg.*

Con respecto al coeficiente de variación, Wagner (1968) indica que, cuando los valores de concentración plasmática se distribuyen normalmente, los coeficientes de variación que se obtienen en los ensayos farmacocinéticos, se encuentran entre el 25 y el 75%. Este autor establece entonces, que el número de animales idóneo a utilizar en este tipo de estudios, debe estar comprendido entre 5 y 20. Como podemos observar en la Tabla 5, se han obtenido coeficientes de variación inferiores al 75% (límite máximo establecido por el autor), en este caso, todos por debajo del 40%.

Por ello, para confirmar la homogeneidad del grupo de animales utilizado, se procedió a realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov entre los valores de concentración plasmática obtenidos en los distintos animales para un mismo tiempo. El nivel de significación en todos los casos fue muy elevado, excepto para el tiempo 0,25 h, por lo que queda comprobado el excelente ajuste de todos los valores de concentración a una distribución normal. De esta forma, la homogeneidad de los datos obtenidos no sólo es suficiente, sino que queda plenamente probada, por lo que no es preciso incrementar el número de animales en estudio.

Estudiada la homogeneidad de los datos de concentración plasmática-tiempo, se procedió a su ajuste a modelos farmacocinéticos mono, bi o tri compartimentales mediante regresión no lineal utilizando el programa MULTIFIT ponderando los datos a 1,  $1/C$ ,  $1/C^2$ . El programa MULTIFIT es una adaptación del programa MULTI (Yamaoka et al., 1981), realizada específicamente para el tratamiento farmacocinético de niveles plasmáticos, por el profesor Proost (versión 18-06-97) del Departamento de Farmacocinética y liberación de fármacos de la Universidad de Groningen (Holanda).

En este estudio, los datos obtenidos se ajustan mejor a un modelo monocompartimental para la vía IV, tanto para el índice de correlación ( $R^2$ ) como para el criterio de información de Akaike (AIC). En todos los casos resultaron mejores ajustes, con valores de AIC menores cuando no se aplicó ponderación.

Los parámetros farmacocinéticos correspondientes a un ajuste monocompartimental para cada uno de los animales se muestran en la Tabla 6. Sus respectivos valores medios, así como otros estadísticos de desviación se recogen en la Tabla 7, en la cual se refleja que los coeficientes de variación son inferiores al máximo señalado por Wagner (1986) del 75%.

Dichos valores reflejan la homogeneidad de los parámetros obtenidos para el ajuste monocompartimental.

Parámetros	Unidades	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
$C_z$	mg/L	54,881	54,039	55,906	53,497	59,836	46,171
$\lambda_z$	$h^{-1}$	2,904	3,514	3,876	3,591	2,851	2,981
$V_z$	L/kg	0,182	0,185	0,178	0,186	0,167	0,216
$t_{1/2\lambda_z}$	h	0,238	0,197	0,178	0,192	0,243	0,232
$k_{10}$	$h^{-1}$	2,904	3,514	3,875	3,591	2,851	2,981
$\lambda_z/k_{10}$	-	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,999

**Tabla 6:** Parámetros farmacocinéticos monocompartimentales y relación entre constante de eliminación y microconstante híbrida obtenida en el modelo monocompartimental deducidos tras la administración intravenosa de cefonicid, a dosis de 10 mg/kg, a cada una de las cabras a partir de sus correspondientes ecuaciones de ajuste.

Parámetros	Unidades	N	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
$C_z$	mg/L	6	54,055	4,472	1,825	8,273	0,720
$\lambda_z$	$h^{-1}$	6	3,286	0,429	0,175	13,062	0,807
$V_z$	L/kg	6	0,185	0,016	0,0067	8,821	0,550
$t_{1/2\lambda_z}$	h	6	0,213	0,027	0,011	12,935	0,845
$k_{10}$	$h^{-1}$	6	3,286	0,428	0,175	13,054	0,807
$\lambda_z/k_{10}$	-	6	1,000	0,000	0,000	0,000	0,328

**Tabla 7:** Estadísticos de los parámetros farmacocinéticos monocompartimentales y de la relación entre constante de eliminación y microconstante híbrida deducidos de las ecuaciones de ajuste correspondientes a la administración intravenosa de cefonicid a la dosis de 10 mg/kg y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov.

En la Tabla 8 se muestran las concentraciones teóricas que se obtienen con las ecuaciones de ajuste para cada cabra. Los estadísticos de las mismas aparecen en la Tabla 9 así como los resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov que demuestra su ajuste a la distribución normal.

Tiempo	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
<b>0,083 h.</b>	43,123	40,367	40,523	39,707	47,226	36,045
<b>0,16 h.</b>	34,48	30,796	30,067	30,113	37,916	28,651
<b>0,25 h.</b>	26,548	22,445	21,212	21,796	29,334	21,908
<b>0,50 h.</b>	12,842	9,322	8,049	8,88	14,381	10,397
<b>0,75 h.</b>	6,212	3,23	3,055	3,618	7,05	4,394
<b>1,00 h.</b>	3,005	1,86	1,159	1,474	3,456	2,342
<b>1,50 h.</b>	0,703	-	-	-	0,831	-

**Tabla 8:** Concentraciones teóricas de cefonicid (mg/L), en cada cabra obtenidas de su correspondiente ecuación, tras aplicar el modelo farmacocinético monocompartmental, obtenidas tras su administración intravenosa.

En la Tabla 9, se muestran los resultados del estudio farmacocinético no compartimental, obtenidos mediante el programa WINNONLIN Professional® (versión 5.2.1). En dicha tabla aparecen los valores del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC), área bajo la curva de concentración plasmática desde el tiempo 0 hasta 24 horas (AUC<sub>0-24</sub>), área bajo la curva del primer momento estadístico (AUMC) y tiempo medio de residencia (MRT), correspondientes a los distintos momentos farmacocinéticos, así como los correspondientes a la concentración plasmática inicial teórica (C<sub>0</sub>), el aclaramiento (Cl), el volumen aparente de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub>) y el volumen aparente de distribución en función del área bajo la curva (V<sub>z</sub>) no compartimentales. Las medias de dichos valores, así como los estadísticos más relevantes y los parámetros deducidos de las concentraciones medias, aparecen en la Tabla 10 así como el nivel de significación obtenido mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Como se puede observar, todos los parámetros muestran unos coeficientes de variación y unos niveles de significación dentro de los niveles considerados adecuados por Wagner (1968).

Parámetros	Unidades	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
$C_0$	mg/L	57,347	101,667	69,638	181,933	88,778	82,897
AUC	mg·h/L	19,661	18,233	15,533	21,174	22,628	17,45
AUMC	mg·h <sup>2</sup> /L	6,255	4,639	3,675	3,982	7,149	5,056
MRT	h	0,322	0,254	0,237	0,188	0,3156	0,29
Cl	L/kg/h	0,509	0,548	0,644	0,472	0,442	0,573
$V_{ss}$	L/kg	0,162	0,139	0,152	0,089	0,139	0,166
$V_z$	L/kg	0,175	0,218	0,182	0,128	0,158	0,185

**Tabla 9:** Parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos para cada animal tras la administración intravenosa de cefonicid a dosis de 10 mg/kg.

Parámetros	Unidades	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
$C_0$	mg/L	6	97,043	44,324	18,095	45,674	0,687
AUC	mg·h/L	6	19,113	2,579	1,053	13,494	1,000
AUMC	mg·h <sup>2</sup> /L	6	5,126	1,343	0,548	26,207	0,984
MRT	h	6	0,268	0,051	0,021	19,205	0,996
Cl	L/kg/h	6	0,531	0,073	0,03	13,755	1,000
$V_{ss}$	L/kg	6	0,141	0,028	0,011	19,781	0,643
$V_z$	L/kg	6	0,174	0,03	0,012	17,196	0,977

**Tabla 10:** Estadísticos de los parámetros no compartimentales obtenidos para cada animal y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración intravenosa de cefonicid a dosis de 10 mg/kg.

### 4.3 ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR

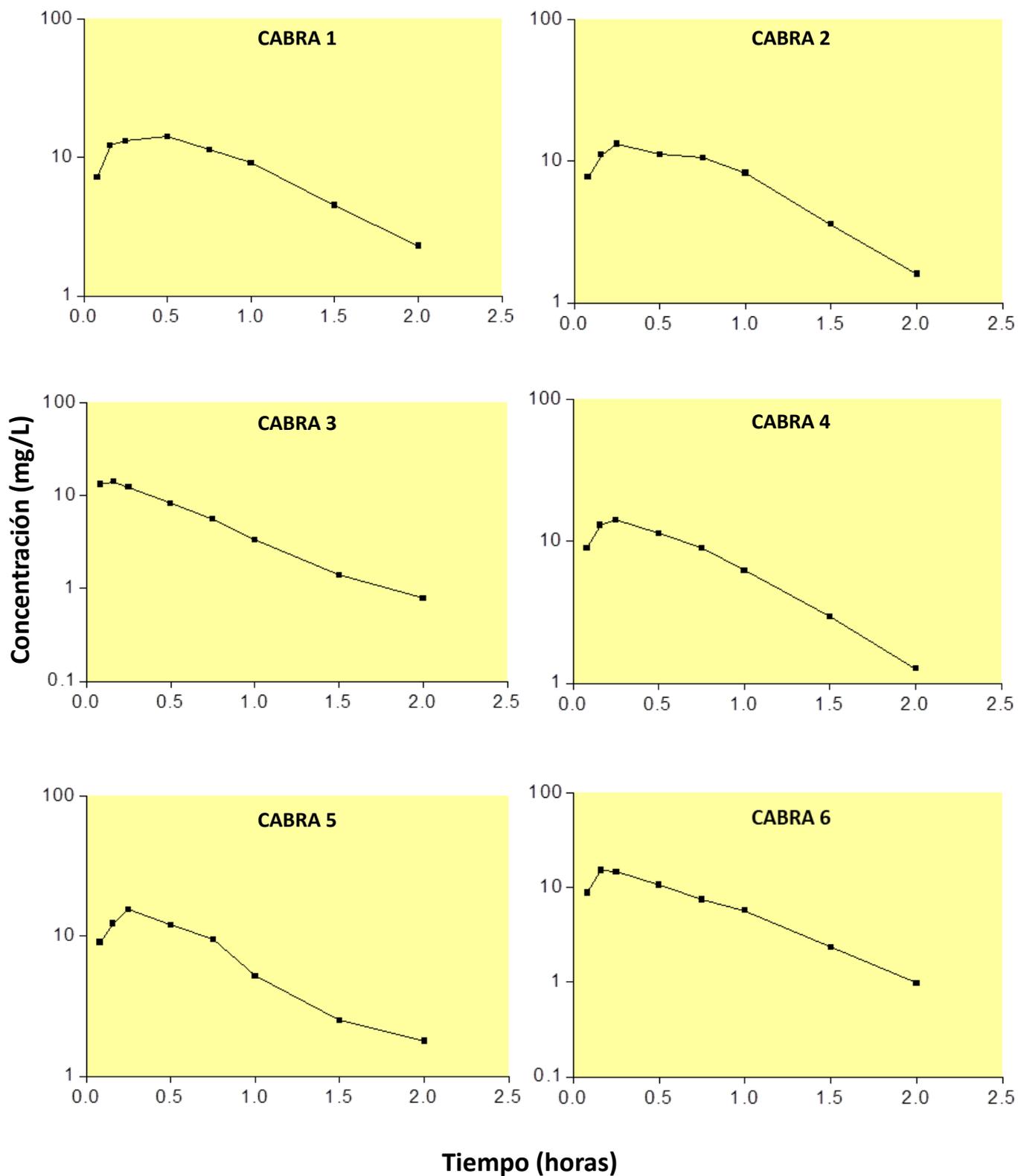
La Tabla 11 muestra los valores de concentración plasmática de cefonicid obtenidos tras la administración intramuscular de una dosis de 10 mg/kg de peso vivo a cabras. En la tabla se observa un aumento de los niveles plasmáticos de cefonicid entre 0,16 y 0,50 horas. Tras ese tiempo los valores van descendiendo de forma gradual hasta las 2 horas postadministración.

Tiempo	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
0,083 h.	7,234	7,716	13,261	8,965	9,068	8,861
0,16 h.	12,282	11,12	14,188	13,059	12,343	15,242
0,25 h.	13,182	13,313	12,408	14,216	15,588	14,64
0,50 h.	14,234	11,167	8,241	11,353	12,049	10,674
0,75 h.	11,363	10,605	5,606	9,001	9,49	7,523
1,00 h.	9,159	8,276	3,377	6,257	5,199	5,785
1,50 h.	4,529	3,592	1,4	2,952	2,511	2,353
2,00 h.	2,301	1,6	0,783	1,265	1,786	0,986

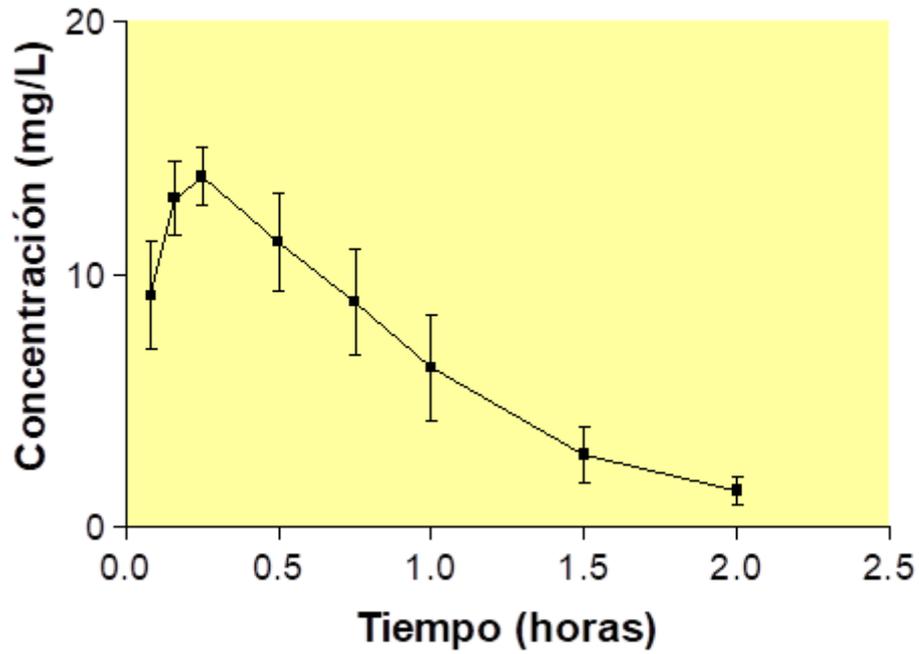
**Tabla 11:** Concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L, en cada cabra tras la administración intramuscular de una dosis de 10 mg/kg.

En la Gráfica 4 encontramos la representación semilogarítmica obtenida para cada animal tras la administración por vía intramuscular.

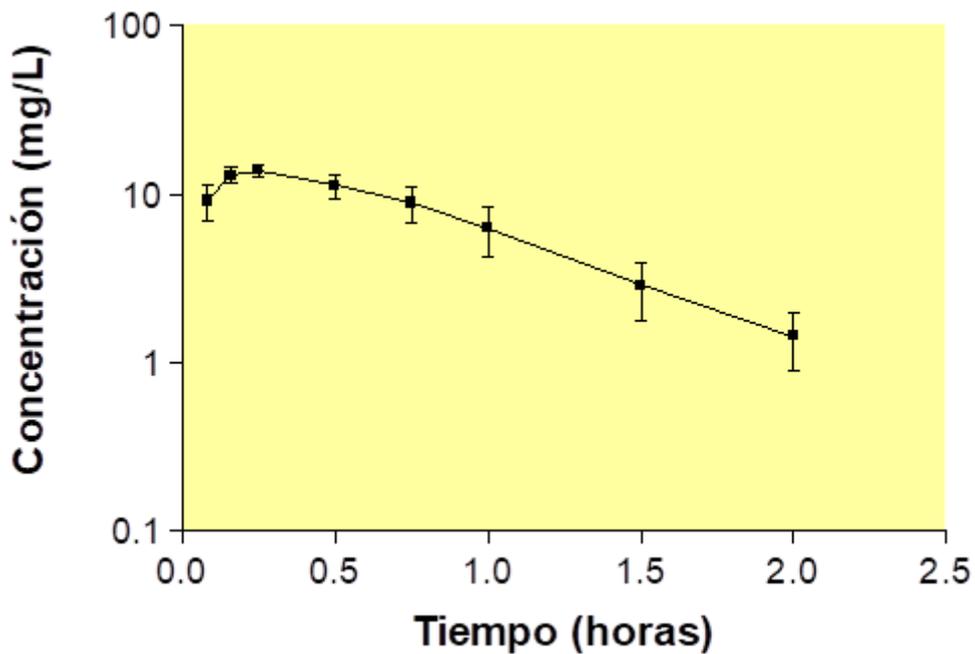
En la Gráfica 5 se muestran los valores medios de las concentraciones plasmáticas ( $\pm$  SD) a los diferentes tiempos y en la Gráfica 6 se observa la representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) obtenidas.



**Gráfica 4:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones experimentales de cefonicid obtenidas tras la administración intramuscular de una dosis de 10 mg/kg, en cada animal.



**Gráfica 5:** Representación gráfica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$ SD) de cefonicid obtenidas tras la administración intramuscular de una dosis de 10 mg/kg.



**Gráfica 6:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$ SD) de cefonicid obtenidas tras la administración intramuscular de una dosis de 10 mg/kg.

Los valores medios de las concentraciones plasmáticas de cefonicid, junto con los estadísticos de desviación se muestran en la Tabla 12. Los coeficientes de variación obtenidos son inferiores al 40% en todos los casos, encontrando valores muy por debajo como es el caso de las 0,25 horas con un resultado de 8,26 %. En todo caso, todos los valores son inferiores al 75%.

Tiempo	N	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
0,083 h.	6	9,184	2,133	0,871	23,22	0,436
0,16 h.	6	13,039	1,478	0,603	11,332	0,989
0,25 h.	6	13,891	1,147	0,468	8,26	0,979
0,50 h.	6	11,286	1,946	0,794	17,242	0,954
0,75 h.	6	8,931	2,101	0,858	23,521	0,990
1,00 h.	6	6,342	2,102	0,858	33,139	0,988
1,50 h.	6	2,889	1,08	0,441	37,388	1,000
2,00 h.	6	1,453	0,557	0,228	38,354	1,000

**Tabla 12:** Estadísticos de las concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración de una dosis intramuscular de 10 mg/kg a cabras.

Para confirmar la homogeneidad de estos resultados, se realizó un test de Kolmogorov-Smirnov, entre todos los valores de concentración plasmática de cefonicid obtenidos en los diferentes animales, para un mismo tiempo de extracción. Los resultados de este test, se muestran en la tabla anterior (Tabla 12). Como puede apreciarse los niveles de significación, en general, son muy elevados en todos los tiempos.

De la misma manera que para la administración intravenosa del fármaco, se ha procedido al ajuste de las concentraciones plasmáticas obtenidas experimentalmente en cada uno de los animales, a modelos farmacocinéticos mono, bi y tricompartmentales, considerando la existencia o no de tiempo de latencia y sin ponderación, ponderando al inverso de las concentraciones ( $1/C$ ) y al inverso del cuadrado de las mismas ( $1/C^2$ ). Los resultados de dichos ajustes a modelos mono-, bi- y tricompartmentales reflejan un mejor ajuste de

AIC para el modelo monocompartimental con absorción de primer orden sin ponderación y con tiempo de latencia.

Los parámetros farmacocinéticos correspondientes al ajuste monocompartimental, para cada uno de los animales se muestran en la Tabla 13. Los valores medios de dichos parámetros, así como diversos estadísticos de desviación quedan reflejados en la Tabla 14. En esta última, podemos apreciar que los valores de los coeficientes de variación obtenidos son muy inferiores al 75%, excepto para el valor de  $k_a$  que ha resultado ser de 82,294 %.

Como en los casos anteriores, en función del test de Kolmogorov-Smirnov se comprueba el ajuste a la distribución normal de los parámetros obtenidos para el modelo bicompartimental en los seis animales. En la tabla 20 se presentan los resultados de dicha prueba, apreciándose elevados niveles de significación cercanos a uno para todos los parámetros. En la Tabla 15 aparecen las concentraciones teóricas deducidas de las ecuaciones de ajuste para cada cabra.

Parámetros	Unidades	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
$C_a$	mg/L	-36,132	-36,1	-18,444	-28,443	-42,083	-27,867
$C_z$	mg/L	25,103	24,218	17,143	22,076	26,729	21,937
$k_a$	$h^{-1}$	4,501	4,679	23,173	6,876	5,38	7,804
$\lambda_z$	$h^{-1}$	1,374	1,54	1,635	1,539	1,963	1,661
$t_{1/2z}$	h	0,505	0,45	0,424	0,45	0,353	0,417
$t_{1/2k_a}$	h	0,154	0,148	0,03	0,101	0,129	0,088
$C_{max}$	mg/L	14,904	14,039	14,018	14,336	14,978	14,438
$t_{max}$	h	0,379	0,354	0,123	0,28	0,295	0,252

**Tabla 13:** Parámetros farmacocinéticos monocompartimentales, deducidos tras la administración intramuscular de cefonicid a dosis de 10 mg/kg, a cada uno de las cabras a partir de sus ecuaciones de ajuste.

Parámetros	n	MEDIA	S.D.	S.E.	C.V.	NS
$C_a$	6	-31,511	8,338	3,404	26,461	0,956
$C_z$	6	22,867	3,347	1,366	14,635	0,925
$k_a$	6	8,736	7,189	2,935	82,294	0,336
$\lambda_z$	6	1,619	0,196	0,080	12,137	0,854
$t_{1/2z}$	6	0,433	0,05	0,020	11,500	0,960
$t_{1/2k_a}$	6	0,108	0,046	0,019	42,713	0,994
$C_{max}$	6	14,452	0,413	0,169	2,859	0,975
$t_{max}$	6	0,281	0,09	0,037	32,257	0,954

**Tabla14:** Estadísticos de los parámetros farmacocinéticos monocompartimentales y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov, deducidos tras la administración intramuscular de cefonicid a la dosis de 10 mg/kg.

Tiempo	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
<b>0,083 h.</b>	13,819	7,286	13,408	8,958	9,357	9,698
<b>0,16 h.</b>	13,023	11,14	13,753	12,768	12,883	13,369
<b>0,25 h.</b>	12,15	13,357	12,208	14,26	13,973	14,437
<b>0,50 h.</b>	10,021	13,235	8,15	12,26	11,647	11,584
<b>0,75 h.</b>	8,265	10,293	5,415	8,802	8,476	7,939
<b>1,00 h.</b>	6,817	7,403	3,598	6,072	6,037	5,283
<b>1,50 h.</b>	4,637	3,55	1,589	2,825	3,039	2,308
<b>2,00 h.</b>	3,154	1,656	0,702	1,309	1,528	1,006

**Tabla 15:** Concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, en cada cabra obtenidas de su correspondiente ecuación, tras aplicar el modelo farmacocinético monocompartimental.

Los estadísticos de las concentraciones teóricas calculadas se muestran en la Tabla 16 donde puede apreciarse que los coeficientes de variación son muy inferiores al 75% en todos los tiempos. Se ha realizado a dichos valores la prueba de Kolmogorov-Smirnov obteniéndose niveles de significación elevados en todos los tiempos.

Tiempo	N	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
<b>0,083 h.</b>	6	10,421	2,611	1,066	25,057	0,752
<b>0,16 h.</b>	6	12,823	0,899	0,367	7,012	0,615
<b>0,25 h.</b>	6	13,398	1,013	0,413	7,559	0,944
<b>0,50 h.</b>	6	11,15	1,805	0,737	16,189	0,805
<b>0,75 h.</b>	6	8,198	1,59	0,649	19,4	0,780
<b>1,00 h.</b>	6	5,868	1,328	0,542	22,635	0,940
<b>1,50 h.</b>	6	2,991	1,047	0,428	35,01	0,999
<b>2,00 h.</b>	6	1,559	0,855	0,349	54,852	0,701

**Tabla 16:** Estadísticos de las concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración de una dosis intramuscular de 10 mg/kg a cabras.

El resultado del estudio farmacocinético no compartimental queda reflejado en la Tabla 17. El estudio estadístico de los parámetros no compartimentales se muestra en la tabla 18, así como el correspondiente test de Kolmogorov-Smirnov. Como se puede observar, todos los parámetros muestran unos coeficientes de variación y unos niveles de significación dentro de los niveles considerados adecuados por Wagner (1968).

Parámetros	Unidades	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
AUC	mg·h/L	18,176	15,521	10,412	14,279	14,612	13,166
AUMC	mg·h <sup>2</sup> /L	17,180	13,275	6,727	11,323	12,118	9,478
MRT	h	0,945	0,855	0,646	0,793	0,829	0,720
MAT	h	0,623	0,601	0,409	0,605	0,513	0,43
C <sub>max</sub>	mg/L	14,233	13,313	14,188	14,216	15,588	15,243
t <sub>max</sub>	h	0,5	0,25	0,16	0,25	0,25	0,16
F	%	92,447	85,126	67,031	67,436	64,575	75,45

*Tabla 17: Parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos para cada animal tras la administración intramuscular de cefonicid a dosis de 10 mg/kg.*

Parámetros	Unidades	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
AUC	mg·h/L	6	14,361	2,569	1,049	17,887	0,998
AUMC	mg·h <sup>2</sup> /L	6	11,684	3,535	1,443	30,26	0,998
MRT	h	6	0,799	0,117	0,048	14,676	0,999
MAT	h	6	0,53	0,094	0,038	17,743	0,757
C <sub>max</sub>	mg/L	6	14,464	0,823	0,336	5,69	0,747
t <sub>max</sub>	h	6	0,262	0,125	0,051	47,697	0,382
F	%	6	75,344	11,277	4,604	14,967	0,818

*Tabla 18: Estadísticos de los parámetros no compartimentales obtenidos para cada animal y nivel de significación obtenido después de aplicar el Test de Kolmogorov-Smirnov, tras la administración intramuscular de cefonicid a dosis de 10 mg/kg.*

### 4.3 ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

La Tabla 19 muestra los valores de concentración plasmática de cefonicid obtenidos tras la administración subcutánea de una dosis de 10 mg/kg de peso vivo a cabras.

Se observa que, en cada uno de los animales, a partir del primer tiempo de extracción, la concentración del fármaco va aumentando hasta las 0,5 horas. A partir de ese momento las concentraciones van descendiendo paulatinamente en todos los individuos, encontrándose niveles detectables hasta las 2 horas.

Tiempo	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
<b>0,083 h.</b>	3,423	4,532	8,442	3,210	2,302	4,179
<b>0,16 h.</b>	5,674	7,589	10,794	8,038	5,046	8,798
<b>0,25 h.</b>	9,576	9,871	12,617	8,957	8,849	9,042
<b>0,50 h.</b>	14,425	11,423	10,266	13,616	10,401	7,893
<b>0,75 h.</b>	13,462	8,147	5,456	7,650	9,000	5,594
<b>1,00 h.</b>	11,594	6,425	3,684	3,375	8,067	5,229
<b>1,50 h.</b>	5,987	3,015	1,133	2,333	3,337	2,074
<b>2,00 h.</b>	3,746	1,895	0,886	0,768	2,597	1,887

**Tabla 19:** Concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid, en mg/L, en cada cabra tras la administración subcutánea de una dosis de 10 mg/kg.

Los valores medios de las concentraciones plasmáticas de cefonicid, junto con los estadísticos de desviación, se presentan en la Tabla 20.

Entre estos estadísticos figura el coeficiente de variación que en todos los casos es inferior al límite máximo admisible del 75% indicado por Wagner (1968).

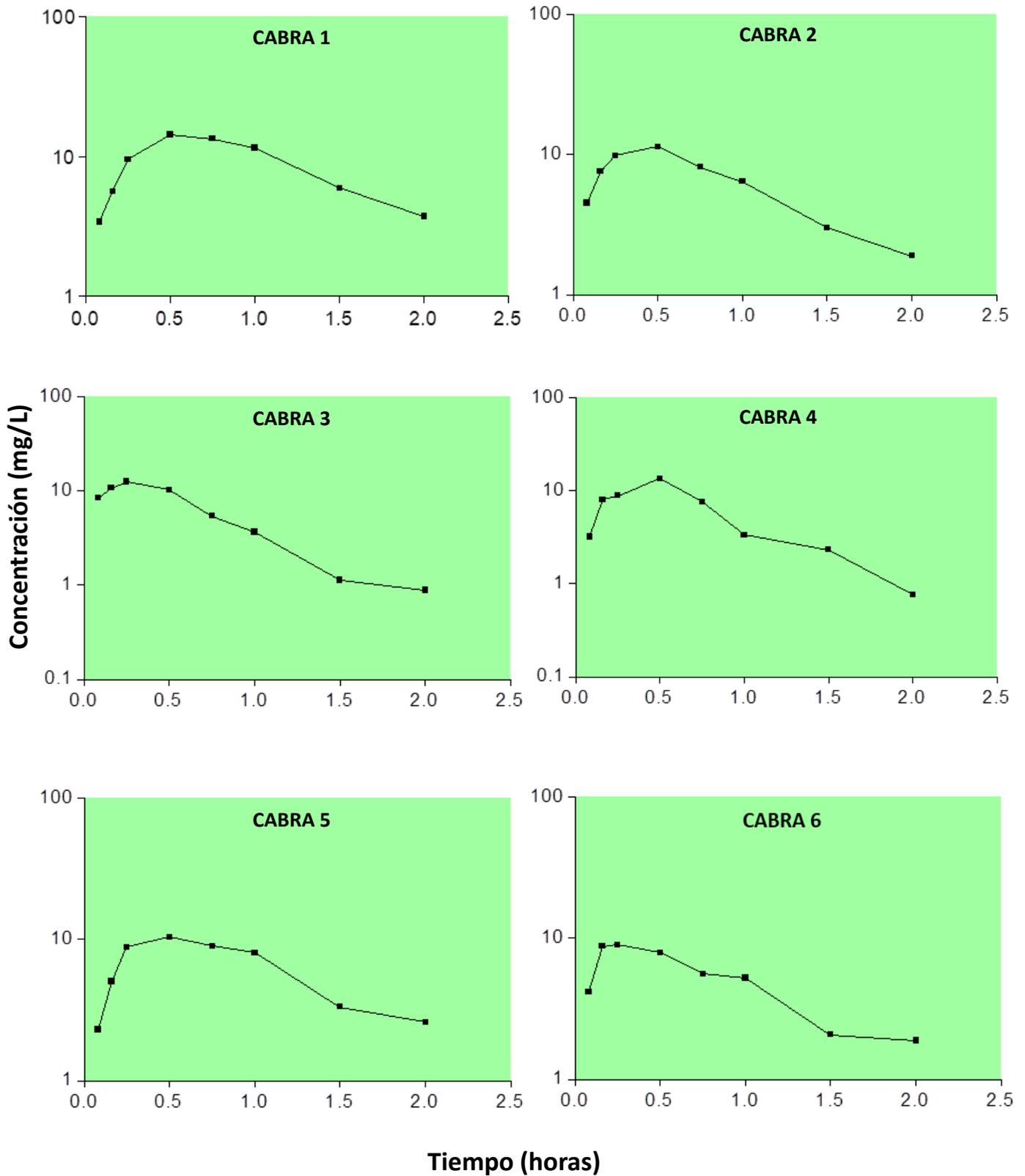
Tiempo	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
<b>0,083 h.</b>	6	4,349	2,152	0,879	49,496	0,656
<b>0,16 h.</b>	6	7,657	2,1	0,857	27,422	0,998
<b>0,25 h.</b>	6	9,819	1,427	0,582	14,531	0,576
<b>0,50 h.</b>	6	11,338	2,392	0,977	21,102	0,997
<b>0,75 h.</b>	6	8,219	2,931	1,197	35,661	0,914
<b>1,00 h.</b>	6	6,396	3,087	1,26	48,263	0,997
<b>1,50 h.</b>	6	2,98	1,663	0,679	55,799	0,853
<b>2,00 h.</b>	6	1,964	1,112	0,454	56,612	0,981

**Tabla 20:** Estadísticos de las concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov, tras la administración de una dosis subcutánea de 10 mg/kg a cabras.

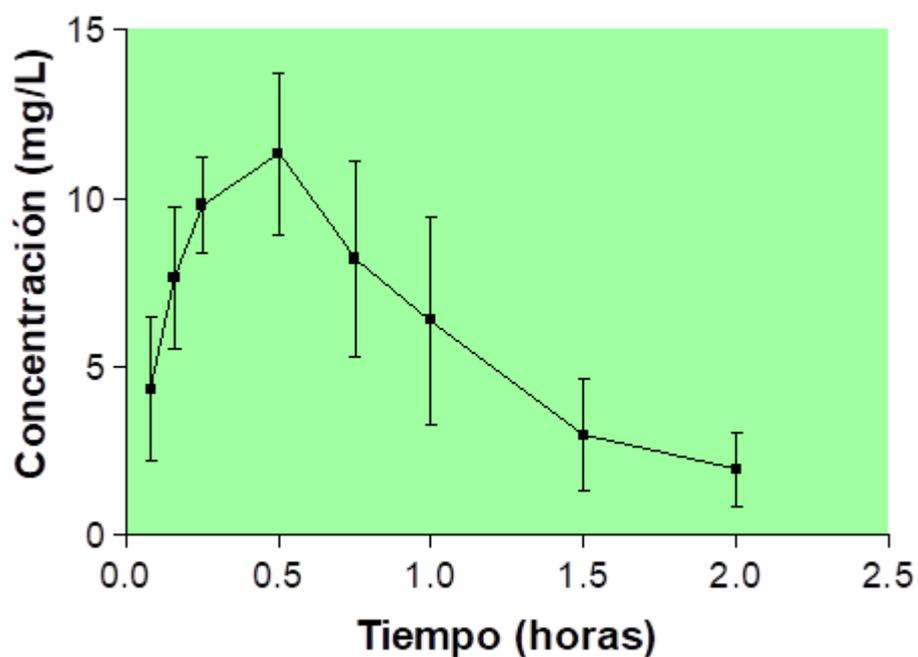
Según el test de Kolmogorov-Smirnov realizado a las concentraciones obtenidas en los distintos animales para un mismo tiempo a fin de comprobar la homogeneidad de las mismas (Tabla 20), se obtienen niveles de significación elevados en todos los tiempos.

En la Gráfica 7 encontramos la representación semilogarítmica obtenida para cada animal tras la administración por vía subcutánea a los diferentes tiempos de extracción.

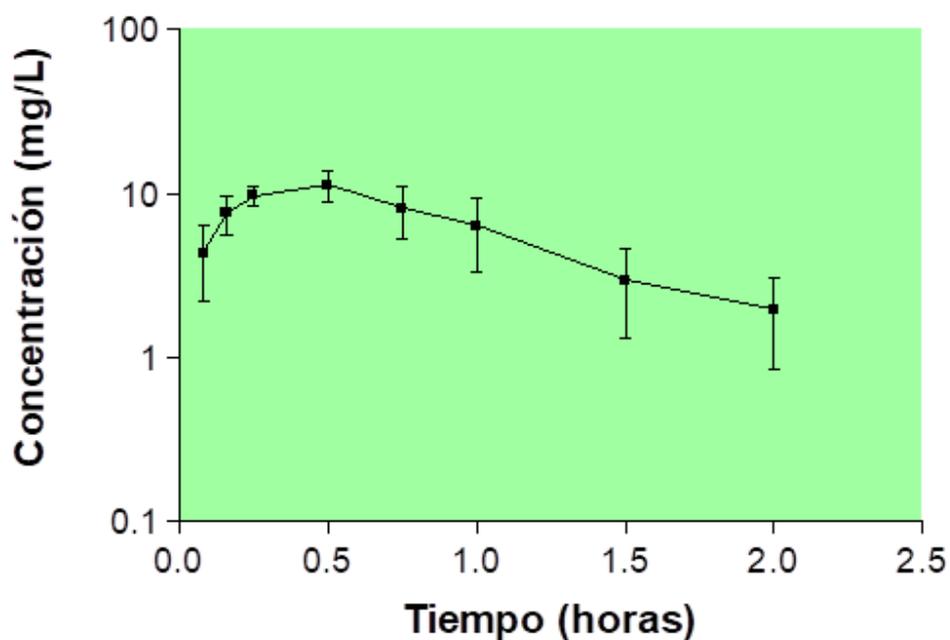
En la Gráfica 8 se muestra la representación directa de los valores medios de las concentraciones plasmáticas ( $\pm$  SD) a los diferentes tiempos y en la Gráfica 9, la representación semilogarítmica de dichas concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) obtenidas a lo largo del tiempo tras su administración subcutánea.



**Gráfica 7:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones experimentales de cefonicid obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis de 10 mg/kg a cada cabra.



**Gráfica 8:** Representación gráfica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$ SD) de cefonicid obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis de 10 mg/kg.



**Gráfica 9:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$ SD) de cefonicid obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis de 10 mg/kg.

De la misma manera que en las anteriores vías de administración del fármaco, se ha procedido al ajuste de las concentraciones plasmáticas obtenidas experimentalmente en cada uno de los animales, a modelos farmacocinéticos mono, bi y tricompartmentales, considerando la existencia o no de tiempo de latencia y ponderando a 1, al inverso de las concentraciones ( $1/C$ ) y al inverso del cuadrado de las mismas ( $1/C^2$ ). Y al igual que en el apartado anterior, los resultados de dichos ajustes a modelos mono-, bi- y tricompartmentales reflejan un mejor ajuste de AIC para el modelo monocompartmental con absorción de primer orden, sin ponderación y con tiempo de latencia.

Los parámetros farmacocinéticos hallados para el ajuste monocompartmental, para cada uno de los animales, se presentan en la Tabla 21. Los valores medios de estos parámetros, y los estadísticos de desviación, quedan reflejados en la Tabla 22.

Parámetros	Unidades	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
$C_a$	mg/L	-25,333	-20,131	-18,53	-27,47	-17,622	-11,455
$C_z$	mg/L	18,929	15,875	16,592	17,421	14,523	10,873
$k_a$	$h^{-1}$	3,797	5,787	16,122	4,937	5,818	19,584
$\lambda_z$	$h^{-1}$	0,96	1,224	1,681	1,807	1,023	0,995
$t_{1/2z}$	h	0,722	0,566	0,411	0,384	0,678	0,697
$t_{1/2k_a}$	h	0,183	0,12	0,043	0,14	0,119	0,035
$C_{max}$	mg/L	11,887	10,466	12,746	9,752	10,023	9,27
$t_{max}$	h	0,524	0,366	0,208	0,352	0,425	0,218

**Tabla 21:** Parámetros farmacocinéticos monocompartmentales deducidos tras la administración subcutánea de cefonicid, a dosis de 10 mg/kg, a cada una de las cabras a partir de sus correspondientes ecuaciones de ajuste.

El ajuste a la distribución normal de los parámetros obtenidos para el modelo monocompartimental, se comprueba mediante la realización de un test de Kolmogorov-Smirnov (Tabla 22). Los elevados niveles de significación obtenidos demuestran la homogeneidad de los datos experimentales.

Parámetros	Unidades	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
<b>C<sub>a</sub></b>	mg/L	6	20,09	5,745	2,346	28,598	0,996
<b>C<sub>z</sub></b>	mg/L	6	15,702	2,789	1,139	17,763	0,981
<b>k<sub>a</sub></b>	h <sup>-1</sup>	6	9,341	6,724	2,745	71,986	0,396
<b>λ<sub>z</sub></b>	h <sup>-1</sup>	6	1,282	0,372	0,152	29,017	0,824
<b>t<sub>1/2z</sub></b>	h	6	0,576	0,149	0,061	25,798	0,837
<b>t<sub>1/2ka</sub></b>	h	6	0,107	0,057	0,023	53,598	0,841
<b>C<sub>max</sub></b>	mg/L	6	10,691	1,345	0,549	12,585	0,901
<b>t<sub>max</sub></b>	h	6	0,349	0,121	0,05	34,814	0,979

**Tabla 22:** Estadísticos de los parámetros farmacocinéticos monocompartimentales deducidos de las ecuaciones de ajuste correspondientes a la administración subcutánea de cefonicid, a la dosis de 10 mg/kg y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov- Smirnov.

En la Tabla 23 aparecen las concentraciones teóricas deducidas de las ecuaciones de ajuste para cada cabra. Los estadísticos de las mismas y el nivel de significación obtenido tras haber realizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov quedan reflejados en la Tabla 24. Como puede apreciarse se obtienen elevados niveles de significación y coeficientes de variación inferiores al 75% en todos los tiempos.

El resultado del estudio farmacocinético no compartimental queda reflejado en la Tabla 25. El estudio estadístico de los parámetros no compartimentales y el resultado de la prueba de Kolmogorov-Smirnov se muestra en la Tabla 26. Como se puede observar, todos los parámetros muestran unos coeficientes de variación y unos niveles de significación dentro de los niveles considerados adecuados por Wagner (1968).

Tiempo	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
0,083 h.	2,821	4,33	6,445	3,839	1,594	4,180
0,16 h.	6,534	7,833	12,214	7,275	5,944	8,800
0,25 h.	9,308	9,805	12,503	9,195	8,621	9,196
0,50 h.	11,874	9,972	8,683	9,052	9,882	7,376
0,75 h.	11,102	7,992	5,705	6,693	8,401	5,754
1,00 h.	9,415	6,038	3,743	4,531	6,68	4,487
1,50 h.	6,135	3,309	1,611	1,909	4,047	2,728
2,00 h.	3,843	1,797	0,693	0,780	2,429	1,659

**Tabla 23:** Concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, en cada cabra obtenidas de su correspondiente ecuación, tras aplicar el modelo farmacocinético monocompartimental, tras administración subcutánea de cefonicid a dosis de 10 mg/kg en cada animal.

Tiempo	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
0,083 h.	6	3,868	1,626	0,664	42,036	0,930
0,16 h.	6	8,1	2,248	0,918	27,753	0,946
0,25 h.	6	9,771	1,39	0,568	14,228	0,556
0,50 h.	6	9,473	1,509	0,616	15,925	0,964
0,75 h.	6	7,608	2,044	0,834	26,861	0,988
1,00 h.	6	5,816	2,072	0,846	35,626	0,902
1,50 h.	6	3,29	1,656	0,676	50,333	0,997
2,00 h.	6	1,867	1,169	0,477	62,599	0,981

**Tabla 24:** Estadísticos de las concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, tras la administración de una dosis subcutánea de 10 mg/kg a cabras, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov.

Parámetros	Unidades	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
AUC	mg·h/L	21,082	13,433	10,242	10,824	14,686	11,000
AUMC	mg·h <sup>2</sup> /L	25,691	13,282	6,807	8,148	17,369	12,033
MRT	h	1,219	0,989	0,665	0,753	1,183	1,083
MAT	h	0,897	0,735	0,428	0,565	0,8674	0,793
C <sub>max</sub>	mg/L	14,425	11,424	12,617	13,617	10,401	9,402
t <sub>max</sub>	m	0,500	0,500	0,250	0,500	0,500	0,250
F	%	107,228	73,674	65,937	51,119	64,902	63,696

**Tabla 25:** Parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos para cada animal tras la administración subcutánea de cefonicid a dosis de 10 mg/kg.

Parámetros	Unidades	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
AUC	mg·h/L	6	13,564	4,058	1,657	29,918	0,898
AUMC	mg·h <sup>2</sup> /L	6	13,888	6,904	2,819	49,711	0,968
MRT	h	6	0,982	0,228	0,093	23,21	0,991
MAT	h	6	0,714	0,183	0,075	25,641	0,951
C <sub>max</sub>	mg/L	6	11,981	1,924	0,786	16,06	1,000
t <sub>max</sub>	h	6	0,417	0,129	0,053	30,984	0,272
F	%	6	71,093	19,136	7,812	26,917	0,736

**Tabla 26:** Estadísticos de los parámetros no compartimentales obtenidos para cada animal y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración subcutánea de cefonicid a dosis de 10 mg/kg.

#### 4.5 ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA EN FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA CON GEL DE POLOXÁMERO P407 Y 2-HIDROXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA

La administración subcutánea de una formulación experimental de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 (P407) y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (CD) se realizó a una dosis de 20 mg/kg de peso vivo.

En la Tabla 27 se recogen las concentraciones plasmáticas de cefonicid obtenidas para cada animal tras la administración subcutánea con gel P407 y CD.

En esta tabla se puede observar como la concentración plasmática va aumentando progresivamente hasta la primera hora postadministración, descendiendo a partir de este momento de forma gradual y sostenida encontrándose niveles detectables hasta las 6 horas. Se consigue, en principio, una liberación, absorción y eliminación más sostenida en el tiempo a partir de esta formulación.

Tiempo	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
0,083 h.	1,298	1,073	1,205	0,897	1,443	2,507
0,16 h.	4,551	3,334	4,699	3,128	3,164	8,206
0,25 h.	7,685	5,408	9,13	4,994	5,055	15,667
0,50 h.	14,527	10,262	13,118	15,275	10,367	17,142
0,75 h.	16,049	12,429	15,992	16,257	17,441	11,283
1,00 h.	18,025	14,181	15,828	15,554	21,422	8,265
1,50 h.	17,265	10,722	10,971	13,775	14,565	6,91
2,00 h.	13,7	8,818	6,98	10,371	8,506	4,763
4,00 h.	2,577	2,431	1,509	4,13	3,113	1,27
6,00 h.	0,819	1,104	0,753	0,924	0,826	0,903

**Tabla 27:** Concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid, en mg/L, en cada cabra tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg.

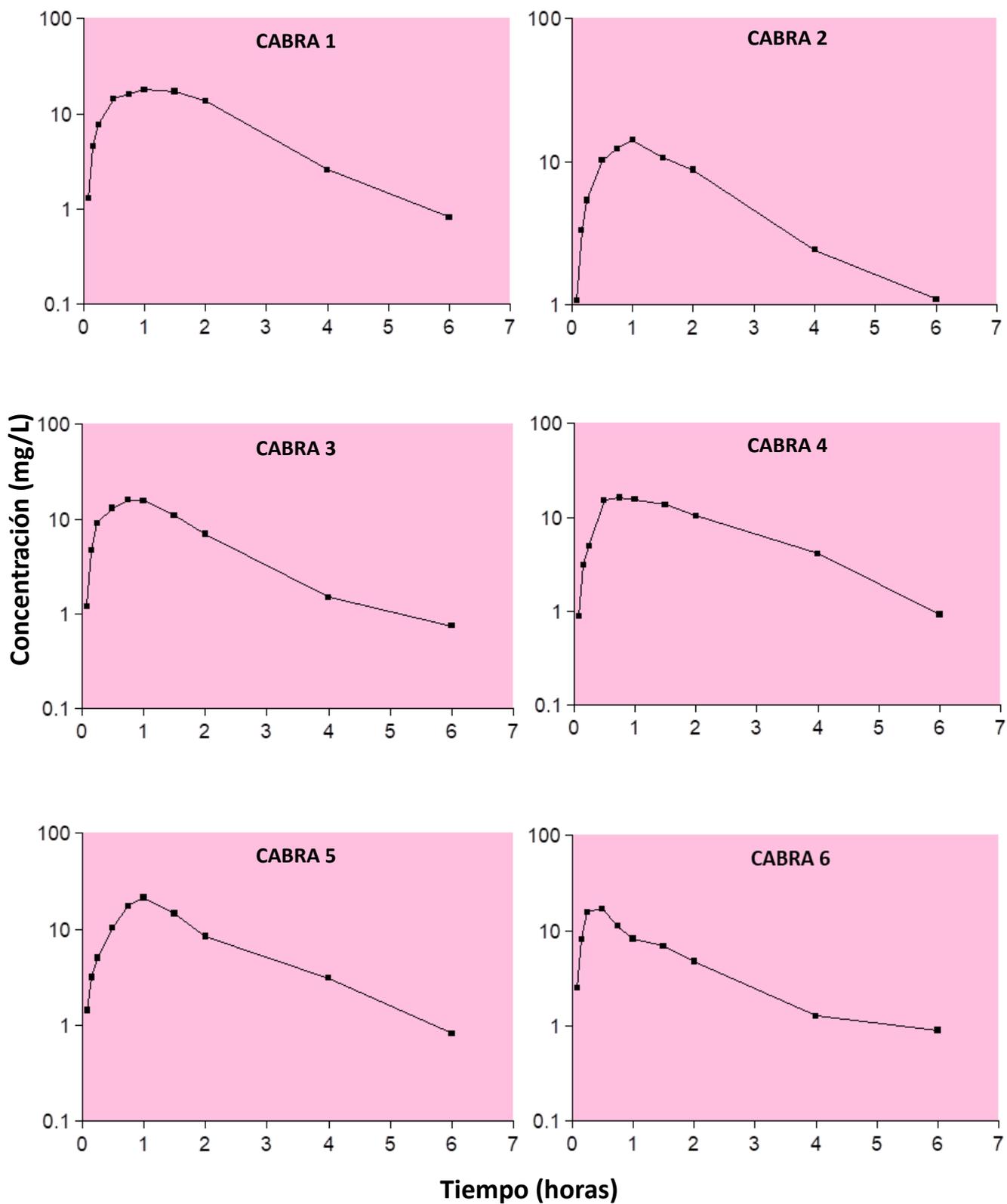
Los valores medios de las concentraciones plasmáticas de cefonicid, junto con los estadísticos de desviación, se presentan en la Tabla 28.

Entre estos estadísticos figura el coeficiente de variación que en todos los casos es inferior al límite máximo admisible del 75% indicado por Wagner (1968). Los resultados obtenidos tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov (última columna), muestran que el nivel de significación es elevado en todos los tiempos de extracción, indicando que las concentraciones se ajustan a una distribución normal.

Tiempo	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
<b>0,083 h.</b>	6	1,404	0,572	0,234	40,739	0,628
<b>0,16 h.</b>	6	4,514	1,939	0,792	42,965	0,672
<b>0,25 h.</b>	6	7,990	4,113	1,679	51,480	0,895
<b>0,50 h.</b>	6	13,449	2,753	1,124	20,472	0,967
<b>0,75 h.</b>	6	14,909	2,449	1,000	16,430	0,501
<b>1,00 h.</b>	6	15,546	4,373	1,785	28,132	0,952
<b>1,50 h.</b>	6	12,368	3,612	1,475	29,206	0,998
<b>2,00 h.</b>	6	8,856	3,038	1,240	34,305	0,994
<b>4,00 h.</b>	6	2,505	1,052	0,430	42,009	0,998
<b>6,00 h.</b>	6	0,888	0,123	0,050	13,796	0,937

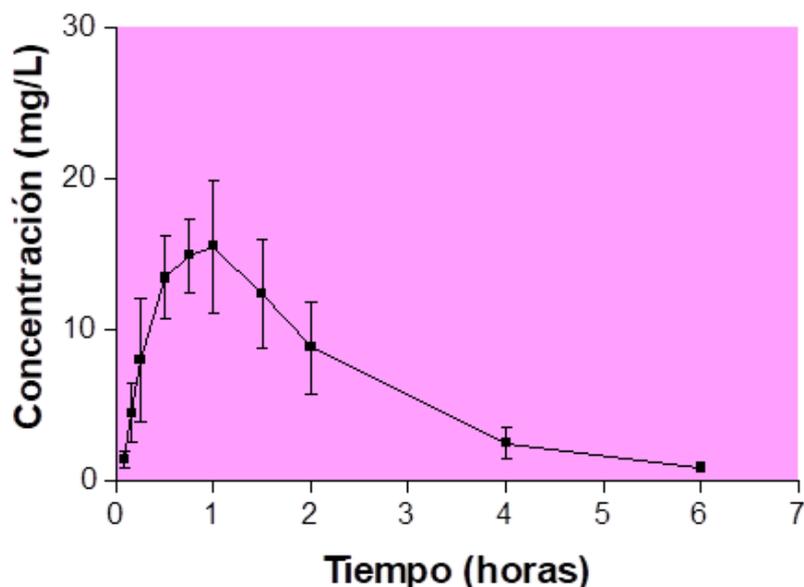
**Tabla 28:** Estadísticos de las concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov, tras la administración de una dosis en fórmula de liberación sostenida con gel P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg.

En la Gráfica 10 encontramos la representación semilogarítmica obtenida para cada animal tras la administración del gel por vía subcutánea los diferentes tiempos de extracción.

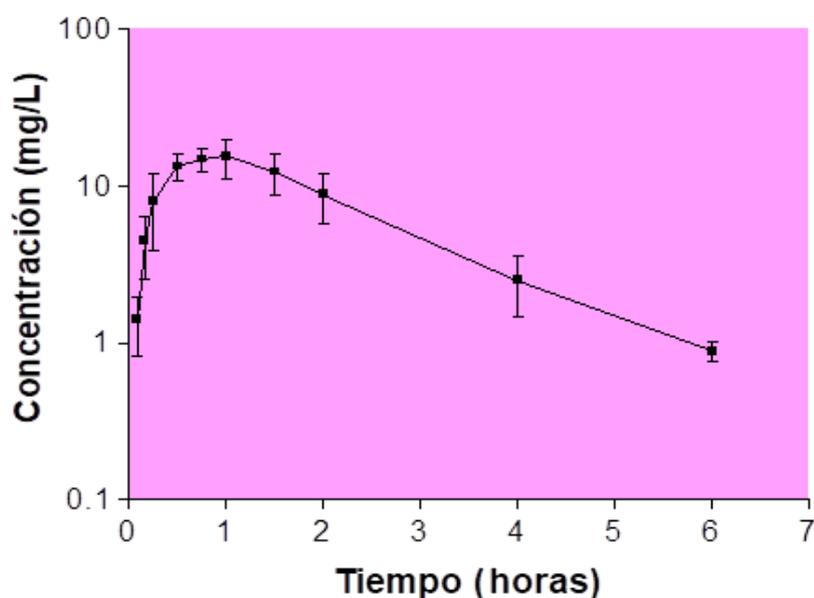


**Gráfica 10:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones experimentales de cefonicid obtenidas tras la administración subcutánea en fórmula de liberación sostenida con P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg a cada cabra.

Las Gráficas 11 y 12 muestran las representaciones gráficas directa y semilogarítmica de las concentraciones experimentales (Media  $\pm$  SD) de cefonicid tras utilizar esta vía de administración.



**Gráfica 11:** Representación gráfica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg.



**Gráfica 12:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg.

De la misma manera que en las anteriores vías de administración del fármaco, se ha procedido al ajuste de las concentraciones plasmáticas obtenidas experimentalmente en cada uno de los animales, a modelos farmacocinéticos mono, bi y tricompartmentales, considerando la existencia o no de tiempo de latencia y sin ponderación, ponderando al inverso de las concentraciones ( $1/C$ ) y al inverso del cuadrado de las mismas ( $1/C^2$ ). Los resultados de dichos ajustes a modelos mono-, bi- y tricompartmentales reflejan un mejor ajuste, y por lo tanto un valor AIC menor, para el modelo monocompartmental abierto con absorción de primer orden sin ponderación y con tiempo de latencia.

Los parámetros farmacocinéticos hallados para el ajuste monocompartmental, en cada uno de los animales, se presentan en la Tabla 29. Los valores medios de estos parámetros, y los estadísticos de desviación, quedan reflejados en la Tabla 30.

Parámetros	Unidades	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
$C_a$	mg/L	-40,477	-18,067	-24,846	-24,98	-31,625	-15,831
$C_z$	mg/L	27,747	14,668	20,226	17,763	21,26	14,835
$k_a$	$h^{-1}$	2,111	2,476	3,36	1,792	1,856	8,543
$\lambda_z$	$h^{-1}$	0,664	0,466	0,625	0,518	0,608	0,538
$t_{1/2\lambda_z}$	h	1,044	1,488	1,109	1,339	1,139	1,289
$t_{1/2k_a}$	h	0,328	0,28	0,206	0,387	0,373	0,081
$C_{max}$	mg/L	16,32	9,96	13,773	10,726	12,341	12,32
$t_{max}$	h	0,868	0,883	0,682	1,026	0,959	0,407

**Tabla 29:** Parámetros farmacocinéticos monocompartmentales deducidos tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel P407 y CD de cefonicid, a dosis de 20 mg/kg, a cada una de las cabras a partir de sus correspondientes ecuaciones de ajuste.

El ajuste a la distribución normal de los parámetros obtenidos para el modelo monocompartimental, se comprueba mediante la realización de un test de Kolmogorov-Smirnov (Tabla 30). Los elevados niveles de significación obtenidos demuestran la homogeneidad de los datos experimentales.

Parámetros	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
$C_a$	6	-25,971	9,055	3,697	34,865	0,954
$C_z$	6	19,416	4,893	1,998	25,202	0,985
$k_a$	6	3,356	2,605	1,063	77,611	0,520
$\lambda_z$	6	0,57	0,075	0,031	13,12	0,976
$t_{1/2z}$	6	1,235	0,167	0,068	13,513	0,941
$t_{1/2k_a}$	6	0,276	0,116	0,047	42,053	0,989
$C_{max}$	6	12,573	2,273	0,928	18,079	0,959
$t_{max}$	6	0,804	0,226	0,092	28,145	0,744

**Tabla 30:** Estadísticos de los parámetros farmacocinéticos monocompartimentales deducidos de las ecuaciones de ajuste correspondientes a la administración en fórmula de liberación sostenida con gel P407-CD de cefonicid, a la dosis de 20 mg/kg y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov- Smirnov.

En la Tabla 31 aparecen las concentraciones teóricas deducidas de las ecuaciones de ajuste para cada cabra. Los estadísticos de las mismas y el nivel de significación obtenido tras haber realizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov quedan reflejados en la Tabla 32. Como puede apreciarse se obtienen elevados niveles de significación y coeficientes de variación inferiores al 75% en todos los tiempos.

Tiempo	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
<b>0,083 h.</b>	0,843	1,065	1,05	0,953	0,685	2,507
<b>0,16 h.</b>	4,732	3,344	5,262	3,038	3,328	8,206
<b>0,25 h.</b>	8,295	5,403	8,725	5,028	5,818	11,148
<b>0,50 h.</b>	14,119	8,703	13,156	8,617	10,163	12,131
<b>0,75 h.</b>	16,143	9,843	13,712	10,253	11,978	10,887
<b>1,00 h.</b>	16,143	9,89	12,79	10,722	12,33	9,551
<b>1,50 h.</b>	13,675	8,704	9,948	9,938	11,007	7,304
<b>2,00 h.</b>	10,54	7,148	7,389	8,349	8,876	5,582
<b>4,00 h.</b>	2,965	2,872	2,129	3,213	2,866	1,905
<b>6,00 h.</b>	0,788	1,132	0,61	1,148	0,855	0,65

**Tabla 31:** Concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, en cada cabra obtenidas de su correspondiente ecuación, tras aplicar el modelo farmacocinético monocompartimental, tras administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de cefonicid a dosis de 20 mg/kg en cada animal.

Tiempo	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
<b>0,083 h.</b>	6	1,184	0,663	0,271	56,046	0,280
<b>0,16 h.</b>	6	4,652	1,953	0,797	41,993	0,853
<b>0,25 h.</b>	6	7,403	2,397	0,978	32,376	0,862
<b>0,50 h.</b>	6	11,148	2,331	0,952	20,914	0,985
<b>0,75 h.</b>	6	12,136	2,405	0,982	19,82	0,972
<b>1,00 h.</b>	6	11,904	2,446	0,999	20,551	0,980
<b>1,50 h.</b>	6	10,096	2,164	0,884	21,436	0,978
<b>2,00 h.</b>	6	7,981	1,69	0,69	21,179	1,000
<b>4,00 h.</b>	6	2,658	0,517	0,211	19,461	0,560
<b>6,00 h.</b>	6	0,864	0,232	0,095	26,834	0,955

**Tabla 32:** Estadísticos de las concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, tras la administración de una dosis en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de 20 mg/kg a cabras, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov.

Los principales parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos en plasma para cada animal tras la administración de cefonicid en formulación retardada por esta vía se recogen en la Tabla 33.

En la Tabla 34 se muestra la media y los principales estadísticos de desviación de estos parámetros, así como el nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov. Los valores del nivel de significación de este test son elevados y los coeficientes de variación están dentro de los rangos normales, es decir, los parámetros farmacocinéticos obtenidos son homogéneos y se ajustan a una distribución normal.

Parámetros	Unidades	Cabra 1	Cabra 2	Cabra 3	Cabra 4	Cabra 5	Cabra 6
AUC	mg·h/L	49,001	36,545	34,213	45,691	42,503	28,014
AUMC	mg·h <sup>2</sup> /L	92,712	80,558	60,727	99,436	84,869	52,093
MRT	h	1,892	2,204	1,775	2,176	1,997	1,860
MAT	h	1,570	1,950	1,538	1,988	1,6814	1,570
C <sub>max</sub>	mg/L	18,025	14,181	15,992	16,257	21,422	17,142
t <sub>max</sub>	h	1,000	1,000	0,750	0,750	1,000	0,500
F	%	124,614	100,216	110,130	107,894	93,917	80,269

**Tabla 33:** *Parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos para cada animal tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de cefonicid a dosis de 20 mg/kg.*

Parámetros	Unidades	n	Media	S.D.	S.E.	C.V.	NS
AUC	mg·h/L	6	39,328	7,824	3,194	19,894	0,998
AUMC	mg·h <sup>2</sup> /L	6	78,399	18,429	7,524	23,507	0,948
MRT	h	6	1,984	0,175	0,071	8,816	0,969
MAT	h	6	1,716	0,202	0,083	11,777	0,792
C <sub>max</sub>	mg/L	6	17,17	2,448	0,999	14,258	0,974
t <sub>max</sub>	h	6	0,833	0,204	0,083	24,495	0,682
F	%	6	102,84	15,157	6,188	14,739	0,999

**Tabla 34:** *Estadísticos de los parámetros no compartimentales obtenidos para cada animal y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de cefonicid a dosis de 20 mg/kg.*

#### **4.6 COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE CEFONICID EN PLASMA OBTENIDOS TRAS SU ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR, SUBCUTÁNEA Y SUBCUTÁNEA CON FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA CON GEL P407 Y 2-HIDROXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA.**

Para verificar la existencia de diferencias significativas entre las administraciones por las diferentes vías (intravenosa, intramuscular, subcutánea y subcutánea con formulación de liberación sostenida con gel de Poloxámero P407 y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (CD), se han aplicado pruebas estadísticas paramétricas (t de Student) y no paramétricas (test de Wilcoxon) a los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el análisis compartimental y los parámetros farmacocinéticos no compartimentales.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 35, en la que se puede observar que existen diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre la vía intravenosa y el resto de vías (intramuscular, subcutánea y subcutánea con gel P407 y CD para los parámetros  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2\lambda_z}$ , AUC, AUMC y MRT.

La comparación de las vías intramuscular y subcutánea muestra la existencia de diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) para los parámetros MRT, MAT,  $C_{max}$  y  $t_{max}$ . La vía de administración subcutánea con formulación de liberación sostenida con gel P407 y CD presenta, además de en los anteriores parámetros, diferencias significativas con la vía intramuscular en los valores de  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2\lambda_z}$ ,  $k_a$ ,  $t_{1/2k_a}$ , AUC, AUMC y F.

También se ha realizado la comparación entre la vía de administración subcutánea y la vía subcutánea con gel P407 y CD observando que existen diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) para todos los parámetros estudiados.

La representación gráfica de las cuatro vías de administración, en la que se observan los valores medios semilogarítmicos experimentales de concentración obtenidos a los distintos tiempos de extracción, aparece en la Gráfica 13.

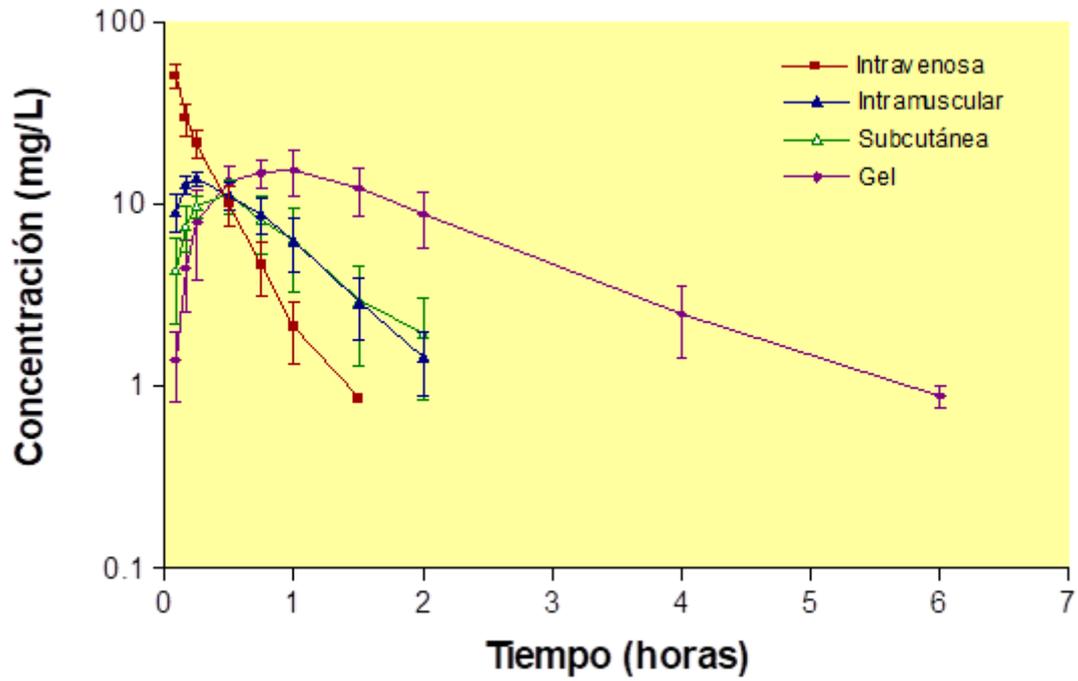
Parámetros	Unidades	IV	IM	SC	P407-CD SC
$\lambda_z$	$h^{-1}$	$3,286 \pm 0,429$	$1,619 \pm 0,196^a$	$1,282 \pm 0,372^a$	$0,57 \pm 0,075^{a,b,c}$
$t_{1/2\lambda_z}$	h	$0,213 \pm 0,027$	$0,433 \pm 0,05^a$	$0,576 \pm 0,149^a$	$1,235 \pm 0,167^{a,b,c}$
$k_a$	$h^{-1}$	-	$8,736 \pm 7,189$	$9,341 \pm 6,724$	$3,356 \pm 2,605^{b,c}$
$t_{1/2k_a}$	h	-	$0,108 \pm 0,046$	$0,107 \pm 0,057$	$0,276 \pm 0,116^{b,c}$
AUC	$\mu g \cdot h/L$	$19,113 \pm 2,579$	$14,361 \pm 2,569^a$	$13,564 \pm 4,058^a$	$39,328 \pm 7,824^{a,b,c}$
AUMC	$\mu g \cdot h^2/L$	$5,126 \pm 1,343$	$11,684 \pm 3,535^a$	$13,888 \pm 6,904^a$	$78,399 \pm 18,429^{a,b,c}$
MRT	h	$0,268 \pm 0,051$	$0,799 \pm 0,117^a$	$0,982 \pm 0,228^{a,b}$	$1,984 \pm 0,175^{a,b,c}$
MAT	h	-	$0,53 \pm 0,094$	$0,714 \pm 0,183^b$	$1,716 \pm 0,202^{b,c}$
$C_{max}$	$\mu g/L$	-	$14,464 \pm 0,823$	$11,981 \pm 1,924^b$	$17,17 \pm 2,448^{b,c}$
$t_{max}$	h	-	$0,262 \pm 0,125$	$0,417 \pm 0,129^b$	$0,833 \pm 0,204^{b,c}$
F	%	-	$75,344 \pm 11,277$	$71,093 \pm 19,136$	$102,84 \pm 15,157^{b,c}$

<sup>a</sup>Diferencias significativas con la administración IV ( $p < 0.05$ )

<sup>b</sup>Diferencias significativas con la administración IM ( $p < 0.05$ )

<sup>c</sup>Diferencias significativas con la administración GEL ( $p < 0.05$ )

**Tabla 35:** Estudio comparativo paramétrico (*t*-Student) y no paramétrico (test de Wilcoxon) entre los parámetros farmacocinéticos compartimentales y no compartimentales entre la vía intravenosa y las vías extravasculares, intramuscular y subcutánea, tras la administración de cefonicid a una dosis de 10 mg/kg así como con la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a dosis de 20 mg/kg.



**Gráfica 13:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$ SD) de cefonicid obtenidas tras la administración por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea de una dosis de 10 mg/kg y de la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a dosis de 20 mg/kg.

## **5.-DISCUSIÓN**

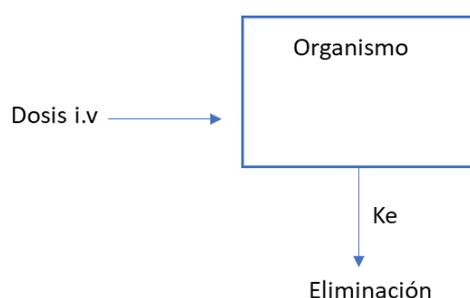
## 5.1 ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE CEFONICID EN CABRAS

### 5.1.1 MODELO FARMACOCINÉTICO

En base a la evolución de las concentraciones plasmáticas experimentales obtenidas para cada animal tras la administración intravenosa de cefonicid a una dosis de 10 mg/kg en cabras, se ha realizado el ajuste de las mismas a los modelos farmacocinéticos mono y bicompartimentales ponderando los datos experimentales al inverso de su valor ( $1/C$ ) y al cuadrado del inverso de su valor ( $1/C^2$ ).

Teniendo en cuenta los coeficientes de ajuste  $R^2$  o coeficiente de correlación lineal así como el criterio de información de Akaike o AIC (Yamaoka, Nakagawa, y Uno, 1978), y considerando este último como el principal criterio de decisión, se concluye que el modelo monocompartimental sin ponderación es el más adecuado puesto que los valores de AIC adquieren valores más favorables (menores) en este modelo para todos los animales.

El modelo monocompartimental considera el organismo como un sistema homogéneo, por ello la evolución temporal de las concentraciones séricas representa adecuadamente la evolución en cualquier punto del mismo. El modelo monocompartimental para la administración intravenosa podría representarse como:



**Figura 20:** Representación esquemática del modelo monocompartimental tras la administración intravenosa a dosis única de un fármaco.

El ajuste a un modelo compartimental coincide con el estudio de Prawez et al. (2010) para la administración intravenosa de cefepime en cabras.

Otros estudios con diversas cefalosporinas en cabras muestran una mejor adaptación a un modelo bicompartimental (Attia et al., 2015; El-Sooud et al., 2000; Ismail, 2005; Rule et al., 2011; Tiwari et al., 2009).

El modelo monocompartimental obtenido se adapta bien a las características de las cefalosporinas, principalmente al corto tiempo de vida media característico de este tipo de fármacos (Greene, Flanagan, Quintiliani, & Nightingale, 1976).

En el caso de cefonicid, existen escasos estudios en medicina humana, que se describen mejor según un modelo bicompartimental (Fourtillan et al., 2010; Pitkin et al., 1981) ya que la permanencia de este antibiótico en el hombre es más prolongada. El estudio de Saltiel & Brogden, (1986) muestra también un mejor ajuste a un modelo bicompartimental, sin embargo señala que la adaptación a un modelo monocompartimental también sería posible como muestran los estudios con otras cefalosporinas.

El modelo monocompartimental tras una dosis intravascular viene definido por la siguiente ecuación general (1):

$$(1) \quad C = C_z \cdot e^{-\lambda_z \cdot t}$$

Dicha ecuación adquiere valores diferentes para cada animal (Tabla 4). Para hallar la ecuación que mejor define la evolución de las concentraciones plasmáticas de cefonicid en la cabra, se deben llevar a cabo estudios estadísticos que permitan calcular los valores medios para cada uno de los parámetros que intervienen en la misma. De este modo, los estadísticos correspondientes a los parámetros farmacocinéticos, deducidos a partir de las concentraciones plasmáticas experimentales, así como los resultados del test de Kolmogorov-Smirnov, se muestran en la Tabla 5.

La ecuación que mejor define la evolución de las concentraciones plasmáticas experimentales, en la cabra tras la administración intravenosa, de una dosis única de 10 mg/kg de cefonicid, adquiere el siguiente valor:

$$(2) \quad C = 54,055 \cdot e^{-3,286 \cdot t} \quad \text{mg/L}$$

La gráfica que muestra la evolución de las concentraciones medias experimentales de cefonicid tras su administración intravenosa (Gráfica 2) pone de manifiesto que los niveles del fármaco decaen de forma más rápida durante los primeros 15 minutos para después descender de forma progresiva hasta el final del proceso a las 1,5 horas.

El descenso rápido inicial de las concentraciones plasmáticas, implica una rápida distribución a los tejidos

### 5.1.2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Los parámetros farmacocinéticos y sus estadísticos obtenidos mediante el análisis compartimental de cefonicid se muestran en las Tablas 6 y 7 (modelo monocompartimental). En las Tablas 9 y 10 aparecen los parámetros farmacocinéticos no compartimentales del fármaco y sus estadísticos respectivamente.

A continuación, realizaremos un análisis y discusión de los parámetros farmacocinéticos más relevantes, teniendo en cuenta el ajuste monocompartimental.

#### CONSTANTE HÍBRIDA DE DISPOSICIÓN LENTA ( $\lambda_z$ )

La constante  $\lambda_z$ , de primer orden, se denomina constante híbrida al englobar procesos de distribución y eliminación del fármaco (Doménech, Martínez, y Plá, 1977) y evidencia la velocidad a la que se elimina un fármaco. Cuanto mayor sea la constante, más rapidez en la eliminación del fármaco desde el organismo.

En el presente estudio  $\lambda_z$  adquiere un valor elevado de  $3,286 \text{ h}^{-1}$  (Tabla 7), lo que indica que el fármaco se elimina rápidamente, lo que se corresponde con el comportamiento cinético de la mayoría de las cefalosporinas.

En otros estudios realizados en cabras para diferentes cefalosporinas administradas por vía intravenosa se han obtenido valores menores para la constante  $\lambda_z$ , como es el caso de cefalexina (Ambros et al., 2011) o ceftriaxona (Ismail, 2005) con valores de  $2,47 \text{ h}^{-1}$  y  $1,9 \text{ h}^{-1}$  respectivamente.

Otros estudios muestran valores aún menores para la constante de disposición lenta, lo que implica que las velocidades de eliminación de estos fármacos son menores que las obtenidas para cefonicid en el presente estudio. De esta manera encontramos valores de  $\lambda_z$  menores de 1 para cefoperazona ( $0,75 \text{ h}^{-1}$ ) (Attia et al., 2015); cefuroxima ( $0,912 \text{ h}^{-1}$ ) (Abo El-Sooud et al., 2000); ceftiofur ( $0,16 \text{ h}^{-1}$ ) (Fernández-Varón et al., 2016); ceftazidima ( $0,5 \text{ h}^{-1}$ ) (Rule et al., 2011) y cefquinoma ( $0,3-0,4 \text{ h}^{-1}$ ) (Dumka et al., 2013; Littero, 2013).

Para cefonicid la literatura en medicina humana es escasa. Encontramos los estudios de Fourtillan et al., (2010) y Pitkin et al., (1981), que muestran valores de la constante  $\lambda_z$  de  $0,4 \text{ h}^{-1}$ .

Estas diferencias interespecíficas evidencian un valor de  $\lambda_z$  muy superior en cabra, asociado a una mayor velocidad de eliminación, que puede ser debido en parte a la existencia de una menor unión a las proteínas plasmáticas en esta especie, teniendo en cuenta que en el hombre la unión a proteínas del plasma es muy elevada, registrándose en estudios previos un valor del 98% (Alexander et al., 2010; Barriere et al., 1982; Blair et al., 1984; Pontzer & Kaye, 1984).

#### MICROCONSTANTES

Puesto que  $\lambda_z$  no es la constante real específica de cada uno de los procesos de distribución y eliminación, pues es una constante híbrida que participa en ambos, las llamadas microconstantes son las que realmente los regulan.

En el caso de este estudio, ajustado a un modelo monocompartimental, calculamos el valor de la constante de eliminación desde el organismo (considerado como compartimento único-central). Así el valor de  $k_{10}$  obtenido es de  $3,286 \text{ h}^{-1}$  (Tabla 7).

La relación  $\lambda_z/k_{10}$  es 1, lo que avala el mejor ajuste a un modelo monocompartimental e implica que se produce la eliminación global del antibiótico desde todo el organismo considerado éste como un sólo compartimento central.

En la literatura no encontramos estudios de otras cefalosporinas en cabras que incluyan los valores de  $k_{10}$ , lo que no nos permite establecer comparaciones. De la misma manera, tampoco encontramos referencias de este dato en cuanto a cefonicid en medicina humana, lo que no hace posible la comparación de este parámetro.

## TIEMPO DE VIDA MEDIA Y TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA (MRT)

El valor obtenido para el tiempo de vida media ( $t_{1/2\lambda z}$ ) de cefonicid tras su administración por vía intravenosa ha sido de 0,213 horas (12,8 minutos, Tabla 7).

Si comparamos los valores obtenidos en el presente estudio con otros realizados en cabras para la misma vía de administración con diferentes cefalosporinas observamos que el tiempo de vida media de cefonicid es menor. De esta manera, encontramos valores próximos al obtenido para cefonicid en el caso de cefotaxima con un  $t_{1/2\lambda z}$  de 0,37 horas (Atef et al., 1990b) y cefalexina con un  $t_{1/2\lambda z}$  de 0,4 horas (Ambros et al., 2011).

En el caso de otras cefalosporinas como cefoperazona (Attia et al., 2015); cefepima (Prawez et al., 2010); ceftriaxona (Ismail, 2005; Tiwari et al., 2009); cefuroxima (El-Sooud et al., 2000); ceftazidima (Rule et al., 2011) y cefquinoma (Littero, 2013) encontramos valores más prolongados de semividas de eliminación entre 1,4 y 2 horas.

Para otras cefalosporinas como ceftiofur, se han obtenido  $t_{1/2\lambda z}$  mucho más prolongados con valores de 4,21 horas (Fernández-Varón et al., 2016) posiblemente debido al carácter más liposoluble de este compuesto.

En el caso de cefonicid, los estudios llevados a cabo para la administración intravenosa en humanos muestran tiempos de vida media elevados como es el caso del estudio de Pitkin et al., (1981), con  $t_{1/2\lambda z}$  de 3,5 horas; el llevado a cabo por Garber, Goldenberg, Libai, y Muller, (2004) con valores de vida media en un rango de 2,6 a 4,6 horas y el de Barriere et al., (1982) con  $t_{1/2\lambda z}$  de 4,4 horas.

El análisis farmacocinético no compartimental permite calcular el tiempo medio de residencia (MRT). Este parámetro es independiente del modelo farmacocinético y presenta un significado análogo al  $t_{1/2\lambda z}$  que se halla en los modelos compartimentales, en el sentido que mide la permanencia de las moléculas de fármaco en el organismo. El MRT, se obtiene directamente de la curva experimental y puede considerarse como una variable estadística aleatoria. El  $t_{1/2\lambda z}$  por el contrario, es un parámetro obtenido a partir de la ecuación de ajuste.

En el este estudio se ha obtenido un valor de MRT de 0,268 horas (Tabla 10).

En otros estudios realizados por la misma vía de administración en cabras se han obtenido resultados similares en el caso de cefalexina con un MRT de 0,35 horas (Ambros et al.,

2011), mientras que para otras cefalosporinas los valores de MRT son más elevados. Así es el caso de ceftriaxona que presenta un valor de MRT en torno a 1,5 horas (Ismail, 2005; Tiwari et al., 2009); cefuroxima de 1,89 horas (Abo El-Sooud et al., 2000); cefquinoma de 1,71 horas (Littero, 2013); cefoperazona (Attia et al., 2015) y cefepima (Patani et al., 2008; Prawez et al., 2010) con valores de MRT de 2,15 y 2,7 horas, respectivamente.

En el caso de ceftiofur, los valores obtenidos en el estudio de Fernández-Varón et al., (2016), son aún más elevados, obteniendo un MRT de 4,27 horas.

La literatura existente para la administración intravenosa de cefonicid en medicina humana no muestra valores de MRT, por lo que no es posible su comparación con el presente estudio.

#### VOLÚMEN DE DISTRIBUCIÓN APARENTE

El volumen de distribución aparente nos permite conocer la relación entre la cantidad de fármaco presente en el organismo con las concentraciones plasmáticas alcanzadas en el mismo. Se considera aparente pues conceptualmente se trataría del volumen necesario para contener de forma homogénea en todo el organismo una cantidad determinada de fármaco, que viene dada por el nivel de la concentración del mismo en el plasma. El volumen de distribución en farmacocinética no es un volumen fisiológico, ya que la mayoría de los fármacos presentan un volumen de distribución mucho mayor que el volumen de líquidos presente en un organismo vivo.

En este caso, el volumen de distribución aparente calculado en función del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ( $V_z$ ) para cefonicid ha sido de 0,174 L/kg. El volumen de distribución en estado estacionario o  $V_{ss}$ , a su vez, ha alcanzado un valor de 0,141 L/kg. Ambos valores se han obtenido por métodos no compartimentales y se reflejan en la Tabla 10.

Observamos que ambos parámetros presentan valores bajos inferiores a 1, lo que indica, en ambos casos, que el fármaco presenta una distribución moderada en tejidos y fluidos en la especie estudiada, distribuyéndose fundamentalmente en el líquido extracelular y con débil acceso a territorios profundos.

Si valoramos los datos calculados para el volumen de distribución aparente  $V_z$  y el volumen de distribución en estado estacionario, podemos observar que:

$$V_z (0,174) > V_{ss} (0,141)$$

lo cual según Wagner, 1983, debe cumplirse siempre.

En la literatura encontramos estudios de cefalosporinas administradas por vía intravenosa en cabras que reportan valores superiores de  $V_z$  como es el caso de ceftiofur aún cuando la dosis administrada fue menor de 6,6 mg/kg (Fernández-Varón et al., 2016) y que registró un  $V_z = 0,31$  L/kg lo que puede estar relacionado con la mayor liposolubilidad de la molécula, presentando mayor distribución que cefonicid.

Para  $V_{ss}$  encontramos valores similares en el caso de cefalexina a la misma dosis de administración de 10 mg/kg (Ambros et al., 2011) con  $V_{ss} = 0,13$  L/kg, y cefepima (Prawez et al., 2010) con un  $V_{ss}$  de 0,14 L/kg. Para ceftiofur (Fernández-Varón et al., 2016) el valor obtenido de  $V_{ss}$  es de 0,18 L/kg para una dosis de 2,2 mg/kg

En el caso de otras cefalosporinas administradas a dosis de 20 mg/kg vía intravenosa como cefoperazona (Attia et al., 2015); ceftriaxona (EL-Sayed et al., 2015; Ismail, 2005); ceftazidima (Rule et al., 2011); los valores de  $V_{ss}$  son, como es lógico, más elevados encontrándose dentro del rango de 0,28 a 0,45 L/kg. Observamos valores bastante más elevados en el caso de cefuroxima (0,67 L/kg) también a dosis de 20 mg/kg (El-Sooud et al., 2000).

En el caso de cefquinoma a dosis de 2 mg/kg (Littero, 2013) el valor obtenido se encuentra también dentro de este rango (0,42 L/kg).

Los resultados obtenidos muestran, en general para las cefalosporinas, bajos valores de  $V_{ss}$  en la especie caprina, lo que sugiere una baja distribución de estos antimicrobianos.

Para cefonicid, los escasos estudios realizados con administración intravenosa en dosis única, muestran un valor de  $V_{ss}$  de 5,7 L para una dosis de 500 mg y de 6,6 L para una dosis de 1000 mg en el estudio llevado a cabo por Pitkin et al., (1981). Si tenemos en cuenta que el valor de peso medio de los pacientes en los estudios realizados en la especie humana se establece en 70 kg, el valor corregido obtenido de  $V_{ss}$  sería de aproximadamente 0,1 L/kg en el caso de ambas dosis administradas, lo que muestra un valor más bajo que el obtenido en nuestro estudio, presentando también en este caso una distribución moderada en los tejidos y fluidos.

### ÁREA BAJO LA CURVA (AUC)

El área bajo la curva de nivel plasmático, permite obtener otros parámetros como son la biodisponibilidad del fármaco administrado por vía extravascular (F), así como su aclaramiento plasmático. El AUC es un parámetro proporcional a la dosis administrada que relaciona las variaciones de la concentración plasmática del fármaco en función del tiempo.

Este parámetro se calcula integrando, entre tiempo cero e infinito, la curva de concentración plasmática-tiempo y puede ser calculado por análisis compartimental (a partir de la ecuación general del proceso) o por análisis no compartimental (métodos trapezoidal o logarítmico trapezoidal, a partir de la curva experimental) como hemos realizado en este estudio. El valor de AUC obtenido para cefonicid en cabra para una dosis de 10 mg/kg ha sido de 19,113 mg·h/L (Tabla 10).

En la tabla siguiente se recogen los valores obtenidos en diferentes cefalosporinas administradas en cabras a diferentes dosis para AUC:

Cefalosporina	Dosis	AUC mg·h/L	Referencia
Ceftiofur	1,1 mg/kg	12,9±3,25	Courtin et al., (1997)
	2,2 mg/kg	27,08±4,5	
		47,06 ± 6,84	Fernández-Varón et al., (2016)
Cefquinoma	2 mg/kg	8,14±0,52	Littero, (2013)
Cefalexina	10 mg/kg	25,11	Ambros et al., (2011)
Ceftazidima	10 mg/kg	103,3±39	Rule et al., (2011)
Cefepima	10 mg/kg	78,38±7,05	Patani et al., (2008)
Cefuroxima	20 mg/kg	54,17±1,94	Abo El-Sooud et al., (2000)
Ceftriaxona	20 mg/kg	84,2±6,3	Ismail, (2005)
Cefoperazona	20 mg/kg	149,63±8,61	Attia et al., (2015)

**Tabla 36:** Valores de AUC de diferentes cefalosporinas administradas en cabras por vía intravenosa a distintas dosis.

Al comparar este estudio con el realizado para otras cefalosporinas a la misma dosis de administración observamos que el valor de 25,11 mg·h/L obtenido para cefalexina (Ambros et al., 2011) es similar al obtenido para cefonicid. En el caso de otras cefalosporinas como ceftazidima (Rule et al., 2011), o cefepima (Patani et al., 2008) los estudios muestran resultados mayores de AUC que los obtenidos para cefonicid con valores de 103,3 y 78,38 mg·h/L respectivamente. Esto concuerda con una mayor permanencia de estas cefalosporinas en la especie caprina como demuestran los mayores valores de MRT,  $t_{1/2z}$  y  $V_z$  obtenidos.

#### ACLARAMIENTO PLASMÁTICO

El aclaramiento plasmático es un parámetro que nos permite valorar la relación entre  $k_e$  y la concentración del fármaco.

Se calcula en función del valor del área bajo la curva obtenida mediante análisis no compartimental. En este estudio se ha obtenido un valor de aclaramiento plasmático (Cl) de 0,531 L/kg/h (Tabla 10).

El valor de Cl obtenido para cefonicid indica una eliminación rápida del fármaco.

Encontramos valores similares al obtenido para cefonicid en el estudio realizado para cefalexina en cabras por Ambros et al., (2011) que muestra un Cl de 0,4 L/kg/h. Un valor algo menor se obtuvo para cefuroxime (Cl= 0,371 L/kg/h) en el estudio llevado a cabo por (Abo El-Sooud et al., 2000).

En estudios realizados con otras cefalosporinas en cabras, los valores de aclaramiento plasmático obtenidos son menores al de cefonicid, como es el caso de cefoperazona (Cl=0,13 L/kg/h) (Attia et al., 2015); ceftriaxona (Cl= 0,237 L/kg/h) (Ismail, 2005); cefquinoma (Cl=0,246 L/kg/h) (Litterio, 2012) o cefepima (Cl= 0,13 L/kg/h) (Patani et al., 2008) , lo que evidencia una velocidad de eliminación menor de estas cefalosporinas en comparación con cefonicid.

En el caso de ceftiofur, los valores obtenidos en los estudios realizados han estado por debajo de 0,1 L/kg/h (Courtin et al., 1997; Fernández-Varón et al., 2016).

Como podemos observar, los valores obtenidos para cefonicid son mayores que para el resto de cefalosporinas de las que tenemos datos. Esto implica que, cefonicid presenta una eliminación más rápida del fármaco desde el organismo lo que concuerda con los

valores obtenidos para el tiempo de vida media y el MRT que en el caso de nuestro estudio son menores que en el resto de cefalosporinas estudiadas, como vimos con anterioridad.

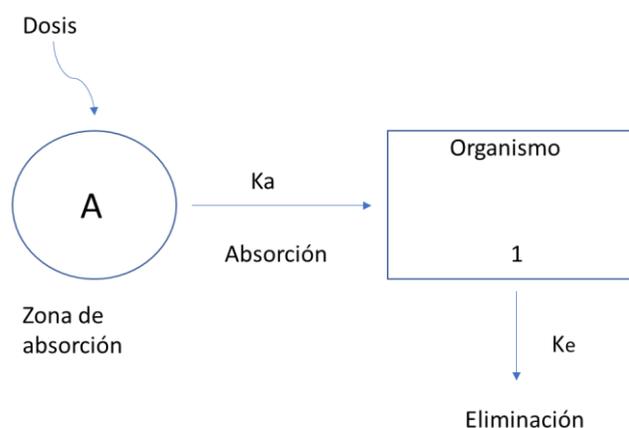
Para cefonicid, la literatura existente en medicina humana que recoge el valor de Cl tras la administración intravenosa es escasa, encontrando como ejemplo el estudio llevado a cabo por Tartaglione & Polk, (1985) que refleja valores de Cl total de 0,023 L/kg/h, el de Saltiel & Brogden, (1986) que recoge un valor de Cl de 0,018-0,019 L/kg/h y el de Pitkin et al., (1981) que muestra valores de Cl de 0,018 L/kg/h valores mucho menores que los obtenidos en la especie caprina lo que concuerda con la vida media más prolongada en pacientes humanos.

## 5.2 ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR DE CEFONICID EN CABRAS

### 5.2.1. MODELO FARMACOCINÉTICO

Tras realizar el ajuste de las concentraciones plasmáticas de cefonicid administrado por vía intramuscular, a una dosis de 10 mg/kg en cabras, a los modelos farmacocinéticos mono-, bi- y tricompartmentales con y sin ponderación de los datos experimentales obtenidos para cada animal y, atendiendo al criterio de información de Akaike o AIC (Yamaoka et al., 1978), se concluye que el modelo monocompartimental abierto con absorción de primer orden, sin ponderación y sin tiempo de latencia es el que mejor describe la evolución de estas concentraciones.

Como ya hemos visto, el modelo monocompartimental considera el organismo como un sistema homogéneo, por ello la evolución temporal de las concentraciones séricas representa adecuadamente la evolución en cualquier punto del mismo. El esquema del modelo monocompartimental tras la administración extravasal se muestra en la figura 21.



**Figura 21:** Representación esquemática del modelo monocompartimental tras la administración extravasal de un fármaco.

El modelo monocompartimental coincide con el reportado en otros estudios farmacocinéticos realizados en cabras para otras cefalosporinas como ceftazidima (Rule, et al, 2011), ceftriaxona (Ismail, 2005, Tiwari et al, 2009) cefepima (Patani et al, 2008, El-Rabbat et al, 2010), cefquinoma (Dumka, et al, 2013)

Sin embargo la ceftriaxona por vía intramuscular en cabras muestra un mejor ajuste a un modelo bicompartimental (El-Sayed et al., 2015).

En el caso de cefonicid los estudios en medicina veterinaria son inexistentes, mientras que en medicina humana encontramos escasos estudios de administración intramuscular, entre ellos el de Fourtillan que determina que para dicha vía, el modelo farmacocinético que mejor se adapta es el bicompartimental (Fourtillan et al., 1985)

El modelo monocompartimental sin tiempo de latencia viene expresado por la siguiente ecuación:

$$(3) \quad C = C_a \cdot e^{-k_a \cdot t} + C_z \cdot e^{-\lambda_z \cdot t}$$

Representa la evolución de las concentraciones plasmáticas, en la cabra tras la administración intramuscular, de una dosis única de 10 mg/kg de peso vivo.

La ecuación (3) adquiere valores distintos para cada animal. Los valores medios de los parámetros, así como los estadísticos de desviación se muestran en la Tabla 14. Dichos estadísticos y en particular el coeficiente de variación junto con el test de Kolmogorov-Smirnov (Tabla 14) muestran que los parámetros son homogéneos y se ajustan a una distribución normal.

Por tanto, la ecuación que mejor describe la evolución de las concentraciones plasmáticas de cefonicid en cabras, tras su administración intramuscular, obtenida con los parámetros medios, adopta el siguiente valor:

$$(4) \quad C = -31,511 \cdot e^{-8,736 \cdot t} + 22,867 \cdot e^{-1,619 \cdot t} \quad \text{mg/L}$$

La representación gráfica de las concentraciones medias experimentales (Gráfica 5) indica que los niveles de cefonicid tras la administración intramuscular ascienden de forma rápida durante los 15 primeros minutos, donde predomina la fase de absorción, y a partir de ese momento van disminuyendo de forma progresiva hasta el final del proceso (2 horas postadministración).

## 5.2. 2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

### TIEMPOS DE VIDA MEDIA ( $t_{1/2\lambda z}$ ), TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA (MRT) Y TIEMPO MEDIO DE ABSORCIÓN (MAT)

El tiempo de vida media o semivida del fármaco ( $t_{1/2\lambda z}$ ) obtenido para cefonicid tras su administración por vía intramuscular ha sido de 0,433 horas (Tabla 14). Este valor es superior al obtenido para la vía intravenosa con un valor de 0,213 horas, lo que sugiere que el proceso de absorción puede retrasar la eliminación del organismo de cefonicid.

En estudios precedentes en cabras con cefalosporinas administradas por vía intramuscular se obtuvieron valores más elevados, como es el caso de cefuroxima, también de segunda generación, con un valor publicado de 2,11 horas (Abo El-Sooud et al., 2000) y levemente superior en el caso de cefotaxima (0,64 horas; Atef et al., 1990a).

Los valores de otras cefalosporinas administradas de esta forma en cabras son similares entre sí, como podemos comprobar para ceftazidima (Rule et al., 2011), ceftriaxona (Ismail, 2005), cefepima (Prawez et al., 2010, El-Rabbat et al., 2010) con un rango de tiempo de semivida entre 1,6 y 1,8 horas.

Encontramos valores algo más elevados para cefalosporinas como ceftiofur con  $t_{1/2\lambda z}$  de 2,71 horas, cefoperazona de 2,53 horas (Attia et al., 2015) y cefquinoma hasta de 10,14 horas (El-Hewaity et al., 2014)

En el caso de cefonicid, los estudios en medicina humana para la administración intramuscular son escasos, encontrando valores de semividas de eliminación más elevados que en el caso de las cabras como demuestran los estudios de Fourtillan et al, con valores de  $t_{1/2\lambda z}$  de 5,66 horas (Fourtillan et al., 1985). Existen otros estudios para cefonicid en los que los valores de semivida obtenidos se encuentran entre las 4,5 y las 4,9 horas (Pitkin et al., 1981, Garber, Goldenberg, Libai, & Muller, 2004 y Brumfitt, James, Hamilton-Miller, Grady, & Price, 1988). En el caso del estudio de Furlanut, D'Elia, Riva, & Pasinelli, (1989) llevado a cabo en el campo de la pediatría (en niños de entre 3 y 12 años) el valor de  $t_{1/2\lambda z}$  obtenido tras la administración intramuscular fue de 3,24 horas, algo menor que el obtenido para los estudios con pacientes adultos pero superior al obtenido en nuestro estudio para la especie caprina.

Es posible que el mayor  $t_{1/2\lambda_z}$  que presenta el fármaco en humanos sea debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas en comparación con la especie caprina. Una elevada unión provoca un secuestro del fármaco en plasma, así como un enlentecimiento en su metabolismo y eliminación, lo que conduce a una mayor permanencia en el organismo y por tanto mayor tiempo de vida media.

En general, las cefalosporinas presentan tiempos de vida media cortos, lo que concuerda con su carácter hidrofílico y rápida eliminación renal, y sobre todo si los comparamos con otros antimicrobianos, como por ejemplo las fluoroquinolonas.

Respecto al tiempo medio de residencia o MRT, parámetro independiente de la ecuación de ajuste, calculado directamente a partir de la curva experimental, en el presente estudio ha alcanzado un valor de 0,799 horas (Tabla 18), mostrando un valor casi tres veces más elevado que en el caso de la administración intravenosa de 0,268 horas (Tabla 10).

Para el tiempo medio de absorción o MAT se ha obtenido un valor de 0,53 horas.

En la literatura existen estudios de este parámetro para otras cefalosporinas estudiadas en cabras, encontrando valores de MRT más prolongados en el caso de cefuroxima (cefalosporina de 2<sup>a</sup> generación), con un valor de 3,198 horas (El-Sooud et al., 2000), ceftriaxona (MTR = 2,21 horas, Ismail, 2005), cefquinoma (MRT = 2,73, Littero, 2013), ceftiofur (MRT = 4,48 horas, Courtin, Craigmill, Wetzlich, Gustafson, & Arndt, 1997), cefepima (MRT = 4,89 horas Patani et al., 2008), y cefoperazona (MRT = 3,34 horas, Attia et al., 2015).

En las Tablas 17 y 18, se presentan los valores correspondientes a los MRT y el tiempo medio de absorción (MAT) intramusculares, en cada cabra y los valores medios respectivamente; en tanto que el MRT intravenoso aparece en las Tablas 9 y 10.

En base a los resultados obtenidos para cada uno de estos parámetros en los distintos animales, se puede apreciar como todos los animales presentan un valor de MAT superior al MRT intravenoso.

Si se consideran los valores medios obtenidos, resulta que el MAT intramuscular con un valor de 0,53 horas resulta muy superior al MRT intravenoso (0,268 horas). De este hecho se concluye que es posible que se produzca un fenómeno flip-flop, es decir, que la absorción sea un factor limitante de la eliminación.

En el caso de la administración intramuscular de cefalosporinas en cabras, los datos existentes para el tiempo medio de absorción o MAT son escasos. Se han registrado valores de MAT de 0,88 y 0,65 horas para cefquinoma (Littero, 2013) y ceftriaxona (Ismail, 2005) respectivamente. Dichos valores son superiores a los obtenidos para el MRT intravenoso correspondiente, lo que pone de manifiesto que no se produce un fenómeno de flip-flop.

Debido a que los valores de semivida de eliminación para la administración intramuscular de cefonicid doblan los obtenidos para la administración intravenosa, es posible que exista un fenómeno de flip-flop que, clínicamente no es relevante debido precisamente a los valores de  $t_{1/2\lambda_z}$  tan cortos que se han obtenido.

#### TIEMPO MÁXIMO ( $t_{max}$ ) Y CONCENTRACIÓN MÁXIMA ( $C_{max}$ ).

Otro parámetro que debemos tener en cuenta tras la administración intramuscular es el tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima o tiempo máximo ( $t_{max}$ )

El  $t_{max}$  es independiente de la dosis administrada, pero sí se modifica en función de la forma farmacéutica administrada y la vía de administración, ya que depende de la constante de absorción. El valor de  $t_{max}$  obtenido en el presente estudio ha sido de 0,281 horas (Tabla 18).

En otros estudios realizados para la administración intramuscular de cefalosporinas en cabras encontramos valores ligeramente superiores en el caso de cefuroxima (El-Sooud et al., 2000), cefepime (Patani et al., 2008), cefotaxamina (Atef et al., 1990a), cefoperazona (Attia et al., 2015) y ceftriaxona (Tiwari et al., 2009) con  $t_{max}$  en torno a las 0,5 horas. En el caso de cefepime, el estudio realizado por El-Rabbat et al, 2010 muestra valores más prolongados de  $t_{max} = 1,68$  horas, indicando que el proceso de absorción se realiza de forma más lenta desde el lugar de administración.

Encontramos valores incluso más elevados para cefquinoma (El-Hewaity et al., 2014) y ceftiofur (Waraich et al., 2017) con valores de 2,62 y 8,33 horas, respectivamente.

En relación a cefonicid, la literatura muestra valores de  $t_{max}$  superiores a los obtenidos en este estudio tras la administración intramuscular en pacientes sanos, como es el caso de Pitkin et al.,(1981), con  $t_{max} = 1,7$  horas; Foutillam et al.,(1985), con valores de  $t_{max}$  de 0,86 horas; Brumfitt et al., (1988) con  $t_{max} = 1,83$  horas o Tartaglione & Polk, (1985),

con  $t_{max} = 1$  hora. En el caso de estudios en niños, tras la administración intramuscular se obtuvieron valores de  $t_{max}$  de 1 hora (Furlanut, Elia, Riva, & Pasinelli, 1989).

La absorción, por tanto, en base a los resultados obtenidos, es más rápida en el caso de cefonicid en la especie caprina que en humanos. También se muestra una mayor velocidad de absorción para cefonicid que para el resto de las cefalosporinas estudiadas en cabra.

En lo que refiere a la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) el valor obtenido en el presente estudio tras la administración intramuscular de cefonicid en cabras a dosis de 10 mg/kg ha sido de 14,452 mg/L (Tabla 18).

Para estudios en cabras con otras cefalosporinas a dosis de 10 mg/kg, encontramos valores de  $C_{max}$  para cefepime (Patani et al., 2008) de 15,75 mg/L similares a los obtenidos en este estudio.

El resto de estudios realizados con la administración intramuscular de diferentes cefalosporinas en cabras encontrados en la literatura muestran diversas dosis de administración. En la siguiente tabla (Tabla 37) se muestran, para los estudios realizados, los valores de  $C_{max}$  así como los de  $C_{max}$  calculados con corrección de la dosis administrada para equipararlos a la dosis utilizada en nuestro estudio de 10 mg/kg.

Cefalosporina	Dosis (mg/kg)	$C_{max}$ (mg/L)	$C_{max}$ (mg/L) corregido (10 mg/kg)	$t_{max}$ (horas)	Referencia
Cefuroxime	20	12,96	6,48	0,515 ± 0,03	Abo El-Sooud et al., (2000)
Ceftriaxona	20	21,5	10,75	0,7 ± 0,12	Ismail, (2005)
Cefoperazona	20	30,42	15,21	0,58 ± 0,02	Attia et al., (2015)
Cefquinoma	2	2,56	12,8	0,96 ± 0,29	Littero, (2013)
	2,2	1,88	9,4	2,62 ± 0,09	El-Hewaity et al., (2014)

**Tabla 37:**  $C_{max}$ ,  $C_{max}$  corregida y  $t_{max}$  para una dosis de 10 mg/kg para diferentes cefalosporinas administradas por vía intramuscular en cabras.

En base a los valores mostrados en la tabla podemos valorar que cefoperazona presenta un  $C_{\max}$  similar a la obtenida para cefonicid en nuestro estudio.

En el caso de cefuroxime, ceftriaxona y cefquinoma los valores obtenidos son menores al alcanzado por cefonicid lo que es posible que sea debido a la rápida absorción de este último, que pasa rápidamente a sangre alcanzando de esta forma concentraciones máximas elevadas en cortos periodos de tiempo, lo que concuerda a su vez con los resultados obtenidos para  $t_{\max}$ .

En el caso de cefonicid, en el estudio de Furlanut et al., (1989), en niños, se observan valores de  $C_{\max}$  de 213 mg/L para una dosis intramuscular de 50 mg/kg, valor más elevado que el obtenido en nuestro estudio si tenemos en cuenta el valor de  $C_{\max}$  corregido para la dosis que sería de 42,6 mg/L.

Saltiel & Brogden, (1986), establecieron valores de 148 mg/L de  $C_{\max}$  tras la administración intramuscular de cefonicid a una dosis de 30 mg/kg en pacientes voluntarios sanos (El valor de  $C_{\max}$  corregido para la dosis sería de 49,3 mg/L) así como un rango de  $C_{\max}$  de 49-62 mg/L ( $C_{\max}$  corregido para la dosis: 63,7-80,6 mg/L) y 67-126 mg/L ( $C_{\max}$  corregido para la dosis: 44,66-83,16 mg/L) y para una dosis administrada de 7,5 y 15 mg/L respectivamente.

En todos los casos estudiados en medicina humana, cefonicid alcanza valores de  $C_{\max}$  más elevados que en el caso de la especie caprina.

#### CONSTANTE DE ABSORCIÓN ( $k_a$ ) Y SEMIVIDA DE ABSORCIÓN ( $t_{1/2ka}$ ).

Para el presente estudio se ha obtenido un valor aparente de la constante de absorción ( $k_a$ ) para la administración intramuscular de 8,736 h<sup>-1</sup> (Tabla 14) y un valor, también aparente de la vida media asociada a la misma ( $t_{1/2ka}$ ) de 0,108 h

Como se observa, obtenemos un valor elevado de  $k_a$ , lo que implica una rápida absorción que se traduce en un  $t_{1/2ka}$  muy corto, siendo este un comportamiento típico de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Así, por ejemplo, en estudios realizados en cabras con otras cefalosporinas para la administración intramuscular encontramos resultados para ceftazidime (Rule et al., 2011) de  $k_a$  de 4,6 h<sup>-1</sup> y para cefepime, en el estudio de Patani

et al., (2008) con un valor de  $t_{1/2ka}$  0,16 horas, ligeramente superior al obtenido en este estudio.

Los estudios para ceftriaxona (Ismail, 2005; Tiwari et al., 2009) y cefoperazona (Attia et al., 2015) reflejan valores de la constante de absorción,  $k_a$ , menores que en cefonicid y semivida de eliminación por tanto, mayores que los obtenidos en nuestro estudio.

El estudio llevado a cabo por Litterio, (2012), para cefquinoma, muestra valores de  $k_a$  de  $2,26 \text{ h}^{-1}$  y  $t_{1/2ka}$  de 0,88 horas para cabras. En el estudio de Dumka et al., (2013), también para cefquinoma a la misma dosis se observa un valor de semivida de absorción similar, en esta caso de 0,64 horas.

En el caso de cefepime, en el estudio llevado a cabo por El-Rabbat et al., 2010, se observa una valor de  $k_a$  de  $0,88 \text{ h}^{-1}$  y de  $t_{1/2ka}$  de 0,80 horas.

Como era de esperar a la vista de los resultados obtenidos para  $t_{max}$ , el valor de  $k_a$  calculado para cefonicid en la cabra es mucho mayor que el calculado para el resto de cefalosporinas en esta especie, lo que se traduce en una vida media de absorción muy corta.

Para cefonicid, encontramos escasa literatura que incluya dichos valores para la administración intramuscular en medicina humana. El estudio llevado a cabo por Fourtillan et al., 2010, muestra valores de  $k_a$  de  $3,06 \text{ h}^{-1}$ . Para la publicación de Furlan et al., 1989, en el caso de niños, se observan valores de  $k_a$  de  $3,24 \text{ h}^{-1}$ , presentándose en ambos casos una absorción más rápida que la observada para las cabras.

#### ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y BIODISPONIBILIDAD (F)

Otro parámetro de interés es el área bajo la curva (AUC), obtenido tras la administración intramuscular, que alcanza un valor de  $14,361 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$  (Tabla 18), inferior al obtenido vía intravenosa  $19,113 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$  (Tabla 10).

El valor del AUC extravascular permite calcular la biodisponibilidad (F) del fármaco, tras la administración intramuscular, mediante la siguiente ecuación que relaciona las áreas totales bajo la curva de concentración plasmática, obtenidas tras la administración intravenosa e intramuscular del fármaco, multiplicando dicha relación por el cociente entre la dosis intravenosa y la intramuscular.

$$(5) \quad F = \frac{AUC_{ev} \cdot Dosis_{iv}}{AUC_{iv} \cdot Dosis_{ev}}$$

Al realizar la comparación en los mismos animales y a la misma dosis la fórmula se simplifica a:

$$(6) \quad F = \frac{AUC_{ev}}{AUC_{iv}}$$

La biodisponibilidad obtenida ha sido 75,344 %, un valor algo menor que los observados en otros trabajos, pero dentro de un rango óptimo para considerar que cefonicid presenta una buena biodisponibilidad en cabras tras la administración intramuscular

En la siguiente tabla se recogen los valores observados en diferentes cefalosporinas administradas a cabras a distintas dosis para AUC y F%:

Cefalosporina	Dosis Adm. (mg/kg)	AUC mg.h/ml	F%	Referencia
Cefuroxime	20	47,829± 1,526	88,43	Abo El-Sooud et al., (2000)
Ceftazidime	10	180 ± 35	113	Rule et al., (2011)
Ceftriaxona	20	71,68 ± 3,4	85	Ismail, (2005)
Ceftiofur	2,2	24,11 ±5,46	100	Courtin et al., (1997)
	1,1	11,58 ± 2,91	100	
Cefoperazona	20	125.12 ± 8.89	83,65	Attia et al., (2015)
Cefepime	10	156 ± 44,5	86,45	Prawez et al., (2010)
Cefquinoma	2	7,37 ± 0,5	92,18	Littero, (2013)

**Tabla 38:** Valores de AUC y F (%) para diferentes cefalosporinas en función de la dosis administrada.

Como observamos, todos los valores de biodisponibilidad estudiados para las cefalosporinas, incluido el obtenido para cefonicid en el presente estudio están por encima del 75 % lo que implica que hay un elevado porcentaje de este tipo de fármacos que llegan a circulación sistémica y logran alcanzar el lugar de acción.

Para los valores de AUC, al comparar este estudio con otras cefalosporinas administradas a la misma dosis (10 mg/kg), encontramos que el valor obtenido para cefonicid (14,361 mg·h/L) es menor a los obtenidos en otros estudios realizados en caprino como el de Rule et al., (2011) para ceftazidima y Prawez et al., (2010) para cefepima, indicando que la exposición al fármaco es menor en el primer caso.

### 5.3 ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE CEFONICID EN CABRAS

#### 5.3.1 MODELO FARMACOCINÉTICO

La evolución de las concentraciones plasmáticas de cefonicid, tras la administración subcutánea de 10 mg/kg en cabras, se ha ajustado, de la misma manera que para la administración intravenosa e intramuscular, a modelos mono, bi y tricompartmentales, tanto con tiempo de latencia, como sin él, con y sin ponderación de los datos experimentales.

Al igual que tras la administración intravenosa e intramuscular, se tienen que tener en cuenta los coeficientes de ajuste lineales ( $R^2$ ) y fundamentalmente los no lineales (AIC), para poder decidir qué modelo resulta más apropiado; siendo el AIC, el parámetro fundamental de decisión.

Al realizar el ajuste definitivo a modelos no lineales, y considerando el más adecuado el que presenta un menor valor de AIC (Yamaoka y cols., 1978) se observa que las concentraciones de cefonicid en todos los animales estudiados presentan un menor valor de AIC cuando se ajustan al modelo monocompartimental, por lo que este modelo resultó ser el más apropiado. Así, el modelo farmacocinético elegido cuando cefonicid se administra por vía subcutánea, es el modelo monocompartimental con absorción de primer orden, periodo de latencia y sin ponderación de los datos.

En la literatura encontramos escasos estudios sobre la administración subcutánea de diferentes cefalosporinas en medicina veterinaria. Sólo existe dos estudios tras esta vía de administración, uno en el que se analiza la evolución farmacocinética de ceftiofur en cabras (Fernández-Varón et al., 2016) y otro con cefotaxime (Atef et al., 1990a). Ambos estudios se ajustan a modelos no compartimentales.

Para cefonicid no encontramos estudios realizados en medicina veterinaria mientras que los existentes para medicina humana no contemplan la vía de administración subcutánea.

El modelo monocompartimental viene expresado por la siguiente ecuación:

$$(7) \quad C = C_a \cdot e^{-k_a \cdot t} + C_z \cdot e^{-\lambda_z \cdot t}$$

Dicha ecuación muestra la evolución de las concentraciones plasmáticas, en la cabra tras la administración subcutánea de cefonicid a una dosis única de 10 mg/kg.

La ecuación (8) adquiere valores distintos para cada animal. Los valores medios de los parámetros, así como los estadísticos de desviación se muestran en la Tabla 22. Dichos estadísticos y en particular el coeficiente de variación junto con el test de Kolmogorov-Smirnov (Tabla 22) muestran que los parámetros son homogéneos y se ajustan a una distribución normal.

Por tanto, la ecuación que mejor describe la evolución de las concentraciones plasmáticas de cefonicid en cabras, tras su administración subcutánea, obtenida con los parámetros medios, adopta el siguiente valor:

$$(8) \quad C = -20,090 \cdot e^{-9,341 \cdot t} + 15,702 \cdot e^{-1,282 \cdot t} \quad \text{mg/L}$$

Si valoramos la gráfica que muestra la representación de la evolución de las concentraciones medias experimentales de cefonicid tras su administración por esta vía (Gráfica 8) observamos que los niveles del fármaco ascienden rápidamente durante los 30 primeros minutos (predomina la fase de absorción) para, a partir de ese momento, disminuir de forma progresiva hasta el final del proceso (2 horas tras la administración).

### 5.3.2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

TIEMPOS DE VIDA MEDIA ( $t_{1/2\lambda_z}$ ), TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA (MRT) Y TIEMPO MEDIO DE ABSORCIÓN (MAT).

El tiempo de vida media o  $t_{1/2\lambda_z}$  obtenido para cefonicid tras la administración por vía subcutánea ha sido de 0,576 horas (Tabla 22), valor superior al calculado para las vías intravenosa (0,213 horas) e intramuscular (0,433 horas), lo que nos indica que la permanencia en el organismo del fármaco administrado a través de esta vía es superior a las otras.

Los estudios existentes en cabras para la administración subcutánea de cefalosporinas son muy escasos. La literatura existente muestra valores más elevados de tiempo de vida media para ceftiofur administrado en cabras a una dosis de 2,2 mg/kg con un  $t_{1/2\lambda_z}=5,10$

horas (Fernández-Varón et al., 2016) y cefotaxima en la misma especie con un  $t_{1/2\lambda_z}$  de 1,143 horas (Atef et al., 1990).

Como ya hemos mencionado con anterioridad, en la actualidad no existen estudios realizados con cefonicid administrado por vía subcutánea que nos permitan comparar los resultados obtenidos en este estudio.

En relación al tiempo medio de residencia del fármaco o MRT, se ha obtenido un valor de 0,982 horas para cefonicid en el presente estudio. En el caso del tiempo medio de absorción o MAT ha resultado ser de 0,714 horas.

En el caso de ceftiofur, se obtuvieron valores de MRT y MAT de 6,29 y 2,02 horas respectivamente (Fernández-Varón et al., 2016), valores superiores a los obtenidos con cefonicid. El valor de MAT obtenido es menor que el MRT intravenoso en este caso por lo que podemos afirmar que no existe fenómenos de flip-flop.

En la Tabla 26 se presentan los valores correspondientes al MRT y el tiempo medio de absorción (MAT) subcutáneos; en tanto que el MRT intravenoso aparece en la Tabla 10.

Si tenemos en cuenta los resultados obtenidos, podemos apreciar que todos los animales muestran un valor de MAT superior al valor de MRT obtenido para la vía intravenosa, igual sucede con los valores medios, donde el MAT subcutáneo, con un valor de 0,714 horas es muy superior al MRT intravenoso (con valor de 0,268 horas). En base a estos resultados se puede inferir que se produce un fenómeno flip-flop, donde la fase de absorción es un factor limitante de la eliminación, con lo que la vida media del cefonicid se prolonga tras su administración por esta vía extravascular.

#### TIEMPO MÁXIMO ( $t_{max}$ ) Y CONCENTRACIÓN MÁXIMA ( $C_{max}$ )

En relación al  $t_{max}$  (Tabla 26)., el valor obtenido para cefonicid tras su administración por vía subcutánea ha sido de 0,417 horas (25 minutos)

En estudios realizados en cabras para otras cefalosporinas administradas por vía subcutánea se muestran valores superiores de  $t_{max}$  en ceftiofur ( $t_{max}= 0,91$  horas) (Fernández-Varón et al., 2016) y cefotaxima ( $t_{max}=0,673$  horas) (Atef et al., 1990b).

La absorción de cefonicid tras su administración por vía subcutánea es, por tanto, más rápida que en el caso de otras cefalosporinas administradas en cabras por esta vía.

Para la concentración máxima o  $C_{max}$  (Tabla 26) tras la administración de cefonicid a una dosis de 10 mg/kg en cabras, hemos obtenido un valor de 11,981 mg/L.

El valor obtenido para esta vía es 1,2 veces inferior al resultante para la vía intramuscular, siendo el  $t_{max}$  de la vía subcutánea 1,5 veces superior al intramuscular. Lo que indica que la absorción desde el punto de inyección es más lenta en la vía subcutánea, lo que encaja también con el valor de MAT obtenido que muestra un mayor tiempo medio de absorción que tras la administración intramuscular.

El estudio de Fernández-Varón et al., (2016) para ceftiofur a dosis de 2,2 mg/kg muestra unos valores de  $C_{max}$  de 6,25 mg/L cuyo valor corregido para la dosis de nuestro estudio (10 mg/kg) sería de 28,40 mg, resultado que muestra un valor superior que para el caso de cefonicid.

No se han encontrado más estudios que utilicen la administración subcutánea de otras cefalosporinas en cabras. Tampoco se han publicado estudios para esta vía con cefonicid con los que poder comparar los resultados obtenidos en el presente estudio.

#### CONSTANTE DE ABSORCIÓN ( $k_a$ ) Y SEMIVIDA DE ABSORCIÓN ( $t_{1/2ka}$ )

Para la administración por vía subcutánea de cefonicid en cabras hemos obtenido un valor aparente de  $k_a$  (constante de absorción) de 9,341  $h^{-1}$  (Tabla 22). La vida media de absorción o  $t_{1/2ka}$  asociada a esta fase es de 0,107 horas (Tabla 22).

Los resultados obtenidos muestran un valor elevado de  $k_a$  con un  $t_{1/2ka}$  muy corto, lo que explica una rápida absorción del fármaco, comportamiento típico de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

En el caso ceftiofur, única referencia bibliográfica encontrada para esta vía en cabras que contemple los parámetros desarrollados, el estudio llevado a cabo por Fernández-Varón et al., (2016), muestra un valor de  $k_a$  de 0,53  $h^{-1}$ , bastante menor que el obtenido para cefonicid pero que también indica una rápida absorción, si lo comparamos con otros fármacos.

#### ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y BIODISPONIBILIDAD (F)

El AUC obtenido tras la administración por vía subcutánea de cefonicid ha sido de 13,564 mg·h/L (Tabla 26).

Utilizando esta vía en cabras, la administración de ceftiofur a dosis de 2,2 mg/kg (Fernández-Varón et al., 2016) ha dado como resultado un valor de AUC de 39,88 mg·h/L. Si tenemos en cuenta la dosis de administración en nuestro estudio de 10 mg/kg, el valor de AUC para ceftiofur corregido para la dosis sería de 181,72 mg·h/L, muy superior al alcanzado en nuestro estudio.

Como vimos para la vía intramuscular, el valor del AUC extravascular permite calcular la biodisponibilidad (F) del fármaco, tras la administración subcutánea, mediante la ecuación (9) que relaciona las áreas totales bajo la curva de concentración plasmática, obtenidas tras la administración intravenosa y subcutánea del fármaco, como las dosis de administración son iguales, la ecuación se simplifica y se expresa en porcentaje:

$$(9) \quad F = \frac{AUC_{SC}}{AUC_{IV}}$$

El valor de biodisponibilidad obtenido para cefonicid ha sido de 71,093 % (Tabla 26). Este resultado, a pesar de ser algo menor que el obtenido en cabra para ceftiofur (F=85,15%) (Fernández-Varón et al., 2016) y cefotaxima (F=125%) (Atef et al., 1990b), se encuentra dentro de un límite óptimo para considerar que cefonicid presenta una buena biodisponibilidad tras su administración por vía subcutánea en cabras.

## **5.4 ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE CEFONICID EN FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA CON GEL P407 Y 2-HIDROXIPROPIL- $\beta$ -CICLODEXTRINA EN CABRAS.**

### 5.4.1 MODELO FARMACOCINÉTICO

La evolución de las concentraciones plasmáticas de cefonicid, tras la administración subcutánea en fórmula de liberación sostenida con gel P407 y 2-hidroxi-propil- $\beta$ -ciclodextrina (CD) de una dosis de 20 mg/kg en cabras, se ha ajustado, de la misma manera que para la administración intravenosa, intramuscular y subcutánea, a modelos mono-, bi- y tricompartmentales, tanto con tiempo de latencia, como sin él, con y sin ponderación de los datos experimentales.

Al igual que para el resto de administraciones hemos tenido en cuenta los coeficientes de ajuste lineales ( $R^2$ ) y fundamentalmente los no lineales (AIC), para poder decidir qué modelo resulta más apropiado; siendo el AIC, el parámetro fundamental de decisión.

Al realizar el ajuste definitivo a modelos no lineales, y considerando el más adecuado el que presenta un menor valor de AIC (Yamaoka y cols., 1978) se observa que las concentraciones de cefonicid en todos los animales estudiados presentan un menor valor de AIC cuando se ajustan al modelo monocompartimental, por lo que este modelo resulta ser el más apropiado. Así, el modelo farmacocinético elegido cuando cefonicid se administra por vía subcutánea en formulación sostenida, es el modelo monocompartimental abierto con absorción de primer orden, con periodo de latencia y sin ponderación de los datos.

Los estudios encontrados para la administración de este tipo de formulaciones son muy escasos. Tanto el estudio realizado por Doré et al., 2011 para ceftiofur cristalino (formulación de acción prolongada “*ácido libre microcristalina*” que implica un aumento considerable de los tiempos de liberación de ceftiofur), como el llevado a cabo por (Fernández-Varón et al., 2016) para ceftiofur en formulación con Poloxamer P407 y carboximetilcelulosa sodio (CM) no ajustan las concentraciones a modelos compartimentales, sino que analizan los datos con un ajuste no compartimental.

Para cefonicid no encontramos estudios realizados en medicina veterinaria mientras que los existentes para medicina humana no contemplan esta vía de administración.

El modelo monocompartimental viene expresado por la siguiente ecuación:

$$(10) \quad C = C_a \cdot e^{-k_a \cdot t} + C_z \cdot e^{-\lambda_z \cdot t}$$

Dicha ecuación muestra la evolución de las concentraciones plasmáticas, en la cabra tras la administración subcutánea en fórmula de liberación sostenida con P407 y CD de cefonicid a una dosis única de 20 mg/kg.

La ecuación (11) adquiere valores distintos para cada animal. Los valores medios de los parámetros, así como los estadísticos de desviación se muestran en la Tabla 30. Dichos estadísticos y en particular el coeficiente de variación junto con el test de Kolmogorov-Smirnov (Tabla 30) muestran que los parámetros son homogéneos y se ajustan a una distribución normal.

Por tanto, la ecuación que mejor describe la evolución de las concentraciones plasmáticas de cefonicid en cabras, tras su administración subcutánea, obtenida con los parámetros medios, adopta el siguiente valor:

$$(11) \quad C = -25,971 \cdot e^{-3,356 \cdot t} + 19,416 \cdot e^{-0,57 \cdot t} \quad \text{mg/L}$$

Si estudiamos la gráfica que muestra la representación de la evolución en el tiempo de las concentraciones medias experimentales de cefonicid (Gráfica 11) podemos observar que los niveles del fármaco ascienden rápidamente durante los primeros 60 minutos, donde predomina la fase de absorción para, a partir de ese momento, disminuir de forma progresiva hasta el final del proceso (seis horas post-administración).

#### 5.4.2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

TIEMPOS DE VIDA MEDIA ( $t_{1/2\lambda_z}$ ), TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA (MRT) Y TIEMPO MEDIO DE ABSORCIÓN (MAT)

El tiempo de vida media o  $t_{1/2\lambda_z}$  obtenido para cefonicid tras la administración por vía subcutánea en fórmula de liberación sostenida ha sido de 1,235 horas (Tabla 30), valor muy superior al calculado para el resto de vías siendo casi 6 veces superior al obtenido

para la vía intravenosa (0,213 horas), 3 veces mayor que el obtenido para la vía intramuscular (0,433 horas) y 2 veces superior al obtenido para la vía subcutánea (0,576 horas) lo que indica una mayor permanencia del fármaco en el organismo al ser administrado por esta vía.

Los estudios existentes en cabras para la administración subcutánea de una fórmula de liberación sostenida muestran valores muy superiores como sucede en el estudio de Fernández-Varón et al., (2016) para ceftiofur que muestra un valor de  $t_{1/2\lambda_z}$  de 41,12 horas o el de Doré et al., (2011) para ceftiofur cristalino con un  $t_{1/2\lambda_z}$  de 37,3 horas.

En nuestro estudio, a pesar de que los valores son menores que los alcanzados por otras cefalosporinas, los resultados superan con un margen elevado los obtenidos para las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Con respecto al tiempo medio de residencia del fármaco o MRT, se ha obtenido un valor de 1,984 horas (Tabla 34) para cefonicid por esta vía. En el caso del tiempo medio de absorción o MAT el valor resultante ha sido de 1,716 horas (Tabla 34).

Solo es posible comparar estos valores con los hallados para ceftiofur en cabras para este tipo de administración (Fernández-Varón et al., 2016) que muestran unos valores de MRT y MAT muy superiores de 25,11 y 20,83 horas respectivamente. El valor de MAT en este caso es superior al MRT obtenido para la vía intravenosa, con lo que se presupone un fenómeno de flip-flop debido a las propiedades de la formulación administrada.

En la Tabla 34 se presentan los valores correspondientes al MRT y el tiempo medio de absorción (MAT) para esta vía de administración; en tanto que el MRT intravenoso aparece en la Tabla 10.

Si tenemos en cuenta los resultados obtenidos, podemos apreciar que todos los animales muestran un valor de MAT superior al valor de MRT obtenido para la vía intravenosa. Teniendo en cuenta los valores medios, el MAT subcutáneo en fórmula de liberación sostenida con gel P407 y ciclodextrina (CD), con un valor de 1,716 horas es muy superior al MRT intravenoso (con valor de 0,268 horas). En base a estos resultados, se deduce que se produce un fenómeno flip-flop donde la absorción constituye un factor limitante de la eliminación. Este fenómeno encaja con la finalidad de la formulación de liberación

sostenida, por lo que la absorción, como hemos mencionado, limita y prolonga el resto de procesos farmacocinéticos tras la administración subcutánea.

#### TIEMPO MÁXIMO ( $t_{max}$ ) Y CONCENTRACIÓN MÁXIMA ( $C_{max}$ )

El valor de  $t_{max}$  resultante para cefonicid tras su administración por esta vía ha sido de 0,833 horas (Tabla 34).

El resultado obtenido muestra un valor de  $t_{max}$  3 veces superior al obtenido para la administración por vía intramuscular y 2 veces superior al valor de  $t_{max}$  para la vía subcutánea en formulación convencional. Estos resultados muestran que la absorción tras la administración subcutánea en fórmula de liberación sostenida es más lenta que en el resto de vías de administración señaladas.

El estudio llevado a cabo por Fernández-Varón et al., (2016) para ceftiofur con P407 y carboximetilcelulosa muestra un valor de  $t_{max}$  de 4,66 horas, más elevado que el obtenido para cefonicid.

En relación a la  $C_{max}$  el valor para cefonicid administrado por la presente vía a una dosis de 20 mg/kg es de 17,17 mg/L (Tabla 34). Dicho valor es inferior a los obtenidos por vía intramuscular y subcutánea a dosis de 10 mg/kg de 14,45 y 11,98 mg/L, respectivamente, teniendo en cuenta que la administración de cefonicid junto con P407 y CD se hizo a una dosis dos veces superior.

Debido a que la absorción por esta vía es más lenta, el fármaco va pasando de forma paulatina a la sangre, lo que facilita su eliminación progresiva produciéndose valores de concentración máxima en sangre menores que para el resto de vías.

Los valores de  $C_{max}$  estudiados para otras cefalosporinas como ceftiofur (Fernández-Varón et al., 2016) o ceftiofur cristalino (Doré et al., 2011) a dosis de 6,6 mg/kg muestran resultados de 7,7 mg/L y 1,46 mg/L respectivamente cuyos valores corregidos para la dosis administrada en nuestro estudios serían de 23,3 y 3,79 mg/L respectivamente.

Para el caso de ceftiofur administrado con una formulación de P407 y carboximetilcelulosa vemos que el valor de  $C_{max}$  alcanzado es menor que el obtenido para cefonicid en nuestro caso.

### CONSTANTE DE ABSORCIÓN ( $k_a$ ) Y SEMIVIDA DE ABSORCIÓN ( $t_{1/2ka}$ )

Tras la administración subcutánea de cefonicid en fórmula de liberación sostenida se ha obtenido un valor de la constante aparente de absorción ( $k_a$ ) de  $3,356 \text{ h}^{-1}$  (Tabla 30) y un valor asociado de la semivida de absorción ( $t_{1/2ka}$ ) de 0,276 horas (Tabla 30).

Si valoramos los resultados obtenidos para la vía intramuscular ( $k_a=8,736 \text{ h}^{-1}$ ) y subcutánea ( $k_a=9,341 \text{ h}^{-1}$ ) observamos que los valores de  $k_a$  obtenidos para estas vías son mayores mientras que los obtenidos para  $t_{1/2ka}$  son menores (con un valor de 0,108 horas para la administración intramuscular y 0,107 horas para la subcutánea). Estos datos muestran que la absorción es 2,6 veces más lenta cuando se lleva a cabo la administración subcutánea de la formulación de liberación sostenida que por el resto de vías de administración con la formulación convencional, lo que está asociado a las propiedades de la fórmula para provocar la liberación sostenida del fármaco y por tanto alcanzar de forma más lenta la circulación sistémica.

En el caso del estudio para ceftiofur con P407 y carboximetilcelulosa (Fernández-Varón et al., 2016) el valor de  $k_a$  obtenido es de  $0,03 \text{ h}^{-1}$ , mucho menor que el obtenido en este caso. No encontramos más estudios que nos permitan comparar los resultados alcanzados tras la administración subcutánea de este tipo de fórmula.

### ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y BIODISPONIBILIDAD (F)

El valor de AUC obtenido para la administración por vía subcutánea de la formulación de liberación sostenida a una dosis de 20 mg/kg en cabras ha sido de 39, 328 mg·h/L (Tabla 34).

Si tenemos en cuenta que la dosis de administración por esta vía ha sido el doble que la utilizada para el resto de vías podemos hallar un valor corregido de la misma de 19,664 mg·h/L. Al comparar dicho valor corregido con el obtenido para la vía intravenosa (19,113 mg·h/L), se observa que ambos resultados son muy similares por lo que podemos decir que todo el fármaco tras esta administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida ha sido absorbido.

Comparando el resultado corregido con las vías intramuscular y subcutánea, el AUC es 1,3 y 1,44 veces mayor respectivamente, lo que indica que, a pesar de el mayor tiempo que el fármaco permanece en el depósito administrado en el tejido subcutáneo no se ha perdido dosis de fármaco.

El estudio con ceftiofur llevado a cabo por Fernández-Varón et al., (2016) a una dosis de 6,6 mg/kg muestra un valor de AUC de 117,12 mg·h/L (AUC corregido: 354,90 mg·h/L), bastante superior al obtenido en nuestro estudio al igual que el valor obtenido para ceftiofur cristalino por Doré et al., (2011) a la misma dosis con un AUC de 156,97 mg·h/L (AUC corregido: 475,66 mg·h/L).

El valor del AUC extravascular permite calcular la biodisponibilidad (F) del fármaco, tras la administración subcutánea en fórmula de liberación sostenida, mediante la ecuación (12) que relaciona las áreas totales bajo la curva de concentración plasmática, obtenidas tras la administración intravenosa y subcutánea en fórmula de liberación sostenida y en porcentaje.

$$(12) \quad F = \frac{AUC_{GEL} \cdot Dosis_{GEL}}{AUC_{IV} \cdot Dosis_{IV}}$$

La biodisponibilidad obtenida ha sido de 102,84% (Tabla 34). Si tenemos en cuenta la biodisponibilidad por el resto de vías de administración estudiadas, vemos que la formulación de liberación sostenida no afecta de manera negativa a este parámetro farmacocinético, siendo superior a los valores obtenidos para la vía intramuscular (75,344%) y subcutánea convencional (71,093%). Si tenemos en cuenta este resultado observamos que no se ha perdido prácticamente dosis tras la administración por vía subcutánea de esta formulación lo que implica que la totalidad del fármaco administrado ha pasado a sangre.

Si lo comparamos con el estudio llevado a cabo por Fernández-Varón et al., (2016) para ceftiofur observamos que el valor de F obtenido es menor en este caso (F= 84,43%).

Observamos por tanto una excelente biodisponibilidad de cefonicid por esta vía con dicha formulación de liberación sostenida.

## 5.5 COMPARACIÓN ENTRE ADMINISTRACIONES

El estudio de la disposición en plasma de cefonicid para la totalidad de las vías estudiadas (intravenosa, intramuscular, subcutánea y subcutánea con fórmula de liberación sostenida en gel con polímero P407 y 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina) muestra un mejor ajuste a un modelo monocompartimental sin ponderación en todos los casos. Para la vía intramuscular el ajuste se hace sin tiempo de latencia, mientras que para las dos vías subcutáneas existe un pequeño tiempo de latencia.

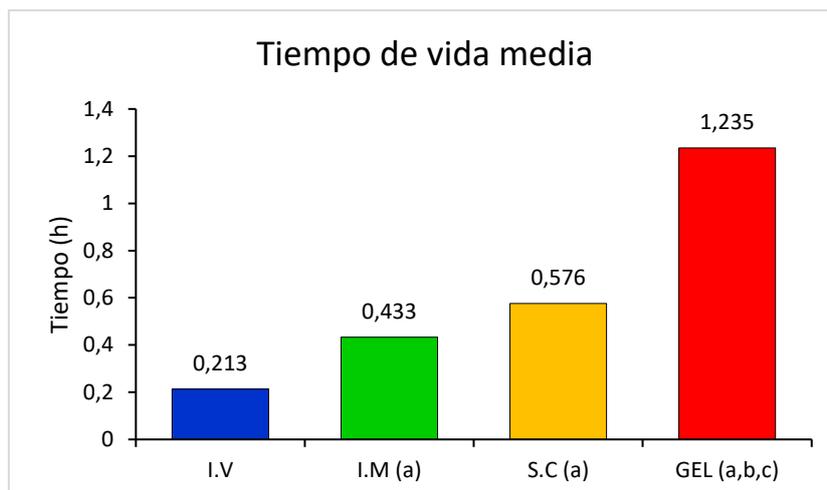
La comparación de las diferentes administraciones pone de manifiesto la existencia de diferencias en cuanto al comportamiento del fármaco. Para poder valorar dichas variaciones es necesario comparar los parámetros farmacocinéticos obtenidos en nuestro estudio para cada vía, entre ellos el tiempo de vida media o  $t_{1/2\lambda_z}$ , el tiempo medio de residencia MRT, la constante de absorción,  $k_a$ , la concentración máxima alcanzada por las vías extravasculares con su tiempo asociado ( $C_{max}$  y  $t_{max}$ ), el tiempo medio de absorción MAT, el área bajo la curva de niveles plasmáticos AUC y la biodisponibilidad F (%).

La comprobación de la existencia de diferencias, consideradas significativas, entre estos parámetros para las diferentes vías estudiadas se ha realizado mediante un estudio comparativo paramétrico (t-Student) y no paramétrico (test de Wilcoxon para muestras pareadas) cuyo resultado se muestra en la Tabla 35 de la página 108.

### TIEMPO DE VIDA MEDIA ( $t_{1/2\lambda_z}$ ) Y TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA (MRT)

Si tenemos en cuenta los valores mostrados en la Tabla 35 podemos observar que existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre los valores de tiempo de vida media ( $t_{1/2\lambda}$ ) para las vías de administración intramuscular y subcutánea con la intravenosa, así como de la vía de administración subcutánea con la formulación P407 + 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y el resto de las vías.

Las diferencias entre las semividas medias de la administración intravenosa y el resto de vías (con especial significado en el caso de la vía de administración subcutánea en formulación de liberación sostenida) (Gráfica 14) puede explicarse, en base a que la fase de absorción de las vías extravasculares influye en la fase de eliminación del fármaco (siendo un factor limitante) provocando una eliminación más lenta del mismo y por tanto alargando su  $t_{1/2\lambda}$ .



**Gráfica 14:** *Tiempos de vida media ( $t_{1/2\lambda z}$ ) obtenidos en la cabra tras la administración de cefonicid vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg de la formulación convencional, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intravenosa (a), intramuscular (b) y subcutánea(c).*

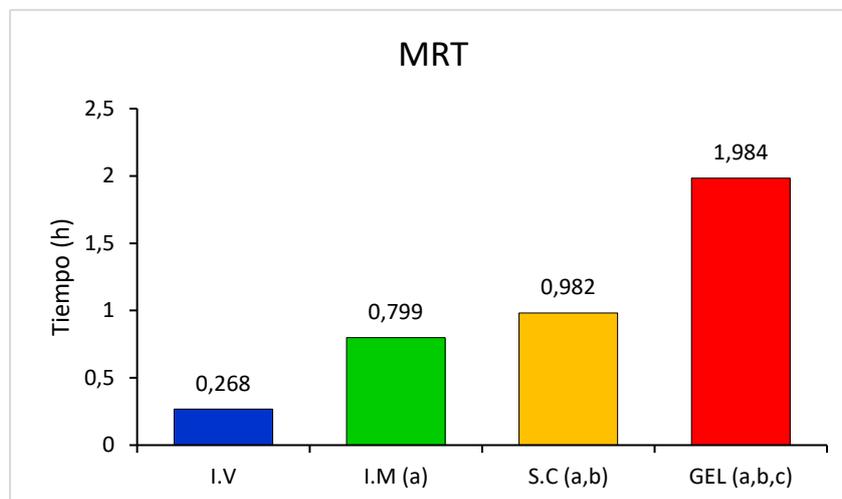
Es evidente que la administración subcutánea con la fórmula de liberación sostenida presenta ventajas respecto al resto de vías al contar con un tiempo de vida media más largo (casi seis veces mayor que la vía intravenosa, tres veces superior a la vía intramuscular y dos veces superior a la subcutánea convencional).

Al contar con un mayor tiempo de vida media, la administración por esta vía va a permitir aumentar los periodos entre administraciones del fármaco, mejorando las condiciones posológicas del mismo.

En cuanto al valor del tiempo medio de residencia o MRT, también observamos diferencias significativas (Tabla 35) entre la vía intravenosa y las extravasculares, así como entre la intramuscular y subcutánea lo que significa que existe diferente permanencia del fármaco en cada una de las vías, siendo mayor en la vía subcutánea convencional si comparamos con la intramuscular e intravenosa.

Como podemos observar en la Gráfica 15, encontramos también diferencias entre la vía de administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida y el resto de vías. El tiempo de permanencia de cefonicid tras su administración por esta vía es mucho mayor que tras la administración intravenosa (7,4 veces mayor), la intramuscular (2,5 veces mayor) y la subcutánea convencional (2 veces mayor) lo que concuerda con el mayor

tiempo de vida media y supone una ventaja de cara a alargar los periodos entre administraciones del fármaco.



**Gráfica 15:** Tiempo medio de residencia (MRT) obtenido en la cabra tras la administración de cefonicid vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg de la formulación convencional, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intravenosa (a), intramuscular (b) y subcutánea(c).

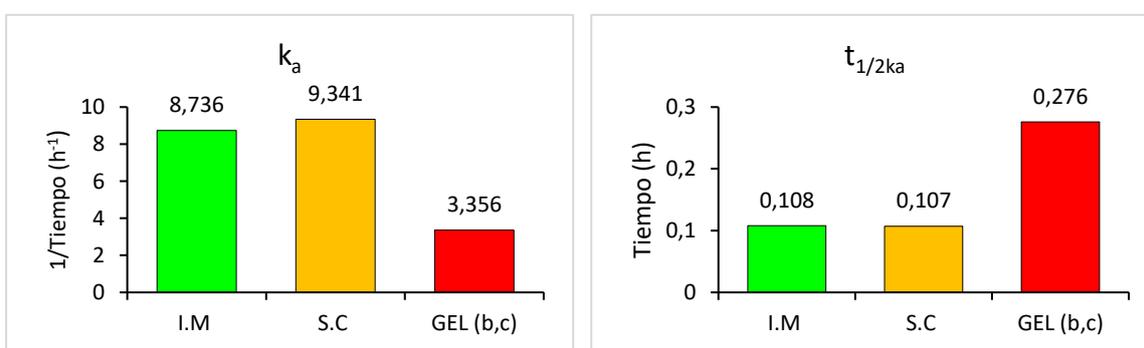
#### CONSTANTE DE ABSORCIÓN ( $k_a$ ) Y SEMIVIDA DE ABSORCIÓN ( $t_{1/2k_a}$ )

Si comparamos los valores obtenidos para  $k_a$  (Tabla 35) en el caso de las vías intramuscular y subcutánea vemos que no existen diferencias significativas entre ambas, sin embargo, si encontramos diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre ambas vías y la vía de administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida, siendo el valor de  $k_a$  para esta vía unas 2,6 veces menor que para las vías intramuscular y subcutánea (Gráfica 16).

Dicho resultado concuerda con el obtenido para la semivida de absorción (Gráfica 17), resultando 2,6 veces mayor en el caso de la vía de administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida que en las otras dos vías mencionadas (los valores de  $t_{1/2k_a}$

presentan diferencias significativas entre la vía subcutánea de liberación sostenida y las vías intramuscular y subcutánea como podemos observar en la Tabla 35).

Vemos, por un lado, que la absorción tras la administración intramuscular y subcutánea es rápida a pesar de tratarse de vías extravasculares y por otro, que con la administración subcutánea con el gel P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina hemos logrado enlentecer la velocidad de absorción, consiguiendo de esta manera que el fármaco se mantenga más tiempo en el organismo, pudiendo realizar pautas de administración más distanciadas temporalmente entre sí.



**Gráficas 16 y 17.-** Constante de absorción ( $k_a$ ) y semivida de absorción ( $t_{1/2ka}$ ) obtenidas en la cabra tras la administración de cefonicid vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg en formulación convencional, y vía subcutánea con polímero P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intramuscular (b) y subcutánea(c).

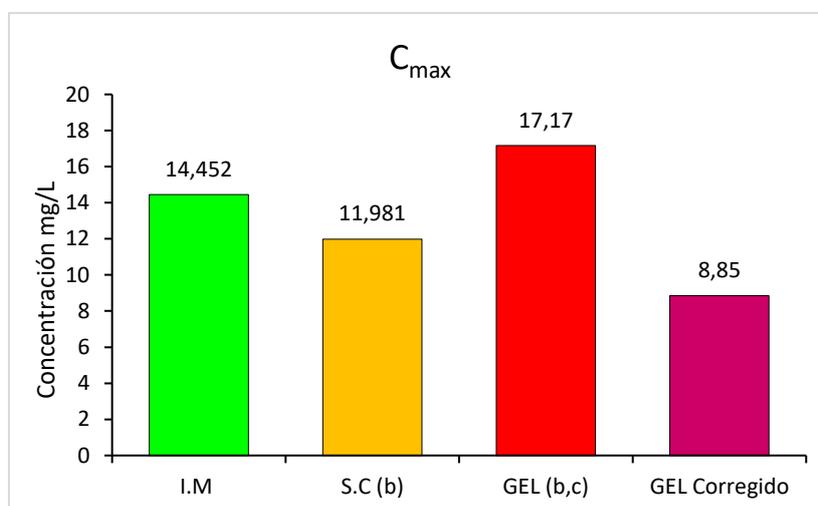
#### TIEMPO MÁXIMO ( $t_{max}$ ) Y CONCENTRACIÓN MÁXIMA ( $C_{max}$ )

Si tenemos en cuenta los resultados obtenidos mostrados en la Tabla 35 vemos que existen diferencias significativas en los valores de  $t_{max}$  y  $C_{max}$  entre las vías de administración extravasculares.

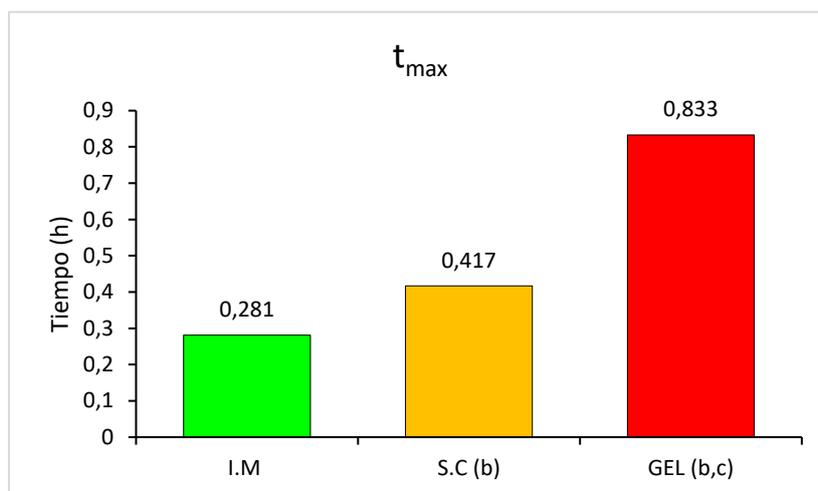
La concentración máxima o  $C_{max}$  alcanza un valor más elevado para la vía intramuscular que para la subcutánea y ambas presentan mayor  $C_{max}$  que el obtenido para la vía de administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida (Gráfica 18). Este resultado puede ser debido a que, en el caso de la fórmula de liberación sostenida la

absorción es más lenta y a la vez se está distribuyendo y eliminando, con lo que queda menos cantidad disponible para alcanzar la concentración máxima en plasma.

Dicho resultado coincide con el obtenido para  $t_{max}$ , en el que encontramos diferencias significativas también entre todas las vías extravasculares como vemos en la Gráfica 19. Como podíamos esperar, la absorción es más rápida en la vía intramuscular, con menor tiempo máximo (y mayor concentración máxima), algo más lenta (pero también rápida) en la vía subcutánea y mucho más lenta tras la administración subcutánea de la fórmula de liberación sostenida lo que coincide también con los resultados obtenidos para  $k_a$ .



**Gráfica 18:** Concentración máxima ( $C_{max}$ ) obtenida en la cabra tras la administración de cefonicid vía intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg en formulación convencional, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg y corregida para una dosis de 10 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intravenosa (a), intramuscular (b) y subcutánea(c).



**Gráfica 19:** Tiempo máximo ( $t_{max}$ ) obtenido en la cabra tras la administración de cefonicid vía intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intramuscular (b) y subcutánea(c).

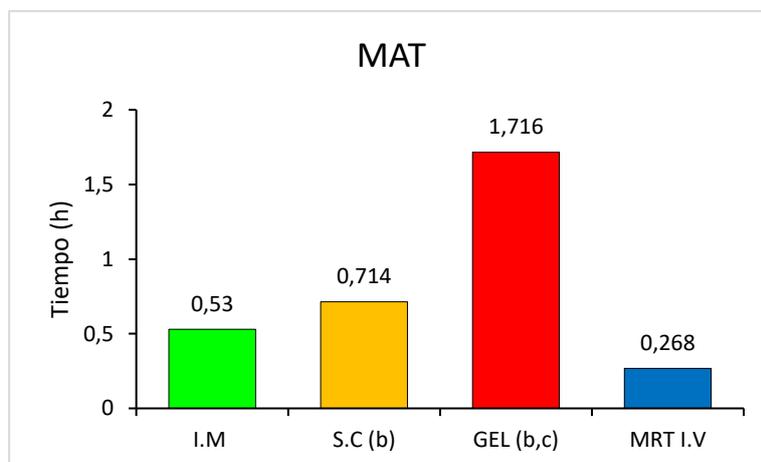
#### TIEMPO MEDIO DE ABSORCIÓN (MAT)

Al valorar los resultados obtenidos reflejados en la Tabla 35, podemos ver que también para el tiempo medio de absorción o MAT, encontramos diferencias significativas en este caso muy evidentes entre la vía de administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida y el resto de vías extravasculares que a su vez presentan diferencias significativas entre sí (Gráfica 20).

El valor de MAT es mucho mayor en el caso de la formulación sostenida como podemos apreciar en la Gráfica 20, lo que coincide con una absorción más lenta como concluimos en base a los resultados para  $k_a$  y  $t_{1/2ka}$ .

Para todas las vías extravasculares encontramos valores de MAT superiores al valor de MRT obtenido para la vía intravenosa. Esta diferencia es aún mayor en el caso de la vía de administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida, lo que implica que se produce un fenómeno de flip-flop que supone que la absorción es un factor limitante de la eliminación. Este hecho indica que la permanencia de cefonicid en el lugar de la administración es mayor que su permanencia una vez absorbido, por lo que la absorción,

como hemos mencionado, es un factor limitante que determina el resto de procesos farmacocinéticos, con especial atención en el caso de la administración subcutánea con formulación de liberación sostenida.



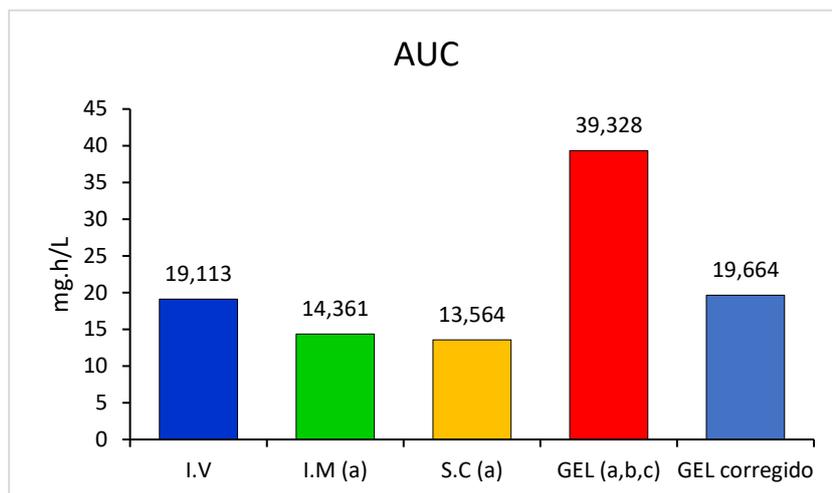
**Gráfica 20:** Tiempo medio de absorción (MAT) obtenido en la cabra tras la administración de cefonicid vía intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Comparación con tiempo medio de residencia (MRT) obtenido por vía intravenosa. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intramuscular (b) y subcutánea (c).

#### ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y BIODISPONIBILIDAD (F).

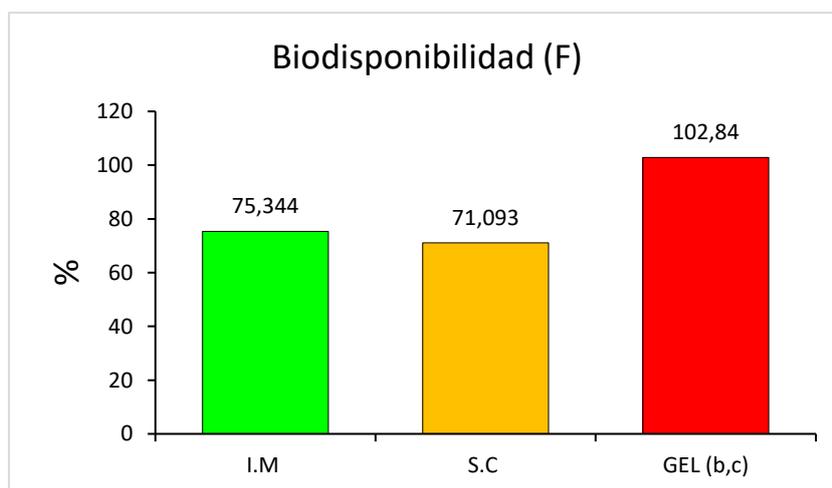
Con respecto a AUC, en base a los resultados obtenidos (Tabla 35) observamos que existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre la administración intravenosa y el resto de vías extravasculares. También encontramos diferencias significativas entre la vía de administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida y el resto de vías extravasculares.

Si tenemos en cuenta que la administración subcutánea con la fórmula de liberación sostenida se realizó a una dosis de 20 mg/kg, el doble que la utilizada para el resto de vías, una vez corregido el valor de AUC, se observa que es similar al AUC intravenoso (Gráfica 21), lo que implica que el fármaco administrado se absorbe en su totalidad.

Este parámetro permite valorar la biodisponibilidad del fármaco (F), mostrando éste una elevada F en todas las vías (Gráfica 22), sin diferencias significativas entre la vías intravenosa, intramuscular y subcutánea, pero sí con diferencias significativas entre la vía subcutánea con fórmula de liberación sostenida y el resto de vías extravasculares.



**Gráfica 21:** Área bajo la curva (AUC) obtenido en la cabra tras la administración de cefonicid vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg.



**Gráfica 22:** Biodisponibilidad (F) obtenida en la cabra tras la administración de cefonicid vía intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg.

## 5.6 INTEGRACIÓN FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA

Cefonicid es un compuesto que se clasifica dentro del grupo de antimicrobianos cuya actividad se considera predominantemente tiempo dependiente, lo que implica que producen la muerte bacteriana en función del tiempo que las concentraciones del antibiótico se encuentra por encima de la CMI (Toutain, del Castillo, & Bousquet-Mélou, 2002).

Lo fundamental en este tipo de antibióticos es mantener las concentraciones superando la CMI durante el mayor tiempo posible y por tanto lograr tiempos sobre la CMI ( $T > CMI$ ) prolongados, lo que también se asocia a mayores índices AUC/CMI (Beltrán, 2004).

Dicho parámetro ( $T > CMI$ ) puede calcularse a partir de una gráfica que represente la farmacocinética del antimicrobiano enfrentando la concentración plasmática al tiempo (Toutain et al., 2002) y puede ser expresado tanto en horas como con el porcentaje del tiempo entre administraciones en los que la concentración plasmática se encuentra por encima de la CMI para un patógeno dado.

Como ya comentamos, la actividad bactericida de estos fármacos será máxima con concentraciones máximas de cuatro veces sobre la CMI, y no aumentará con concentraciones mayores, con lo que la máxima eficacia se asocia a la obtención de tiempos prolongados de concentración del antibiótico cuatro veces sobre la CMI (Beltrán, 2004).

Para las cefalosporinas, resulta adecuado que el tiempo (expresado en porcentaje del intervalo de dosificación) en que las concentraciones antibióticas en suero exceden la CMI para el patógeno infectante ( $T > CMI$ ) sea de al menos un 50% para garantizar el éxito terapéutico, siendo óptimo si alcanza un 80% del intervalo de dosis (Picco et al., 2009). Por otra parte, existirá efecto bacteriostático si alcanza un 30-40% del intervalo de dosis (Craig, 1998).

Debemos tener en cuenta que no es recomendable que el índice  $T > CMI$  sea mayor del 80%, ya que, si se mantiene por encima de la CMI de forma sostenida durante todo el tratamiento, estos fármacos no pueden desarrollar su acción (al ser bactericidas en fase de crecimiento) de forma óptima. Son necesarios periodos sub-CMI con el fin de permitir a los microorganismos reiniciar su fase de crecimiento y por tanto ser susceptibles a la

siguiente dosis administrada y así de manera sucesiva hasta alcanzar una disminución de la población bacteriana (Odenholt, 2001; Picco et al., 2009).

Datos procedentes de estudios realizados tanto en animales como en humanos confirman que el tiempo durante el cual la concentración sérica libre de antibiótico debe estar por encima de la CMI del microorganismo ( $T > CMI$ ) es de un 40-50% para cefalosporinas, lo que sería un buen predictor de su eficacia clínica (Craig, 1998).

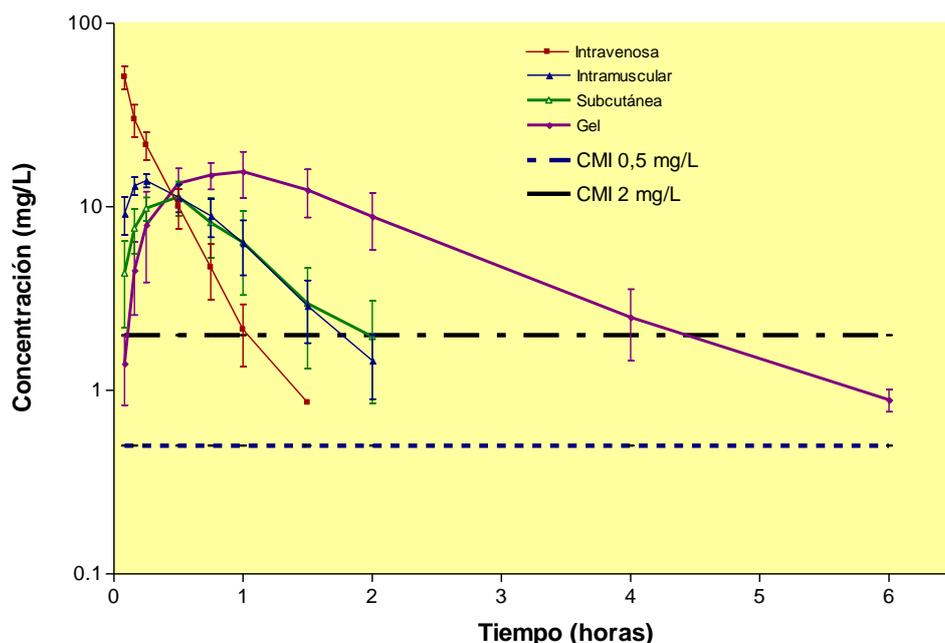
Si tenemos en cuenta la llamada concentración preventiva de mutantes o CPM así como el intervalo entre ésta y la CMI o ventana de selección de mutantes (VSM) en el que, como vimos, pueden aparecer gérmenes resistentes al antimicrobiano utilizado, debemos tener en cuenta que obtener niveles superiores a CPM sería un objetivo durante el tratamiento para evitar la selección de cepas mutantes resistentes (Albelo & Tallet, 2010). Estos conceptos han ido ganando visibilidad en los últimos años con estudios que ponen de manifiesto la importancia de tener en cuenta, además de la CMI, los valores de CPM y VSM en las pautas de dosificación de antibióticos con el fin de disminuir, de la forma más factible, la aparición de mutantes resistentes (Drlica, 2003; Drlica & Zhao, 2007; Zhao & Drlica, 2001).

A la hora de evaluar la eficacia de los antibacterianos es necesario considerar que el medio de cultivo que se emplea para el cálculo de las CMI para la integración farmacocinética/farmacodinámica difiere de los fluidos biológicos en cuanto a concentración de iones (como el calcio y el magnesio, potenciales inactivadores de algunos antimicrobianos), el valor de pH (pues si provoca la ionización de los fármacos puede disminuir su penetración en los tejidos) o la concentración de proteínas (ya que solo el fármaco libre, no unido a proteínas presenta actividad). Por tanto, debemos tener en cuenta que no es posible asumir los valores de las CMI obtenidos como idénticos a los obtenidos en los fluidos biológicos como el plasma y el líquido intersticial (Shojaee Aliabadi & Lees, 2003).

Se ha llevado a cabo una simulación de la eficacia que tendría cefonicid para cepas bacterianas con un valor de CMI de 2 y 0,5 mg/L, valores que podríamos encontrar en cepas aisladas de la especie caprina.

En cabras, para un valor de CMI de 2 mg/L y para la administración intramuscular y subcutánea de una dosis de 10 mg/kg, se podría predecir *a priori* el éxito clínico del tratamiento con un intervalo entre dosis de 4 horas con el fin de lograr un T>CMI del 50%, logrando un valor de concentración máxima mayor de 4 veces la CMI de referencia. Con este valor además conseguiríamos que el índice T>CMI sea menor del 80% con el fin de que el fármaco pueda desarrollar su acción bactericida en fase de crecimiento con periodos sub-CMI antes de la siguiente dosis administrada.

Como podemos observar en la siguiente gráfica (Gráfica 23), para ambas administraciones (intramuscular y subcutánea), las concentraciones plasmáticas de cefonicid se mantuvieron por encima de la CMI durante 2 horas, teniendo en cuenta que la siguiente toma de muestras tuvo lugar a las 4 horas y no se encontraron concentraciones plasmáticas por encima del límite de cuantificación establecido para la técnica empleada.



**Gráfica 23:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) en función del tiempo de cefonicid obtenidas tras la administración intravenosa, intramuscular y subcutánea de una dosis de 10 mg/kg y la administración subcutánea en fórmula de liberación sostenida en gel con Poloxámero y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina a una dosis de 20 mg/kg. Representación de los valores de CMI 0,5 y 2 mg/L.

Si valoramos la administración por vía subcutánea de la formulación de liberación sostenida de gel con polaxámero (P407) y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina a una dosis de 20 mg/kg, para un valor de CMI de 2 mg/L, podemos predecir *a priori* el éxito clínico del tratamiento con cefonicid al establecer un intervalo de dosis de 8 horas para lograr que el índice  $T > CMI$  sea del 50% y por otra parte que no sea mayor del 80 %, lo que, como hemos visto anteriormente, no es recomendable para las cefalosporinas. En este caso también el valor de la  $C_{max}$  es mayor de 4 veces el valor de la CMI elegida.

Para un valor de CMI de 0,5 mg/l, la administración por esta vía a la dosis indicada permitiría establecer un intervalo de dosis cada 12 horas, tomando estos valores como favorables para predecir el éxito clínico del tratamiento. Con esta pauta de administración lograríamos un intervalo  $T > CMI$  del 50% que no supera el 80% con una  $C_{max}$  también más elevada que el valor de 4 veces la CMI seleccionada.

Si valoramos la Gráfica 21, en la que podemos observar las diferentes administraciones, en el caso de la administración subcutánea con la fórmula de liberación sostenida, vemos que la concentración plasmática de cefonicid se mantiene por encima de la CMI de 2 mg/L durante 4 horas tras la administración, mientras que en el caso de la CMI 0,5 mg/L los niveles plasmáticos se mantienen por encima de este valor 6 horas, teniendo en cuenta que la siguiente toma de muestras fue a las 8 horas post-administración y no se encontraron concentraciones plasmáticas por encima del límite de cuantificación establecido.

Podemos observar que con la administración de esta fórmula de liberación sostenida conseguimos aumentar de forma considerable el tiempo entre administraciones pasando, en el caso de un valor de CMI de 2 mg/L de 4 horas en el caso de las administraciones intramuscular y subcutánea a 8 horas en el caso de la administración subcutánea con dicha formulación. La comparativa de las diferentes administraciones y las CMIs seleccionadas puede apreciarse en la Gráfica 23.

Podemos concluir, por tanto, que se logra el objetivo de dicha formulación, permitiendo una pauta posológica con mayor intervalo entre dosis y por tanto más asequible y cómoda.

A pesar de la mejora de posología lograda con la formulación sostenida y si tenemos en cuenta el valor de semivida de cefonicid, y las pautas posológicas estimadas, deberíamos valorar la administración del fármaco en infusión continua o prolongada. Diversos

estudios muestran que, en el caso de los antibióticos betalactámicos, la administración en infusión continua o infusión prolongada tras una dosis de carga permite optimizar estos parámetros PK-PD, y conseguir concentraciones superiores a la CMI durante mayor tiempo en comparación con la administración tradicional en bolo (Cristina Suárez & Gudiol, 2009).

## **6.- CONCLUSIONES**

1.- El comportamiento del cefonicid tras su administración intravenosa, intramuscular y subcutánea en cabra, a una dosis única de 10 mg/kg, se ajusta a un modelo monocompartimental. De igual forma, tras la administración subcutánea usando una formulación de liberación sostenida a una dosis única de 20 mg/kg, el ajuste fue también mejor a un modelo monocompartimental. Las ecuaciones representativas de los procesos son las siguientes (expresadas en mg/L):

Administración intravenosa:

$$C = 54.055 \cdot e^{-3.286t} \text{ mg/L}$$

Administración intramuscular:

$$C = - 31.511 \cdot e^{-8.736t} + 22.867 \cdot e^{-1.619t} \text{ mg/L}$$

Administración subcutánea convencional:

$$C = - 20,090 \cdot e^{-9.341t} + 15.702 \cdot e^{-1.282t} \text{ mg/L}$$

Administración subcutánea en formulación de liberación sostenida:

$$C = - 25,971 \cdot e^{-3.356t} + 19.416 \cdot e^{-0.570t} \text{ mg/L}$$

2.- Los tiempos de vida media ( $t_{1/2\lambda_z}$ ) obtenidos para este antibiótico difieren significativamente ( $p < 0,05$ ) entre la administración intravenosa ( $t_{1/2\lambda_z-IV} = 0.213 \pm 0.027$  h) y las administraciones extravasculares ( $t_{1/2\lambda_z-IM} = 0.433 \pm 0.050$  h;  $t_{1/2\lambda_z-SC} = 0.576 \pm 0.149$  h;  $t_{1/2\lambda_z-GEL} = 1.235 \pm 0.167$  h). No existen diferencias significativas entre la administración intramuscular y subcutánea de la formulación convencional, pero sí entre las diferentes formulaciones administradas por vía subcutánea, alcanzando un valor dos veces superior en el caso de la formulación de liberación sostenida. Resultados similares aparecen con el tiempo medio de residencia (MRT), que adquiere, respectivamente, los siguientes valores: IV:  $0.268 \pm 0.051$  h, IM:  $0.799 \pm 0.117$  h, SC:  $0.982 \pm 0.228$  h y GEL:  $1.984 \pm 0.175$  h. En este caso si existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre la administración intramuscular y subcutánea de la formulación convencional. Por ello, la administración subcutánea con gel P407 y ciclodextrina resulta la más ventajosa ya que permite obtener concentraciones plasmáticas de cefonicid más duraderas.

3.- La depuración plasmática de cefonicid en cabra medida por el aclaramiento corporal (Cl) adquiere un valor de  $0,531 \pm 0,073$  L/kg·h, tras su administración intravenosa, valor más elevado que el obtenido con otras cefalosporinas en cabras en periodo de lactación. No obstante, dicho valor es consecuente con la naturaleza hidrosoluble del fármaco y con su rápida eliminación desde el organismo, lo que se traduce en una corta vida media y valores bajos de tiempo medio de residencia.

4.- Los valores del volumen de distribución aparente en función del área bajo la curva ( $V_z = 0.174 \pm 0,030$  L/kg) y en estado estacionario ( $V_{ss} = 0.141 \pm 0,028$  L/kg) de cefonicid tras la administración por vía intravenosa, indican que existe una moderada distribución del fármaco en la especie caprina.

5.- Los valores de MAT obtenidos tras las administraciones extravasculares en este estudio ( $MAT_{IM} = 0.530 \pm 0.094$  h,  $MAT_{SC} = 0.714 \pm 0.183$  h y  $MAT_{GEL} = 1.716 \pm 0.202$  h) fueron superiores al  $MRT_{IV}$  ( $0.268 \pm 0.051$  h), por lo que se concluye que, según el análisis no compartimental, se produce un fenómeno flip-flop, donde el proceso de absorción de cefonicid tras las diferentes administraciones extravasculares condiciona su eliminación. No obstante, este proceso es poco relevante, desde el punto de vista clínico, debido a las reducidas vidas medias del cefonicid en cabras en periodo de lactación.

6.- La concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) obtenida por vía subcutánea con la formulación de liberación sostenida ( $17.170 \pm 2.448$  mg/L) es significativamente superior ( $p < 0,05$ ) a las concentraciones máximas obtenidas con la formulación convencional (IM:  $14.464 \pm 0.823$  mg/L, SC:  $11.981 \pm 1.924$  mg/L), teniendo en cuenta que la dosis administrada fue dos veces superior. También existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre las administraciones extravasculares en formulación convencional, alcanzándose valores superiores en el caso de la vía intramuscular. Igualmente, para el tiempo en que se alcanza dicha concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) existen diferencias significativas entre las tres vías extravasculares, sugiriendo que el proceso de absorción se enlentece sustancialmente, en el caso de la vía subcutánea, y más aún cuando se emplea una formulación de liberación sostenida. Por tanto, con la formulación en gel de Poloxámero P407 y 2-β-hidroxiopropil-

ciclodextrina se obtiene un mayor pico plasmático, debido a la dosis, que se evidencia más tarde en el tiempo.

**7.-** Las biodisponibilidades (F) del cefonicid tras las administraciones extravasculares en formulación convencional (intramuscular y subcutánea) en la cabra son elevadas ( $75.344 \pm 11.277$  % y  $71.093 \pm 19.136$  %, respectivamente), sin existir diferencias significativas entre ambas vías. Sin embargo, la biodisponibilidad tras la administración de la formulación de gel P407 más ciclodextrina ( $102.84 \pm 15.157$  %), resulta significativamente superior ( $p < 0,05$ ) que las obtenidas con la formulación convencional. Por tanto, la formulación de liberación sostenida no afecta de manera negativa a este parámetro farmacocinético, asegurando una completa absorción del antimicrobiano.

**8.-** Cefonicid presentó una escasa eliminación en leche tras las diferentes vías de administración, no pudiendo cuantificarse concentraciones a ningún tiempo de la toma de muestras, estando siempre por debajo del límite de cuantificación. Por tanto, el uso de este antibiótico es seguro en cabras en periodo de lactación, ya que no generará residuos en leche ni supone la aplicación de tiempos de supresión y retirada de la leche durante su utilización.

**9.-** A la vista de los resultados farmacocinéticos obtenidos, si se realiza una simulación con cepas bacterianas con un valor de CMI elevado de 2 mg/L, podemos concluir que la administración intramuscular y subcutánea de una dosis de 10 mg/kg, podría predecir *a priori* el éxito clínico del tratamiento con un intervalo entre dosis de 4 horas con el fin de lograr un  $T > CMI$  del 50%. Este tiempo se vería aumentado en el caso de la administración por vía subcutánea de la formulación de liberación sostenida en gel de polaxámero (P407) y ciclodextrina a una dosis de 20 mg/kg, con un intervalo de dosificación de 8 horas. En todos los casos, se logra un valor de concentración máxima mayor de 4 veces la CMI de referencia. Además, el índice  $T > CMI$  es menor del 80% con el fin de que el fármaco pueda desarrollar su acción bactericida en fase de crecimiento con periodos sub-CMI antes de la siguiente dosis administrada.

## **7.- RESUMEN**

En el presente estudio se ha llevado a cabo el análisis de las características farmacocinéticas de cefonicid en la especie caprina tras su administración por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea a una dosis de 10 mg/kg y tras la administración de una dosis de 20 mg/kg por vía subcutánea de una formulación de liberación sostenida en gel de Poloxámero (P407) y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina. La finalidad de esta investigación fue establecer el comportamiento del fármaco en esta especie, así como su potencial excreción en leche.

La determinación analítica de las concentraciones de cefonicid en plasma se llevó a cabo mediante HPLC con detección ultravioleta. Los datos obtenidos de niveles de concentración plasmática a lo largo del tiempo ajustaron a modelos farmacocinéticos compartimentales y no compartimentales, utilizando diferentes programas como MULTIFIT y WinNonlin Professional, respectivamente.

Los datos observados para las concentraciones plasmáticas en relación al tiempo de cefonicid tras las diferentes administraciones (intravenosa, intramuscular, subcutánea y subcutánea con fórmula de liberación sostenida) presentan un mejor ajuste al modelo monocompartimental abierto.

Tras la administración intravenosa, el valor de vida media obtenida ( $t_{1/2z}$ ) fue de  $0,213 \pm 0,027$  horas con un tiempo medio de residencia (MRT) de  $0,268 \pm 0,051$  horas. El volumen aparente de distribución para cefonicid calculado en función del área bajo la curva ( $V_z$ ) fue de  $0,174 \pm 0,03$  L/kg mientras que en el estado estacionario ( $V_{ss}$ ) fue de  $0,141 \pm 0,023$  L/kg. Estos datos muestran una distribución moderada del fármaco hacia órganos y tejidos. Cefonicid presentó un valor de aclaramiento plasmático de  $0,531 \pm 0,073$  L/kg·h, lo que implica una eliminación rápida del organismo.

Las formulaciones extravasculares por vía intramuscular y subcutánea registraron valores de vida media de  $0,433 \pm 0,05$  horas y  $0,576 \pm 0,149$  horas respectivamente. Sus valores de MRT fueron de  $0,799 \pm 0,117$  horas para la vía intramuscular y  $0,982 \pm 0,228$  horas para la subcutánea. Para la formulación de liberación subcutánea en gel de Poloxámero y ciclodextrina administrada por vía subcutánea se obtuvo un valor de vida media de  $1,235 \pm 0,167$  horas con un MRT de  $1,984 \pm 0,175$  horas. Los datos obtenidos mostraron una mayor permanencia de cefonicid en el organismo tras su administración en formulación

de liberación sostenida, así como una absorción más lenta que para el resto de vías extravasculares.

La biodisponibilidad de cefonicid es elevada tras la administración intramuscular ( $F = 75,344 \pm 11,277 \%$ ) y subcutánea ( $F = 71,093 \pm 19,136 \%$ ), siendo mejor en el caso de la administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida para la que el valor de biodisponibilidad obtenido es de  $102,84 \pm 15,157 \%$ .

En el caso de la leche, no se detectaron concentraciones de cefonicid por encima del límite de cuantificación obtenido para la técnica, en ninguna de las muestras tomadas tras las diferentes vías de administración estudiadas, lo que demuestra su escasa eliminación en este fluido, y la posibilidad de utilizarlo en cabras que estén en periodo de lactación, ya que no se generarán residuos.

Se ha establecido una pauta posológica para cefonicid en base a la integración farmacocinética/farmacodinámica, tomando como referencia el parámetro  $T > CMI$  y una CMI de 2 mg/L. Para las vías de administración intramuscular y subcutánea se aseguraría el éxito del tratamiento para un intervalo de administración cada 4 horas mientras que, en el caso de la vía de administración subcutánea con fórmula de liberación sostenida, el intervalo entre dosis se duplica hasta las 8 horas, resultando una pauta preferible por la disminución de manejo que supone.

## **8.- SUMMARY**

The pharmacokinetics of cefonicid were studied in goats after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to healthy animals at a dose of 10 mg/kg and after subcutaneous administration of a long-acting gel formulation with poloxamer P407 and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin at 20 mg/kg bodyweight. The purpose of this investigation was to characterize the pharmacokinetic profile of this antibiotic in these species, as well as its potential penetration in milk.

The cefonicid plasma concentrations were determined by an HPLC method with ultraviolet detection. Plasma concentration-time data after each type of administration were fitted to compartmental and non-compartmental models using different software such as MULTIFIT and WinNonlin Professional, respectively. All administrations could best be described by one compartmental open model.

After intravenous administration, terminal half-life ( $t_{1/2\lambda_z}$ ) and mean residence time (MRT) were  $0,213 \pm 0,027$  h and  $0,268 \pm 0,051$  h, respectively. The volumen of distribution calculated by the area method ( $V_z$ ) was  $0,174 \pm 0,03$  L/kg and that at steady-state ( $V_{ss}$ ) was  $0,141 \pm 0,023$  L/kg indicating a moderate body distribution. Total body clearance (Cl) was  $0,531 \pm 0,073$  L/kg·h suggesting a rapid elimination of cefonicid from plasma.

After intramuscular and subcutaneous administrations, terminal half-lives of  $0.433 \pm 0.05$  h and  $0.576 \pm 0.149$  h, and MRT values of  $0.799 \pm 0.177$  h and  $0.982 \pm 0.288$  h were obtained, respectively. After subcutaneous administration of the long-acting gel formulation  $t_{1/2\lambda_z}$  was  $1,235 \pm 0,167$  h and MRT  $1,984 \pm 0,175$  h.

The data showed a greater permanence of cefonicid in the body after subcutaneous administration of the long-lasting formulation, as well as a slower absorption rate than by the other routes.

Mean cefonicid bioavailability gave values of  $F = 75,34 \pm 11,28$  % and  $F = 71,09 \pm 19,14$  % after intramuscular and subcutaneous administrations, respectively. After subcutaneous administration of the long-lasting formulation, the bioavailability was  $102,84 \pm 15,157$  which implies a better absorption than by the other extravascular routes.

Concerning to the study of milk, no concentrations of cefonicid above the quantification limit of the technique were obtained in any sample, which demonstrates its poor disposition in this fluid and its potential use in lactating goats since no residues will be generated.

A dosage regimen for cefonicid has been established based on the pharmacokinetic/pharmacodynamic integration considering  $T > MIC$  and with a fixed value of MIC of 2 mg/L.

For intramuscular and subcutaneous administration routes, can be established a dosage interval every 4 hours while, for the subcutaneous route with long-lasting formulation, the dose interval can be increased two times until 8 hours.

## **9.- BIBLIOGRAFÍA**

- Abo El-Sooud, K., El-Banna, H. A., Hanafy, M. S. M., & Goudah, A. (2000). Pharmacokinetics and intramuscular bioavailability of cefuroxime sodium in goats. *Research in Veterinary Science*, 69(3), 219–224. <https://doi.org/10.1053/rvsc.2000.0412>
- AEMPS. (2015). *Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antimicrobianos (pram). Plan Nacional Resistencia Antibióticos.*
- AEMPS. (2018). CIMAVet. Centro de información de medicamentos para veterinaria. Retrieved May 17, 2019, from <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/home.html>
- Albelo, A. L. N., & Tallet, A. V. (2010). Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos. *Revista Cubana de Farmacia*, 44(4), 533–546.
- Aldridge, K. E. (2002). Comparison of the post-antibiotic effect (PAE) induced by ceftizoxime, ceftriaxone, cefoxitin, ampicillin–sulbactam, and ticarcillin–clavulanate against selected isolates of *Bacteroides fragilis* and *B. thetaiotaomicron*. *Anaerobe*, 8(6), 295–299. [https://doi.org/10.1016/S1075-9964\(03\)00024-6](https://doi.org/10.1016/S1075-9964(03)00024-6)
- Alexander, F., Dubb, J., Pitkin, D., Familiar, R., Actor, P., Stote, R., & Ehrlich, S. (2010). Kinetics and renal handling of cefonicid. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(5), 587–593. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.208>
- Alós, J.-I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(10), 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
- Ambros, L., Kreil, V., Tarragona, L., Monfrinotti, A., Hallu, R., & Rebuelto, M. (2011). Comparative pharmacokinetics of intravenous cephalexin in pregnant, lactating, and nonpregnant, nonlactating goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34(4), 397–402. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01232.x>
- Atef, M., Ramadan, A., Afifi, N. A., & Youssef, S. A. (1990a). Pharmacokinetic profile of cefotaxime in goats. *Research in Veterinary Science*, 49(1), 34–38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2382053>

- Atef, M., Ramadan, A., Afifi, N. A., & Youssef, S. A. (1990b). Pharmacokinetic profile of cefotaxime in goats. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 97(8), 324–327. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2209455>
- Attia, T., El-Hanbally, S., El-Hewaity, M., El-Komy, A., & El Latif, A. A. (2015). Comparative pharmacokinetics of cefoperazone following intravenous and intramuscular administration in goats. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 3(1–2), 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2015.08.002>
- Azanza, J. R., Cuenca, R., Rubio, A., & Honorato, J. M. (2016). Cefonicid. *Revista de Medicina de La Universidad de Navarra*, 30(2), 122–123. Retrieved from <https://www.unav.edu/publicaciones/revistas//index.php/revista-de-medicina/article/view/6369/5565>
- Baldo, B. A. (1999). Penicillins and cephalosporins as allergens--structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 29(6), 744–749. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10336588>
- Baquero, F., & Negri, M. C. (1997). Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 9 Suppl 3, 29–37. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9248978>
- Bari, H. (2010). A prolonged release Parenteral drug delivery system - An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3(1), 1–11.
- Barriere, S. L., Hatheway, G. J., Gambertoglio, J. G., Lin, E. T., & Conte, J. E. (1982). Pharmacokinetics of cefonicid, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 21(6), 935–938. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7114840>
- Barza, M. (1978). The Nephrotoxicity of Cephalosporins: An Overview. *Journal of Infectious Diseases*, 137(Supplement), S60–S73. <https://doi.org/10.1093/infdis/137.Supplement.S60>
- Beltrán, C. (2004). Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. *Rev Chil Infect*, 21(1), 39–44. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182004021100008>

- Blair, A. D., Maxwell, B. M., Forland, S. C., Jacob, L., & Cutler, R. E. (1984). Cefonicid kinetics in subjects with normal and impaired renal function. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 35(6), 798–803. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6734031>
- Bonacucina, G., Spina, M., Misici-Falzi, M., Cespi, M., Pucciarelli, S., Angeletti, M., & Palmieri, G. F. (2007). Effect of hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrin on the self-assembling and thermogelation properties of Poloxamer 407. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(2), 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2007.06.004>
- Bonfiglio, G., & Marchetti, F. (2000). In vitro Activity of Ceftazidime, Cefepime and Imipenem on 1,005 Pseudomonas aeruginosa clinical Isolates either susceptible or resistant to Beta-Lactams. *Chemotherapy*, 46(4), 229–234. <https://doi.org/10.1159/000007294>
- Botana López, L. M., & Alberola, J. (2015). *Farmacología veterinaria : fundamentos y aplicaciones terapéuticas*. Editorial Médica Panamericana. Retrieved from <https://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/5650/Farmacologia-Veterinaria.html>
- Brumfitt, W., James, I., Hamilton-Miller, J. M., Grady, D., & Price, C. (1988). Bioavailability in human volunteers of three intramuscular formulations of cefonicid: a long-acting cephalosporin. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 9(3), 251–257. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3395666>
- Bryskier, A., Procyk, T., & Labro, M. T. (1990). Cefodizime, a new 2-aminothiazolyl cephalosporin: physicochemical properties, toxicology and structure-activity relationships. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 26 Suppl C, 1–8. [https://doi.org/10.1093/jac/26.suppl\\_c.1](https://doi.org/10.1093/jac/26.suppl_c.1)
- Caprile, K. A. (1988). The cephalosporin antimicrobial agents: a comprehensive review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 11(1), 1–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3288766>
- Carneiro, S., Costa Duarte, F., Heimfarth, L., Siqueira Quintans, J., Quintans-Júnior, L., Veiga Júnior, V., ... Neves de Lima, Á. A. (2019). Cyclodextrin–Drug Inclusion Complexes: In Vivo and In Vitro Approaches. *International Journal of Molecular*

- Sciences*, 20(3), 642. <https://doi.org/10.3390/ijms20030642>
- Cazzola, M., Polverino, M., Guidetti, E., Santangelo, G., Paizis, G., Monaco, G., ... Girbino, G. (1990). Penetration of Cefonicid into Human Lung Tissue and Lymph Nodes. *Chemotherapy*, 36(5), 325–331. <https://doi.org/10.1159/000238784>
- Cooper, R. D. G. (1992). The carbacephems: A new beta-lactam antibiotic class. *The American Journal of Medicine*, 92(6), S2–S6. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90600-G](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90600-G)
- Courtin, F., Craigmill, A. L., Wetzlich, S. E., Gustafson, C. R., & Arndt, T. S. (1997). Pharmacokinetics of ceftiofur and metabolites after single intravenous and intramuscular administration and multiple intramuscular administrations of ceftiofur sodium to dairy goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20(5), 368–373. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9350257>
- Craig, W. A. (1998). Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clinical Infectious Diseases*, 26(1), 1–10. <https://doi.org/10.1086/516284>
- Crini, G. (2014). Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 114(21), 10940–10975. <https://doi.org/10.1021/cr500081p>
- Cué Brugueras, M., & Morejón García, M. (1998). Antibacterianos de acción sistémica. Parte I. Antibióticos betalactámicos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 14(4), 347–361. Retrieved from [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21251998000400008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251998000400008)
- Daly, R. C., Fitzgerald, R. H., & Washington, J. A. (1982). Penetration of cefazolin into normal and osteomyelitic canine cortical bone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 22(3), 461–469. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7137985>
- Dash, C. H. (1975). Penicillin allergy and the cephalosporins. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1(3 Suppl), 107–118. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1201975>
- Dávalos Moscol, M. (1998). Cefalosporinas. Retrieved November 26, 2018, from <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v11n1/cefalosporinas.htm>

- Davis, M. E., & Brewster, M. E. (2004). Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(12), 1023–1035. <https://doi.org/10.1038/nrd1576>
- Delfín, M., & Almanza, Á. (2017). Identification of extended spectrum beta-lactamases in enterobacterias. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 2010(4), 516–524. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/516>
- Delgado Cirilo, A., Minguillón Llombart, C., & Joglar Tamargo, J. (2000). *Introducción a la química terapéutica*. Ediciones Díaz de Santos.
- Doménech, J., Martínez, J., & Plá, J. (1977). *Biofarmacia y Farmacocinética*. (Ed. Síntesis S.A. Madrid, Ed.). Madrid.
- Doré, E., Angelos, J. A., Rowe, J. D., Carlson, J. L., Weizlich, S. E., Kieu, H. T., & Tell, L. A. (2011). Pharmacokinetics of ceftiofur crystalline free acid after single subcutaneous administration in lactating and nonlactating domestic goats (*Capra aegagrus hircus*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34(1), 25–30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01187.x>
- Drlica, K. (2003). The mutant selection window and antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(1), 11–17. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg269>
- Drlica, K., & Zhao, X. (2007). Mutant Selection Window Hypothesis Updated. *Clinical Infectious Diseases*, 44(5), 681–688. <https://doi.org/10.1086/511642>
- Dumka, V. K., Dinakaran, V., Ranjan, B., & Rampal, S. (2013). Comparative pharmacokinetics of cefquinome following intravenous and intramuscular administration in goats. *Small Ruminant Research*, 113(1), 273–277. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.02.010>
- Dumortier, G., Grossiord, J. L., Agnely, F., & Chaumeil, J. C. (2006). A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics. *Pharmaceutical Research*, 23(12), 2709–2728. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9104-4>
- Duplessis, C., & Crum-Cianflone, N. F. (2011). Ceftaroline: A New Cephalosporin with Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Clinical Medicine Reviews in Therapeutics*, 3. <https://doi.org/10.4137/CMRT.S1637>

- El-Hewaity, M., Abd El Latif, A., Soliman, A., & Aboubakr, M. (2014). Comparative Pharmacokinetics of Cefquinome (Cobactan 2.5%) following Repeated Intramuscular Administrations in Sheep and Goats. *Journal of Veterinary Medicine*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/949642>
- El-Rabbat, N. A., Abdel-Wadood, H. M., Sayed, M., & Mousa, H. S. (2010). High-performance liquid chromatographic determination and pharmacokinetic study of cefepime in goat plasma and milk after pre-column derivatization with Hg(I). *Journal of Separation Science*, 33(17–18), 2599–2609. <https://doi.org/10.1002/jssc.201000294>
- EL-Sayed, A., Mossad, G., EL-Din., & Abdel-Hakim, E. (2015). Pharmacokinetics of Ceftriaxone In Normal and Salmonella typhymurium Infected Goats. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 1–6.
- el-Sayed, M. G., Atef, M., & el-Komy, A. A. (1994). Disposition kinetics of cephradine in normal and Escherichia coli infected goats. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 101(2), 56–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8149902>
- El-Sooud, K. A. B. ., El-Banna, H. ., Hanafy, M. S. ., & Goudah, A. (2000). Pharmacokinetics and intramuscular bioavailability of cefuroxime sodium in goats. *Research in Veterinary Science*, 69(3), 219–224. <https://doi.org/10.1053/rvsc.2000.0412>
- Erskine R.J, Wilson R.C, Tyler J.W, McClure K.A, Nelson R.S, S. H. J. (1995). Ceftiofur distribution in serum and milk from clinically normal cows and cows with experimental Escherichia coli-induced mastitis. - PubMed - NCBI. *Am J Vet Res.* , 56, 481–485. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7785826>
- Fakhari, A., Corcoran, M., & Schwarz, A. (2017). Thermogelling properties of purified poloxamer 407. *Heliyon*, 3(8), e00390. [//doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00390](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00390)
- Fernández-Varón, E., Cárceles-García, C., Serrano-Rodríguez, J. M., & Cárceles-Rodríguez, C. M. (2016). Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and PK-PD integration of ceftiofur after a single intravenous, subcutaneous and subcutaneous-LA administration in lactating goats. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0863-9>

- Fleming, A. (1929). On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *British Journal of Experimental Pathology*, 10(3), 226. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/>
- Folch-Cano, C., Yazdani-Pedram, M., & Olea-Azar, C. (2014). Inclusion and Functionalization of Polymers with Cyclodextrins: Current Applications and Future Prospects. *Molecules*, 19(9), 14066–14079. <https://doi.org/10.3390/molecules190914066>
- Fourtillan, J. B., Leroy, A., Humbert, G., Reumont, G., Lefebvre, M. A., Fillastre, J. P., & Ramis, N. (2010). Cross-over study of the pharmacokinetics of cefonicid administered intravenously or intramuscularly to healthy adult humans. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 10(3), 225–230. <https://doi.org/10.1007/bf03189746>
- Fourtillan, J. B., Leroy, A., Lefebvre, M. A., Humbert, G., Fillastre, J. P., Reumont, G., & Ramis, N. (1985). Cross-over study of the pharmacokinetics of cefonicid administered intravenously or intramuscularly to healthy adult humans. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 10(3), 225–230. <https://doi.org/10.1007/BF03189746>
- Fried, J. S., & Hinthorn, D. R. (1985). The cephalosporins. *Disease-a-Month*, 31(7), 7–60. [https://doi.org/10.1016/0011-5029\(85\)90022-7](https://doi.org/10.1016/0011-5029(85)90022-7)
- Furlanut, M., D'Elia, R., Riva, E., & Pasinelli, F. (1989). Pharmacokinetics of cefonicid in children. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 36(1), 79–82. <https://doi.org/10.1007/BF00561029>
- Furlanut, M., Elia, R. D., Riva, E., & Pasinelli, F. (1989). Pharmacokinetics of Cefonicid in Children, 79–82.
- Garber, T., Goldenberg, J., Libai, B., & Muller, E. (2004). Cefonicid. A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Marketing Science*, 23(3), 419–428.
- García Sánchez, E., Fresnadillo Martínez, M. J., & Trujillar, I. (n.d.). *Antimicrobianos en Medicina*. (E. R. L. JE García Sánchez, Ed.) (1ª). Barcelona: Prous Science.

- Gardner, S. Y., & Aucoin, D. P. (1994). Pharmacokinetics of ceftriaxone in mares. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 17(2), 155–156. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1994.tb00226.x>
- Gatica Eguiguren, M. de los A., & Rojas, H. (2018). Gestión sanitaria y resistencia a los antimicrobianos en animales de producción. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(1), 118. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3571>
- Giguère, S. (Steeve), Prescott, J. F. (John F., & Dowling, P. M. (n.d.). *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*.
- Goodman, L. S. (Louis S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollmann, B. C. (2011). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. (12th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Goodman, L. S. (Louis S., & Gilman, A. (2012). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. (L. L. Brunton, B. Chabner, & B. C. Knollmann, Eds.) (12th ed.). México.
- Greene, D. S., Flanagan, D. R., Quintiliani, R., & Nightingale, C. H. (1976). Pharmacokinetics of Cephalexin: An Evaluation Of One- and Two-Compartment Model Pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 16(5–6), 257–264. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1976.tb02402.x>
- Ismail, M. M. (2005). Pharmacokinetics, Urinary and Mammary Excretion of Ceftriaxone in Lactating Goats. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 52(7), 354–358. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2005.00744.x>
- Jackson, G. G., Lolans, V. T., & Gallegos, B. G. (1973). Comparative Activity of Bacterial  $\beta$ -Lactamases on Penicillins and Cephalosporins. *The Journal of Infectious Diseases*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.2307/30106060>
- Jeong, B., Kim, S. W., & Bae, Y. H. (2002). Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 37–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755705>

- Johnston, T. P., Punjabi, M. A., & Froelich, C. J. (1992). Sustained delivery of interleukin-2 from a poloxamer 407 gel matrix following intraperitoneal injection in mice. *Pharmaceutical Research*, 9(3), 425–434. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614979>
- Jones, R. N., & Packer, R. R. (1984). Cefotaxime, cephalothin, and cephapirin: Antimicrobial activity and synergy studies of cephalosporins with significant in vivo desacetyl metabolite concentrations. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2(1), 65–68. [https://doi.org/10.1016/0732-8893\(84\)90024-5](https://doi.org/10.1016/0732-8893(84)90024-5)
- Karchmer, A. W. (2000). Cephalosporins. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (p. 1904). Churchill Livingstone Elsevier.
- Katzung, B. G., Trevor, A. J., & Arias Rebatet, G. (2010). *Farmacología básica y clínica*.
- Klein, N. C., & Cunha, B. A. (1995). Third-generation cephalosporins. *The Medical Clinics of North America*, 79(4), 705–719. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791418>
- Kojarunchitt, T., Baldursdottir, S., Dong, Y. Da, Boyd, B. J., Rades, T., & Hook, S. (2015). Modified thermoresponsive Poloxamer 407 and chitosan sol-gels as potential sustained-release vaccine delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 89, 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.11.026>
- Lee, F. H., Pfeffer, M., Van Harken, D. R., Smyth, R. D., & Hottendorf, G. H. (1980). Comparative pharmacokinetics of ceforanide (BL-S786R) and cefazolin in laboratory animals and humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 17(2), 188–192. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7387141>
- Leive, L. (1974). The barrier function of the gram-negative envelope. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 235(0), 109–129. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4212391>
- Li, J., & Loh, X. (2008). Cyclodextrin-based supramolecular architectures: Syntheses, structures, and applications for drug and gene delivery☆. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(9), 1000–1017. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.02.011>

- Littero, N. J. (2013). *Estudio farmacocinético-farmacodinámico de la cefquinoma en cabras en función de la edad, la gestación y la lactancia*. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Veterinaria /Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias Agropecuarias.
- Lou, M. A., Wu, Y. H., Jacob, L. S., & Pitkin, D. H. (1984). Penetration of cefonicid into human breast milk and various body fluids and tissues. *Reviews of Infectious Diseases*, 6 Suppl 4, S816-20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6522923>
- Malgor, L. ., & Valsecia, M. . (2000). Antibióticos betalactámicos. Penicilinas cefalosporinas. Inhibidores de betalactamasas. Nuevos betalactamicos: carbapenems y monobactams. In *Farmacología médica*. (p. Sección V: 5-26).
- Mandell, G. L., & Petri, W. A. (1940). Fármacos antimicrobianos. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos.
- Matschke, C., Isele, U., van Hoogevest, P., & Fahr, A. (2002). Sustained-release injectables formed in situ and their potential use for veterinary products. *Journal of Controlled Release*, 85(1–3), 1–15. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(02\)00266](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(02)00266)
- McKellar, Q. A., Sánchez Bruni, S. F., & Jones, D. G. (2004). Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(6), 503–514. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00603.x>
- Mehta, R. J., Newman, D. J., Bowie, B. A., Nash, C. H., & Actor, P. (1981). Cefonicid: a stable beta-lactamase inhibitor. *The Journal of Antibiotics*, 34(2), 202–205. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6975269>
- Mella, S., Zemelman, C., Bello, H., Dominguez, M., González, G., & Zemelman, R. (2001). Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. *Revista Chilena de Infectología*, 18(1), 7–19. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182001000100002>
- Miranda, J. C. de, Martins, T. E. A., Veiga, F., & Ferraz, H. G. (2011). Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs.

- Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(4), 665–681.  
<https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000400003>
- Morejón, M. (2011). Ceftarolina y ceftobiprol, nuevas cefalosporinas. *Revista Cubana de Farmacia*, 45(3), 318–320. Retrieved from [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152011000300001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000300001)
- Neu, H. C. (1985). Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. *The American Journal of Medicine*, 79(2), 2–13.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90254-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90254-2)
- O'Callaghan, C. H. (1979). Description and classification of the newer cephalosporins and their relationships with the established compounds. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 5(6), 635–671. <https://doi.org/10.1093/jac/5.6.635>
- Odenholt, I. (2001). Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(1), 1–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137642>
- Papich, M. G. (2014). Pharmacokinetic–pharmacodynamic (PK–PD) modeling and the rational selection of dosage regimes for the prudent use of antimicrobial drugs. *Veterinary Microbiology*, 171(3–4), 480–486.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.12.021>
- Patani, K., Patel, U., Bhavsar, S., Thaker, A., & Sarvaiya, J. (2008). Single dose pharmacokinetics of cefepime after intravenous and intramuscular administration in goats. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 32(3), 159–162.
- Pereira, G. G., Dimer, F. A., Guterres, S. S., Kechinski, C. P., Granada, J. E., & Cardozo, N. S. M. (2013). Formulation and characterization of poloxamer 407®: thermoreversible gel containing polymeric microparticles and hyaluronic acid. *Química Nova*, 36(8), 1121–1125. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000800008>
- Perry, C. M., & Brogden, R. N. (1996). Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 52(1), 125–158. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652010-00009>
- Phelps, R. T., Conte, J. E., & Jr. (1986). Multiple-dose pharmacokinetics of cefonicid in

- patients with impaired renal function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 29(5), 913–917. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3729349>
- Phelps, R., Zurlinden, E., Conte, J. E., & Lin, E. (1986). High-performance liquid chromatographic determination of cefonicid in human plasma, serum and urine. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 375, 111–118. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(00\)83697-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(00)83697-X)
- Picco, E., Stiefel, S., Cerra, M., Michel, A., Rubio, M., & Formentin, E. (2009). Antibacterianos; certezas e hipótesis acerca de la relación farmacocinética-farmacodinámica (pk-pd) de los mismos. *Panorama Actual Del Medicamento*, 33(327), 994–1012. <https://doi.org/10.7868/s013234231405011x>
- Pitkin, D., Dubb, J., Actor, P., Alexander, F., Ehrlich, S., Familiar, R., & Stote, R. (1981). Kinetics and renal handling of cefonicid. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(5), 587–593. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7297018>
- Platt, R. (1982). Adverse effects of third-generation cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 10(suppl C), 135–140. [https://doi.org/10.1093/jac/10.suppl\\_C.135](https://doi.org/10.1093/jac/10.suppl_C.135)
- Pontzer, R. E., & Kaye, D. (1984). Cefonicid: A Long-acting , Second-generation Cephalosporin.
- Prawez, S., Raina, R., Dimitrova, D., Pankaj, N. K., Ahanger, A. A., & Verma, P. K. (2010). The pharmacokinetics of cefepime in goats following single-dose i.v. and i.m. administration. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 34(5), 427–431. <https://doi.org/10.3906/vet-0811-13>
- Prescott, J. F. (John F. (2006). *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Blackwell Pub. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1899851/>
- Prescott, M., Harley, J. P., Klein, D. A., Gamazo de la Rasilla, C., & Uzcudum, I. . (2002). *Microbiología*. (Mc Graw Hill, Ed.) (5ª).
- Pujol, M. (2015). El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 21(2), 69–71.

- Rathbone, Michael J., & Gurny, R. (2000). *Controlled release veterinary drug delivery : biological and pharmaceutical considerations*. Elsevier Science B.V.
- Rathbone, Michael J, & Martinez, M. N. (2002). Modified release drug delivery in veterinary medicine. *Drug Discovery Today*, 7(15), 823–829. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12546970>
- Rathbone, Michael John. (2012). Delivering drugs to farmed animals using controlled release science and technology. *International E-Journal of Science, Medicine & Education*, 6(Suppl 1), 118–128.
- Rice, L. B. (2012). Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(2), 198–208. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.003>
- Rivas, K. B., Rivas, M. A., Dávila, E. L., & Rodríguez, M. (2002). Cefalosporinas: De la Primera a la Cuarta Generación. *Revista de La Facultad de Medicina*, 25(2), 142–153. Retrieved from <https://www.scienceopen.com/document?vid=386fa413-91a0-4693-8c53-b39968902138>
- Rodríguez-Riera, Z., Idelmis Tolón-Murguía, B., & Antonio López-López, M. (2010). Cefalosporinas: métodos de síntesis y estudios de modelación molecular. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, 41(3), 177–182. Retrieved from <https://revista.cnic.edu.cu/revistaCQ/sites/default/files/articulos/CQ-2010-3-177-182.pdf>
- Rodríguez, Z., Tolón, B., & López, M. (2013). Antibióticos cefalosporánicos: Actualidades y perspectivas | Revista CENIC Ciencias Biológicas. *Cenic*, 44:1. Retrieved from <http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/antibioticos-cefalosporanicos-actualidades-y-perspectivas>
- Rosa Dos Santos, J. F., J., T., Álvarez, C., & Concheiro, A. (2015). *Hidrogeles de ciclodextrinas para administración de fármacos*. Universidad de Coimbra. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.14195/978-989-26-0881-5\\_1](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.14195/978-989-26-0881-5_1)
- Rule, R., Villagra, S., Barrena, P., Lacchini, R., & Reynaldi, F. J. (2011). Pharmacokinetics of ceftazidime administered to lactating and non-lactating goats. *Journal of the South African Veterinary Association*, 82(4), 219–223. Retrieved

from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22616435>

- Saltiel, E., & Brogden, R. N. (1986a). Cefonicid. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 32(3), 222–259. <https://doi.org/10.2165/00003495-198632030-00002>
- Saltiel, E., & Brogden, R. N. (1986b). Cefonicid. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 32(3), 222–259. <https://doi.org/10.2165/00003495-198632030-00002>
- Salústio, P. J., Feio, G., Figueirinhas, J. L., Pinto, J. F., & Cabral Marques, H. M. (2009). The influence of the preparation methods on the inclusion of model drugs in a  $\beta$ -cyclodextrin cavity. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(2), 377–386. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.09.027>
- Sawai, T., Matsuba, K., Tamura, A., & Yamagishi, S. (1979). The bacterial outer-membrane permeability of beta-lactam antibiotics. *The Journal of Antibiotics*, 32(1), 59–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/368002>
- Shahbaz, K. (2017). Cephalosporins : pharmacology and chemistry. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*, 4(6), 234–238.
- Shojaee Aliabadi, F., & Lees, P. (2003). Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of danofloxacin in the calf. *Research in Veterinary Science*, 74(3), 247–259. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12726744>
- Smith, C. R. (1982). Cefotaxime and cephalosporins: adverse reactions in perspective. *Reviews of Infectious Diseases*, 4 Suppl, S481-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6294802>
- Steadman, E., Raisch, D. W., Bennett, C. L., Esterly, J. S., Becker, T., Postelnick, M., ... Scheetz, M. H. (2010). Evaluation of a Potential Clinical Interaction between Ceftriaxone and Calcium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(4), 1534–1540. <https://doi.org/10.1128/AAC.01111-09>
- Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116–129. <https://doi.org/10.1157/13042137>
- Suárez, Cristina, & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116–129.

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>

- Sumano López, H., & Ocampo Camberos, L. (2006). *Farmacología veterinaria*.
- Sun, Y., Peng, Y., Aksornkoe, N., Johnson, J. R., Boring, J. G., Scruggs, D., ... Shukla, A. J. (2002). Controlled release of oxytetracycline in sheep. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 85(1–3), 125–134. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12480318>
- Tartaglione, T. A., & Polk, R. E. (1985). Review of the new second-generation cephalosporins: cefonicid, ceforanide, and cefuroxime. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 19, 188–198.
- Taverne, F. J., van Geijlswijk, I. M., Heederik, D. J. J., Wagenaar, J. A., & Mouton, J. W. (2016). Modelling concentrations of antimicrobial drugs: comparative pharmacokinetics of cephalosporin antimicrobials and accuracy of allometric scaling in food-producing and companion animals. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0817-2>
- Tiwari, S., Swati, Bhavsar, S. ., Patel, U. ., & Thaker, A. . (2009). Disposition of Ceftriaxone in Goats (*Capra hircus*). *Online Veterinary Journal*, 4(2). Retrieved from [http://www.vetscan.co.in/v4n2/disposition\\_of\\_ceftriaxone\\_in\\_goats.htm](http://www.vetscan.co.in/v4n2/disposition_of_ceftriaxone_in_goats.htm)
- Toutain, P. ., del Castillo, J. R. ., & Bousquet-Mélou, A. (2002). The pharmacokinetic–pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Research in Veterinary Science*, 73(2), 105–114. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(02\)00039-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(02)00039-5)
- Turnidge, J. D. (1998). The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 27(1), 10–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9675443>
- USP Veterinary Pharmaceutical Information Monographs - Antibiotics. (2003). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26(s2), 1–271. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.26.s2.1.x>
- Vargas-Estrada, D., Gracia-Mora, J., & Sumano, H. (2008). Pharmacokinetic study of an injectable long-acting parenteral formulation of doxycycline hyclate in calves. *Research in Veterinary Science*, 84(3), 477–482.

<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.07.003>

- Vargas-Estrada, Dinorah, Gutiérrez, L., Juárez-Rodríguez, I., & Sumano, H. (2011). Pharmacokinetics of Doxycycline and Tissue Concentrations of an Experimental Long-acting Parenteral Formulation of Doxycycline in Wistar Rats. *Arzneimittelforschung*, 58(06), 310–315. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296512>
- Vargas, D., Gutierrez, L., Juárez, I., Gonzalez, F., & Sumano, H. (2008). Pharmacokinetics after administration of an injectable experimental long-acting parenteral formulation of doxycycline hyclate in goats. *American Journal of Veterinary Research*, 69(8), 1085–1090. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.8.1085>
- Velasco, J., Gutierrez, S., Fernandez, F. J., Marcos, A. T., Arenos, C., & Martin, J. F. (1994). Exogenous methionine increases levels of mRNAs transcribed from pcbAB, pcbC, and cefEF genes, encoding enzymes of the cephalosporin biosynthetic pathway, in *Acremonium chrysogenum*. *Journal of Bacteriology*, 176(4), 985–991. <https://doi.org/10.1128/jb.176.4.985-991.1994>
- Vignoli, R., & Seija, V. (2008). Principales mecanismos de resistencia antibiótica. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*, 649–662. [https://doi.org/10.1016/0008-8846\(90\)90046-Z](https://doi.org/10.1016/0008-8846(90)90046-Z)
- Wagner, J. (1983). *Farmacocinética clínica*. Reverté. Retrieved from [https://www.reverte.com/libro/farmacocinetica-clinica\\_81094/](https://www.reverte.com/libro/farmacocinetica-clinica_81094/)
- Waraich, G. S., Sidhu, P. K., Daundkar, P. S., Kaur, G., & Sharma, S. K. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of ceftiofur crystalline-free acid following subcutaneous administration in domestic goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(5), 429–438. <https://doi.org/10.1111/jvp.12373>
- Waterman, N. G., & Scharfenberger, L. F. (1978). Concentration relationships of cefaclor in serum, interstitial fluid, bile, and urine of dogs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14(4), 614–616. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/718157>
- Welles, J. S., Froman, R. O., Gibson, W. R., Owen, N. V., & Anderson, R. C. (1968). Toxicology and pharmacology of cephalixin in laboratory animals. *Antimicrobial*

- Agents and Chemotherapy*, 8, 489–496. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4980839>
- Wick, W. E. (1965). In vitro and in vivo laboratory comparison of cephalothin and desacetyl cephalothin. *Antimicrobial Agents and Chemothera*, 870–875.
- William A. Petri, J. (2017). Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos lactámicos β. In L. L. Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e*. New York, NY: McGraw-Hill Education.
- Winzenburg, G., Schmidt, C., Fuchs, S., & Kissel, T. (2004). Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(10), 1453–1466. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.02.008>
- Yamaoka, K., Nakagawa, T., & Uno, T. (1978). Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 6(2), 165–175. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/671222>
- Yu, G.-E., Deng, Y., Dalton, S., Wang, Q.-G., Attwood, D., Price, C., & Booth, C. (1992). Micellisation and gelation of triblock copoly(oxyethylene/oxypropylene/oxyethylene), F127. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 88(17), 2537. <https://doi.org/10.1039/ft9928802537>
- Zamora Marín, R., Regateiro, A., Gundián, J., Manresa, R., Sánchez, J., & Sirgado, M. (1998). Cefalosporinas. *Acta Medica*, 8(1), 40–47. Retrieved from [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act05198.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act05198.pdf)
- Zhang, L., Parsons, D. L., Navarre, C., & Kompella, U. B. (2002). Development and in-vitro evaluation of sustained release poloxamer 407 (P407) gel formulations of ceftiofur. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 85(1–3), 73–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12480313>
- Zhao, X., & Drlica, K. (2001). Restricting the Selection of Antibiotic-Resistant Mutants: A General Strategy Derived from Fluoroquinolone Studies. *Clinical Infectious*

*Diseases*, 33(s3), S147–S156. <https://doi.org/10.1086/321841>

Zurich, L., & San Martín, B. (1991). Cefalosporinas Bases Farmacológicas y Proyecciones en Terapéutica Veterinaria. *Monografías de Medicina Veterinaria*.

## **10. ANEXOS**

## **10.1 ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICAS**

**FIGURAS**

<b>Figura 1:</b> Anillo $\beta$ -lactámico .....	<b>6</b>
<b>Figura 2:</b> Estructura química de los $\beta$ -lactámicos .....	<b>6</b>
<b>Figura 3:</b> Cefalosporina C de <i>Acremonium</i> sp. y <i>Emericellopsis</i> spp.(Goodman et al., 2011) .....	<b>7</b>
<b>Figura 4:</b> Modificaciones moleculares en las cefalosporinas (Delgado Cirilo, Minguillón Llombart, y Joglar Tamargo, 2000) .....	<b>8</b>
<b>Figura 5:</b> Núcleos básicos de penicilina (superior) y de cefalosporinas (inferior) (Zurich y San Martín, 1991) .....	<b>8</b>
<b>Figura 6:</b> Núcleo básico de las cefalosporinas (Mella et al., 2001) .....	<b>9</b>
<b>Figura 7:</b> Estructura química de cefonicid. (Mehta, Newman, Bowie, Nash, y Actor, 1981) .....	<b>10</b>
<b>Figura 8:</b> Mecanismo de acción de las cefalosporinas (Available via license: CC BY 4.0) .....	<b>19</b>
<b>Figura 9:</b> Pared de bacterias gramnegativas y grampositivas (M. Prescott, Harley, Klein, Gamazo de la Rasilla, y Uzcudum, 2002) .....	<b>27</b>
<b>Figura 10:</b> Comparación de la estructura y composición de la pared celular de bacterias grampositivas y gramnegativas. Posición de enzimas $\beta$ -lactamasas (Goodman y Gilman, 2012) .....	<b>29</b>
<b>Figura 11:</b> Lugar de acción inactivadora de $\beta$ -lactamasa bacteriana (Botana López y Alberola, 2015) .....	<b>30</b>
<b>Figura 12:</b> Interacción paciente-bacteria-antibacteriano (Beltrán, 2004) .....	<b>40</b>
<b>Figura 13:</b> Relación entre parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que determinan los índices PK-PD (Picco et al., 2009) .....	<b>41</b>
<b>Figura 14:</b> Farmacodinámica de antibacterianos con acción tiempo-dependiente (Beltrán, 2004) .....	<b>43</b>

<b>Figura 15:</b> Representación farmacodinámica de la ventana de selección de mutantes Se muestra un perfil farmacocinético hipotético de MIC y MPC. La flecha de dos puntas indica la ventana de selección de mutantes (Drlica, 2003). .....	<b>44</b>
<b>Figura 16:</b> Propiedades termosensibles del gel Poloxámero. Adaptado de Kojarunchitt et al. (2015) .....	<b>57</b>
<b>Figura 17:</b> Estructura química de las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son de tres tipos: $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ -CD), $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) y $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ -CD). Las ciclodextrinas $\alpha$ , $\beta$ y $\gamma$ están compuestas por seis, siete y ocho unidades de glicosilo respectivamente (Miranda et al., 2011) .....	<b>58</b>
<b>Figura 18:</b> Representación gráfica de la estructura química de la $\beta$ -ciclodextrina y de la formación de complejos con otras moléculas. A: fármaco; B: ciclodextrina (CD); C: Cavidad; D: moléculas de agua; E: complejo fármaco-ciclodextrina. Adaptado de (Miranda et al., 2011) .....	<b>59</b>
<b>Figura 19:</b> Formación del solución de hidrogel de Poloxámero y HP- $\beta$ -CD. Adaptado de Rosa Dos Santos, J., Álvarez, & Concheiro, (2015) .....	<b>60</b>
<b>Figura 20:</b> Representación esquemática del modelo monocompartimental tras la administración intravenosa a dosis única de un fármaco .....	<b>110</b>
<b>Figura 21:</b> Representación esquemática del modelo monocompartimental tras la administración extravasal de un fármaco .....	<b>120</b>
<b>TABLAS</b>	
<b>Tabla I:</b> Clasificación de las principales cefalosporinas .....	<b>16</b>
<b>Tabla II:</b> Espectro de actividad de las cefalosporinas. Elaboración propia a partir de Caprile, 1988 .....	<b>20</b>
<b>Tabla III:</b> Actividad relativa de varias cefalosporinas contra bacterias oportunistas. (John F. Prescott et al., 2002) .....	<b>25</b>
<b>Tabla IV:</b> Valores de biodisponibilidad (F) y $t_{max}$ obtenidos en cabras para diferentes cefalosporinas .....	<b>34</b>
<b>Tabla V:</b> Valores obtenidos de $V_{ss}$ para diferentes cefalosporinas en cabra tras su administración intravenosa .....	<b>37</b>

<b>Tabla VI:</b> Antibióticos betalactámicos según su modo de acción, los índices PK-PD empleados para evaluar su actividad antibacteriana y los correspondientes criterios de eficacia (Picco et al., 2009). .....	<b>42</b>
<b>Tabla VII:</b> Cefalosporinas autorizadas para su uso veterinario, especie de destino e indicaciones específicas. Elaboración propia a partir de (AEMPS, 2018; Botana López y Alberola, 2015; Sumano López y Ocampo Camberos, 2006) .....	<b>53</b>
<b>Tabla VIII:</b> Esquema del diseño cruzado utilizado en la experiencia .....	<b>63</b>
<b>Tabla 1:</b> Valores de recuperación en % calculados para tres concentraciones conocidas y valor promedio .....	<b>71</b>
<b>Tabla 2:</b> Cálculo de la Precisión Intra-Día mediante el análisis, en el mismo día, de tres muestras repetidas de tres concentraciones estándar (1000, 4000 y 25000 µg/L) de cefonicid.....	<b>72</b>
<b>Tabla 3:</b> Cálculo de la Precisión Inter-Día mediante el análisis de tres muestras repetidas tres días consecutivos de tres concentraciones estándar (1000, 4000 y 25000 µg/L) de cefonicid.....	<b>72</b>
<b>Tabla 4:</b> Concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid, en mg/L, en cada cabra tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg .....	<b>74</b>
<b>Tabla 5:</b> Estadísticos de las concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración de una dosis intravenosa de 10 mg/kg a cabras .....	<b>75</b>
<b>Tabla 6:</b> Parámetros farmacocinéticos monocompartimentales y relación entre constante de eliminación y microconstante híbrida obtenida en el modelo monocompartimental deducidos tras la administración intravenosa de cefonicid, a dosis de 10 mg/kg, a cada una de las cabras a partir de sus correspondientes ecuaciones de ajuste .....	<b>79</b>
<b>Tabla 7:</b> Estadísticos de los parámetros farmacocinéticos monocompartimentales y de la relación entre constante de eliminación y microconstante híbrida deducidos de las ecuaciones de ajuste correspondientes a la administración intravenosa de cefonicid a la dosis de 10 mg/kg y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov .....	<b>79</b>

<b>Tabla 8:</b> Concentraciones teóricas de cefonicid mg/L, en cada cabra obtenidas de su correspondiente ecuación, tras aplicar el modelo farmacocinético monocompartimental, obtenidas tras su administración intravenosa .....	<b>80</b>
<b>Tabla 9:</b> Parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos para cada animal tras la administración intravenosa de cefonicid a dosis de 10 mg/kg .....	<b>81</b>
<b>Tabla 10:</b> Estadísticos de los parámetros no compartimentales obtenidos para cada animal y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración intravenosa de cefonicid a dosis de 10 mg/kg .....	<b>81</b>
<b>Tabla 11:</b> Concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L, en cada cabra tras la administración intramuscular de una dosis de 10mg/kg .....	<b>82</b>
<b>Tabla 12:</b> Estadísticos de las concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración de una dosis intramuscular de 10 mg/kg a cabras .....	<b>85</b>
<b>Tabla 13:</b> Parámetros farmacocinéticos monocompartimentales, deducidos tras la administración intramuscular de cefonicid a dosis de 10 mg/kg, a cada uno de las cabras a partir de sus ecuaciones de ajuste .....	<b>86</b>
<b>Tabla 14:</b> Estadísticos de los parámetros farmacocinéticos monocompartimentales y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov, deducidos tras la administración intramuscular de cefonicid a la dosis de 10 mg/kg .....	<b>87</b>
<b>Tabla 15:</b> Concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, en cada cabra obtenidas de su correspondiente ecuación, tras aplicar el modelo farmacocinético monocompartimental .....	<b>87</b>
<b>Tabla 16:</b> Estadísticos de las concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración de una dosis intramuscular de 10 mg/kg a cabras .....	<b>88</b>
<b>Tabla 17:</b> Parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos para cada animal tras la administración intramuscular de cefonicid a dosis de 10 mg/kg .....	<b>89</b>
<b>Tabla 18:</b> Estadísticos de los parámetros no compartimentales obtenidos para cada animal y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov, tras la administración intramuscular de cefonicid a dosis de 10 mg/kg .....	<b>89</b>

<b>Tabla 19:</b> Concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid, en mg/L, en cada cabra tras la administración subcutánea de una dosis de 10 mg/kg .....	<b>90</b>
<b>Tabla 20:</b> Estadísticos de las concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov, tras la administración de una dosis subcutánea de 10 mg/kg a cabras .....	<b>91</b>
<b>Tabla 21:</b> Parámetros farmacocinéticos monocompartmentales deducidos tras la administración subcutánea de cefonicid, a dosis de 10 mg/kg, a cada una de las cabras a partir de sus correspondientes ecuaciones de ajuste .....	<b>94</b>
<b>Tabla 22:</b> Estadísticos de los parámetros farmacocinéticos monocompartmentales deducidos de las ecuaciones de ajuste correspondientes a la administración subcutánea de cefonicid, a la dosis de 10 mg/kg y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov- Smirnov .....	<b>95</b>
<b>Tabla 23:</b> Concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, en cada cabra obtenidas de su correspondiente ecuación, tras aplicar el modelo farmacocinético monocompartmental, tras administración subcutánea de cefonicid a dosis de 10 mg/kg en cada animal .....	<b>96</b>
<b>Tabla 24:</b> Estadísticos de las concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, tras la administración de una dosis subcutánea de 10 mg/kg a cabras, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov .....	<b>96</b>
<b>Tabla 25:</b> Parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos para cada animal tras la administración subcutánea de cefonicid a dosis de 10 mg/kg .....	<b>97</b>
<b>Tabla 26:</b> Estadísticos de los parámetros no compartimentales obtenidos para cada animal y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración subcutánea de cefonicid a dosis de 10 mg/kg .....	<b>97</b>
<b>Tabla 27:</b> Concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid , en mg/L, en cada cabra tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg .....	<b>98</b>
<b>Tabla 28:</b> Estadísticos de las concentraciones plasmáticas experimentales de cefonicid en mg/L y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov, tras la administración de una dosis en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg .....	<b>99</b>

<b>Tabla 29:</b> Parámetros farmacocinéticos monocompartmentales deducidos tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de cefonicid, a dosis de 20 mg/kg, a cada una de las cabras a partir de sus correspondientes ecuaciones de ajuste .....	<b>102</b>
<b>Tabla 30:</b> Estadísticos de los parámetros farmacocinéticos monocompartmentales deducidos de las ecuaciones de ajuste correspondientes a la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de cefonicid, a la dosis de 20 mg/kg y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov- Smirnov .....	<b>103</b>
<b>Tabla 31:</b> Concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, en cada cabra obtenidas de su correspondiente ecuación, tras aplicar el modelo farmacocinético monocompartmental, tras administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de cefonicid a dosis de 20 mg/kg en cada animal .....	<b>104</b>
<b>Tabla 32:</b> Estadísticos de las concentraciones teóricas de cefonicid, en mg/L, tras la administración de una dosis en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de 20 mg/kg a cabras, y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov .....	<b>105</b>
<b>Tabla 33:</b> Parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos para cada animal tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de cefonicid a dosis de 20 mg/kg .....	<b>106</b>
<b>Tabla 34:</b> Estadísticos de los parámetros no compartimentales obtenidos para cada animal y nivel de significación obtenido tras realizar el Test de Kolmogorov-Smirnov tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de cefonicid a dosis de 20 mg/kg .....	<b>106</b>
<b>Tabla 35:</b> Estudio comparativo paramétrico (t-Student) y no paramétrico (test de Wilcoxon) entre los parámetros farmacocinéticos compartimentales y no compartimentales entre la vía intravenosa y las vías extravasculares, intramuscular y subcutánea, tras la administración de cefonicid a una dosis de 10 mg/kg así como con la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina a dosis de 20 mg/kg.....	<b>108</b>
<b>Tabla 36:</b> Valores de AUC de diferentes cefalosporinas administradas en cabras por vía intravenosa a distintas dosis .....	<b>117</b>

**Tabla 37:**  $C_{max}$  ,  $C_{max}$  corregida y  $t_{max}$  para una dosis de 10 mg/kg para diferentes cefalosporinas administradas por vía intramuscular en cabras .....**125**

**Tabla 38:** Valores de AUC y F(%) para diferentes cefalosporinas en función de la dosis administrada .....**128**

**GRÁFICAS**

**Gráfica 1:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones experimentales de cefonicid obtenidas tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg a cada cabra ..... **76**

**Gráfica 2:** Representación gráfica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg ...**77**

**Gráfica 3:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg .....**77**

**Gráfica 4:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones experimentales de cefonicid obtenidas tras la administración intramuscular de una dosis de 10 mg/kg a cada cabra .....**83**

**Gráfica 5:** Representación gráfica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración intramuscular de una dosis de 10 mg/kg **84**

**Gráfica 6:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración intramuscular de una dosis de 10 mg/kg .....**84**

**Gráfica 7:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones experimentales de cefonicid obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis de 10 mg/kg a cada cabra .....**92**

**Gráfica 8:** Representación gráfica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis de 10 mg/kg ....**93**

- Gráfica 9:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración subcutánea de una dosis de 10 mg/kg ..... **93**
- Gráfica 10:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones experimentales de cefonicid obtenidas tras la administración subcutánea en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg a cada cabra ..... **100**
- Gráfica 11:** Representación gráfica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg ..... **101**
- Gráfica 12:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y CD de una dosis de 20 mg/kg ..... **101**
- Gráfica 13:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) de cefonicid obtenidas tras la administración por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea de una dosis de 10 mg/kg y de la administración en fórmula de liberación sostenida con gel Poloxámero P407 y 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a dosis de 20 mg/kg ..... **109**
- Gráfica 14:** Tiempos de vida media ( $t_{1/2\lambda z}$ ) obtenidos en la cabra tras la administración de cefonicid vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg de la formulación convencional, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intravenosa (a), intramuscular (b) y subcutánea(c)..... **142**
- Gráfica 15:** Tiempo medio de residencia (MRT) obtenido en la cabra tras la administración de cefonicid vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intravenosa (a), intramuscular (b) y subcutánea(c) **143**

**Gráficas 16 y 17.-** Constante de absorción ( $k_a$ ) y semivida de absorción ( $t_{1/2k_a}$ ) obtenidas en la cabra tras la administración de cefonicid vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intramuscular (b) y subcutánea(c) ..... **144**

**Gráfica 18:** Concentración máxima ( $C_{max}$ ) obtenida en la cabra tras la administración de cefonicid vía intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg y corregida para una dosis de 10 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intravenosa (a), intramuscular (b) y subcutánea(c) **145**

**Gráfica 19:** Tiempo máximo ( $t_{max}$ ) obtenido en la cabra tras la administración de cefonicid vía intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intramuscular (b) y subcutánea(c) ..... **146**

**Gráfica 20:** Tiempo medio de absorción (MAT) obtenido en la cabra tras la administración de cefonicid vía intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg. Comparación con tiempo medio de residencia (MRT) obtenido por vía intravenosa. Se muestran las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con la vía intramuscular (b) y subcutánea(c) ..... **147**

**Gráfica 21:** Área bajo la curva (AUC) obtenido en la cabra tras la administración de cefonicid vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg ..... **148**

**Gráfica 22:** Biodisponibilidad (F) obtenida en la cabra tras la administración de cefonicid vía intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a una dosis de 10 mg/kg, y vía subcutánea en solución con polímero P407 + 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (GEL) a una dosis de 20 mg/kg ..... **148**

**Gráfica 23:** Representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones medias experimentales ( $\pm$  SD) en función del tiempo de cefonicid obtenidas tras la administración intravenosa, intramuscular y subcutánea de una dosis de 10 mg/kg y la administración subcutánea en fórmula de liberación sostenida en gel con Poloxámero y 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a una dosis de 20 mg/kg. Representación de los valores de CMI 0,5 y 2 mg/L ..... **151**

## **10.2 ABREVIATURAS**

**A. PARÁMETROS ESTADÍSTICOS**

- **AIC:** Criterio de información de AKAIKE.
- **C.V.:** Coeficiente de variación.
- **N.S.:** Nivel de significación.
- **p:** Probabilidad.
- **R:**, coeficiente de correlación (r).
- **R<sup>2</sup>:** Coeficiente de determinación.
- **S.D.:** Desviación estándar.
- **S.E.:** Error estándar.

**B. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS**

- **AUC:** Área bajo la curva, calculada según métodos no compartimentales.
- **AUMC:** Área bajo la curva en el primer momento.
- **C:** Concentración plasmática del fármaco.
- **Cl:** Aclaramiento plasmático calculado en función del área bajo la curva.
- **C<sub>max</sub>:** Concentración periférica máxima (administración intravenosa), concentración plasmática máxima (administración intramuscular, oral y subcutánea).
- **C<sub>z</sub>:** Concentración plasmática extrapolada a tiempo cero de la fase de disposición lenta.
- **C<sub>0</sub>:** Concentración plasmática inicial teórica.
- **F:** Biodisponibilidad.
- **k<sub>a</sub>:** Constante aparente de absorción.
- **k<sub>e</sub>:** Constante de eliminación.
- **k<sub>10</sub>:** Constante de eliminación.
- **λ<sub>z</sub>:** Constante híbrida de disposición lenta.

- **MAT:** Tiempo medio de absorción.
- **MRT:** Tiempo medio de residencia.
- **t<sub>max</sub>:** Tiempo en el que se alcanza la concentración periférica máxima (administración intravenosa), tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima (administración intramuscular).
- **t<sub>latencia</sub>:** Tiempo de latencia del fármaco.
- **t<sub>1/2z</sub>:** Tiempo de vida media o vida media del fármaco.
- **t<sub>1/2Ka</sub>:** Tiempo de vida media de absorción.
- **V<sub>ss</sub>:** Volumen de distribución aparente en estado estacionario.
- **V<sub>z</sub>:** Volumen de distribución aparente en función del área bajo la curva.

### C. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS-FARMACODINÁMICOS

- **AUC/CMI:** Relación del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo y concentración mínima inhibitoria para un microorganismo.
- **AUIC:** Área bajo la curva de concentración inhibitoria.
- **CMI:** Concentración mínima inhibitoria.
- **CPM:** Concentración preventiva de mutantes.
- **PD:** Farmacodinámica.
- **PK:** Farmacocinética.
- **PK-PD:** Farmacocinética-farmacodinámica.
- **Sub-CMI:** Valores de concentración plasmática del fármaco por debajo de la CMI.
- **T>CMI:** Tiempo que la concentración del fármaco se encuentra por encima del valor de concentración mínima inhibitoria.
- **VSM:** Ventana de selección de mutaciones.

**D. OTRAS ABREVIATURAS**

- **AEMPS:** Asociación española de medicamentos y productos sanitarios.
- **BHE:** Barrera hemato-encefálica.
- **CD:** Ciclodextrina.
- **CLSI:** Clinical Laboratory Estándar Institute.
- **g:** Constante gravitatoria ( $980 \text{ cm/s}^2$ ).
- **HP- $\beta$ -CD:** 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina
- **HPLC:** Cromatografía líquida de alta resolución.
- **IM:** Intramuscular.
- **IV:** Intravenoso.
- **PAE:** Efecto post-antibiótico.
- **PBPs:** Proteínas fijadoras de penicilinas.
- **PRAN:** Plan nacional de resistencia a antibióticos.
- **P407:** Formulación de liberación sostenida de gel P407.
- **rpm:** Revoluciones por minuto.
- **SC:** Subcutáneo.
- **spp.:** especies.
- **Ts-g:** Temperatura de transición sol-gel.
- **USP:** Farmacopea de EE.UU.

