

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**  
**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**



**NIVELES SÉRICOS SANGUINEOS DE CEFTAZIDIMA EN**  
**ALPACAS ADULTAS DE LA RAZA HUACAYA**

**TESIS**

**PRESENTADA POR:**

**BACH. HUSSEIN PAUL TUERO ALPACA**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**

**MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

**PUNO – PERÚ**

**2018**

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

TESIS

NIVELES SÉRICOS SANGUÍNEOS DE CEFTAZIDIMA EN ALPACAS  
ADULTAS DE LA RAZA HUACAYA

PRESENTADA POR:

Bach. HUSSEIN PAUL TUERO ALPACA

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA



APROBADA POR:

PRESIDENTE:

  
D.Sc. NATALIO LUQUE MAMANI

PRIMER MIEMBRO:

  
M.Sc. JOSÉ LUIS MALAGA PUMARICA

SEGUNDO MIEMBRO:

  
MVZ HARNOLD SEGUNDO PORTOCARRERO PRADO

DIRECTOR / ASESOR:

  
M.Sc. MARIO RUBEN ZAVALA GIBAJA

Área : Fisiología animal

Tema : Constantes clínicas en alpacas

Fecha de Sustentación: 28/12/2017

## ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	Pág.
ÍNDICE DE FIGURAS .....	5
ÍNDICE DE TABLAS .....	6
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS.....	7
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
I.- INTRODUCCIÓN.....	10
II. REVISIÓN DE LITERATURA .....	12
2.1.- MARCO CONCEPTUAL.....	12
2.1.1.- FISIOLÓGÍA DE LA ALTURA. ....	12
2.2. FARMACOLOGÍA DE LAS CEFALOSPORINAS.....	16
2.2.1. FARMACODINAMIA .....	16
2.2.2. FARMACOCINÉTICA. ....	17
2.2.3. CEFALOSPORINAS. ....	19
2.2.4. CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN. ....	19
2.2.5. MECANISMO DE ACCIÓN.....	20
2.2.6. ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	22
2.3. FARMACOCINÉTICA DE LA CEFTAZIDIMA. ....	22
2.3.1. ABSORCIÓN.....	22
2.3.2. DISTRIBUCIÓN.....	24
2.3.3. METABOLISMO Y EXCRECIÓN.....	26
2.4. ENSAYOS DE SENSIBILIDAD.DD.....	28
2.4.1. MÉTODO DE DIFUSIÓN EN AGAR.....	28
2.4.2.3. LABORATORIO CLÍNICO. ....	29
2.4.2.3.1. TÉCNICA DE EXTRACCIÓN DE SANGRE. ....	29
2.5. ANTECEDENTES.....	30

<b>III.- MATERIAL Y METODOS.</b> .....	36
<b>3.1. LUGAR DE ESTUDIO.</b> .....	36
<b>3.2. MATERIAL EXPERIMENTAL.</b> .....	36
<b>3.2.1. ANIMALES:</b> .....	36
<b>3.2.2. FÁRMACO.</b> .....	36
<b>3.2.3. EQUIPOS Y MATERIALES.</b> .....	36
<b>3.3. METODOLOGÍA.</b> .....	38
<b>3.3.1. EXAMEN DEL ANIMAL.</b> .....	38
<b>3.3.2. ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO.</b> .....	38
<b>3.3.3. EXTRACCIÓN DE SANGRE.</b> .....	38
<b>3.3.4. CURVA DE CALIBRACIÓN.</b> .....	39
<b>3.3.5. CURVA DE CONCENTRACIÓN SÉRICA.</b> .....	40
<b>3.4.-ANALISIS ESTADÍSTICO.</b> .....	41
<b>IV.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	43
<b>4.1. CONCENTRACIÓN SÉRICA SANGUÍNEA EN EL TIEMPO DE CEFTAZIDIMA EN ALPACAS HUACAYA MACHOS Y HEMBRAS DE DOS AÑOS DE EDAD.</b> .....	43
<b>V.- CONCLUSIONES.</b> .....	51
<b>VI.- RECOMENDACIONES.</b> .....	52
<b>VII. REFERENCIAS</b> .....	53
<b>ANEXOS</b> .....	61

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura N°1. Curva de Calibración de Ceftazidima (E. coli).	Pag.N° 40
Figura N°2. Curva de concentración sérica inicial y máxima de Ceftazidima en alpacas Huacaya por sexo.	Pag.N° 44
Figura N°3. Curva de concentración sérica final de Ceftazidima en alpacas Huacaya por sexo.	Pag.N° 47
Figura N°4. Curva de concentración sérica de la Ceftazidima promedio entre alpacas machos y hembras.	Pag.N° 49
Figura N°5. Curva de calibración Ceftazidima de 1 g.	Pag.N° 64
Figura N°6. Concentración sérica sanguínea individual en alpacas machos.	Pag.N° 64
Figura N°7. Concentración sérica sanguínea individual en alpacas hembras.	Pag.N° 65

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla N°1: concentración sérica sanguínea inicial y máxima de la Ceftazidima en alpacas huacaya según sexo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).	Pag.N° 43
Tabla N°2: Concentración sérica sanguínea final de la Ceftazidima en alpacas huacaya según sexo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).	Pag.N° 46
Tabla N°3: Prueba múltiple de tukey para el promedio general de la concentración sérica de ceftazidima según tiempo.	Pag.N° 50
Tabla N°4: Estadísticos descriptivos en alpacas machos.	Pag.N° 61
Tabla N°5: Estadísticos descriptivos en alpacas hembras.	Pag.N° 62
Tabla N°6: Promedios de los niveles séricos sanguíneos de la Ceftazidima entre alpacas machos y hembras.	Pag.N° 62
Tabla N°7: Prueba múltiple de Tukey para el promedio general de la concentración sérica de Ceftazidima según tiempo.	Pag.N° 63
Tabla N°8: ANOVA concentración de Ceftazidima.	Pag.N° 63
Tabla N°9: Curva de calibración de Ceftazidima de 1 g.	Pag.N° 63

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

(PFPs). Enlace proteico a penicilina.

(CMI). Concentración mínima inhibitoria.

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación se ejecutó en el CIP “Carolina” administrada por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional del Altiplano ubicado en el distrito de Puno Perú, de la Región del mismo nombre a una altitud de 3824 metros. El fármaco en experimentación fue la Ceftazidima de 1 g. que pertenece al grupo de la tercera generación de las Cefalosporinas; la dosis utilizada fue de 30 mg/kg inducida por vía intramuscular profunda. Se utilizaron para el experimento 12 alpacas divididos en dos grupos de 6 animales, machos y hembras de dos años de edad; la toma de muestras para el monitoreo del antibiótico fue diferentes tiempos a partir de la muestra 0, 30 min., 1, 2, 4, 6, 8 horas. La toma de muestras fue por la vena yugular. Para la determinación de las concentraciones séricas se utilizó el Método Microbiológico de Difusión en placa el cual determino los siguientes resultados: el tiempo de concentración sérica sanguínea inicial y máxima a los 30 minutos con una concentración de  $36.34 \pm 11.98$  y  $48 \pm 15.62$   $\mu\text{g/ml}$ ; el tiempo de concentración final fue a las 6 horas con una concentración de  $6.3 \pm 1.84$  y  $4.88 \pm 2.59$   $\mu\text{g/mL}$  en alpacas machos y hembras respectivamente; al análisis estadístico la concentración sérica sanguínea para las variables edad y tiempo es significativo ( $P \leq 0.05$ ). Se concluye que la Ceftazidima en la alpaca macho y hembras tiene un comportamiento similar en el tiempo y con una variabilidad de concentración en el tiempo.

Palabras Clave: Alpaca, niveles séricos, ceftazidima, raza huacaya.



## ABSTRACT

The present research work was carried out in the CIP "Carolina" administered by the Faculty of Veterinary Medicine and animal husbandry of the National University of the Altiplano located in the district of Puno Peru, of the region of the same name at an altitude of 3824 meters. The drug in experimentation was the ceftazidime of 1 gr. That belongs to the third generation group of cephalosporins; The dose used was 30 mg/kg induced by deep intramuscular route. Twelve alpacas were used for the experiment divided into two groups of 6 animals, males and females of two years of age; The sampling for antibiotic monitoring was different times from sample 0, 30 min., 1, 2, 4, 6, 8 hours. The sampling was by the jugular vein. For the determination of serum concentrations, the microbiological method of diffusion in plaque was used which determined the following results: the initial and maximum blood serum concentration time at 30 minutes with a concentration of  $36.34 \pm 11$  and  $48 \pm 15.62$   $\mu\text{g/ml}$ ; The final concentration time was at 6 hours with a concentration of  $6.3 \pm 1.84$  and  $4.88 \pm 2.59$   $\mu\text{g/ML}$  in male and female alpacas respectively; To the statistical analysis the blood serum concentration for the variables age and time is significant ( $p \leq 0.05$ ). It is concluded that the ceftazidime in the alpaca male and females has a similar behavior in time and with a variability of concentration over time.

Key Words: Alpaca, serum levels, ceftazidime, huacaya breed.

## I.- INTRODUCCIÓN.

La crianza de alpacas y llamas en el Perú, constituye una actividad económica de gran importancia para un vasto sector de la población andina ya que constituye la principal producción pecuaria de esta región que aprovecha los pastos naturales a más de 3,000 m.s.n.m. lo que no sucede en otras especies, de esta manera utilizan extensas áreas de pastoreo. Se estima que alrededor de 500 mil familias campesinas de la Región andina dependen directamente de la actividad alpaquera. Siendo el Perú a nivel mundial el país con mayor población de camélidos sudamericanos, con una población total de 4' 288 231 camélidos (Sánchez, 2004; García, 2005).

En estas zonas de mucha altura se presenta una amplia variabilidad en el clima y la presión hipobarica que afecta a los animales, lo que conlleva a que los medicamentos tengan modificación en su comportamiento farmacocinético en comparación a altitudes menores de los 1500 metros (Hill, 1980).

Por falta de conocimientos teóricos y prácticos en el uso de medicamentos en la altura, es que se hacen pruebas de concentraciones séricas sanguíneas, debido a que la mayoría de fármacos o drogas son elaboradas y probadas a nivel del mar, los reportes y estudios en altitudes superiores a los 2000 m. son muy pocos (Zavaleta y Col. 1992; Zavaleta, R. 1996).

Los conocimientos sobre concentraciones séricas sanguíneas de Ceftazidima en la altura, a más de 3,000 metros de altitud crea la necesidad de realizar estudios de investigación para el uso eficiente en el tratamiento de enfermedades infecciosas en alpacas; generando una alternativa más en el tratamiento de éstas, favoreciendo a los productores alpaqueros con el uso de

este antibiótico, que determinan objetivos el tiempo total de permanencia sérica sanguínea y la determinación del tiempo de concentración inicial, máxima y final de la Cefotaxima en alpacas de la raza Huacaya machos y hembras adultos en la altura.

## II. REVISIÓN DE LITERATURA

### 2.1.- MARCO CONCEPTUAL.

#### 2.1.1.- Fisiología de la altura.

En la fisiología analizada de la alpaca se destaca que hay diferencia significativa entre los valores de mañana y tarde para temperatura rectal, temperatura cutánea y cortisol plasmático. Las variables glucosa sanguínea, volumen globular aglomerado, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y movimientos ruminales no muestran diferencia significativa a lo largo del día. Los resultados muestran la posibilidad de la existencia de un ritmo circadiano para el cortisol plasmático en esta especie (Raggi y Col. 1994).

El descenso de la presión de oxígeno con la altitud no solo afecta a los animales mamíferos sino también a los acuáticos en los ríos, lagos y tienden a equilibrarse con la atmósfera. Otra característica de las alturas es el descenso de la temperatura del aire, decreciendo aproximadamente 1 °C por cada 150 a 200 metros de altura, donde el frío tiende a reducir el metabolismo de los animales e incrementan las demandas energéticas (Hill, 1980).

La presión barométrica a diferentes alturas disminuye conforme aumenta progresivamente en la altura. Indicando que a nivel del mar la presión es de 760 mm Hg, mientras a 3000 metros de altura es de solamente 523 mm Hg y a 15000 metros es de 87 mm Hg. Esta disminución de la presión barométrica es la causa básica de todos los problemas de hipoxia, pues cada vez que disminuye la presión barométrica lo hace proporcionalmente a la presión de oxígeno permaneciendo está en todas las ocasiones ligeramente menor al 21 % de la presión barométrica total (Guyton, 2002).

Cuando la altura es menor a 3600 msnm. La oxigenación arterial esta moderadamente disminuida en un sujeto en reposo, por tanto suele exigir una mayor actividad del corazón, pero en cambio por encima de esta altura considerada crítica como promedio, la baja presión parcial de oxígeno en el alvéolo produce una deficitaria oxigenación arterial (Vargas, 1999).

Animales que se mantienen a grandes alturas como en el caso de los rumiantes, se produce la adaptación de los organismos a la disminución del aporte oxígeno. Donde se observa un aumento de las frecuencias: cardiacas, respiratoria y el vaciamiento de los reservorios de sangre. La disminución de la tensión del oxígeno; motiva la intensa estimulación funcional de la medula ósea y la elevación del N° de glóbulos rojos y de la tasa de hemoglobina en la sangre. La frecuencia cardíaca y la respiratoria recuperan sus valores fisiológicos en pocos días, después de esta activación en la medula ósea el metabolismo basal varía según las especies cuya intensidad está referido a la unidad de peso siendo más alto en los animales machos, el metabolismo basal es mayor que en las hembras y durante la etapa de crecimiento es más elevado referido al kilo de peso vivo, que en los animales adultos (Kolb, 1989).

Las paredes capilares son delgadas, el agua y las sustancias de peso molecular pequeño en ella disueltos (gases, sales, azúcares, aminoácidos, metabolitos, etc.) pueden atravesarlas libremente y difundirse con rapidez entre la sangre y los tejidos. Puesto que las pequeñas moléculas disueltas atraviesan libremente, podemos dejarlas de lado y considerar nuestro sistema formado exclusivamente de una membrana semipermeable, una sustancia

interior activa osmóticamente, pero indifusible (proteína) así como el agua exterior (Schmidt, 1981).

Los aspectos funcionales del intercambio micro circulatorio, es un proceso que tiene lugar a través de la pared del capilar. Se dan dos procesos principales de intercambio: filtración de volumen y la difusión. La filtración de volumen depende de las gradientes de presión transcapilar; la difusión está relacionada principalmente con las diferencias de concentración. La presencia de proteína en el plasma en concentraciones considerablemente por encima de las que hay en el líquido intersticial, confiere al plasma una presión oncótica que tiende a promover el movimiento del líquido desde el líquido intersticial al plasma a través del endotelio capilar. Oponiéndose a la influencia de la proteína del plasma, la presión hidrostática generada por el corazón tiende a promover la filtración de líquido hacia el compartimiento del líquido intersticial. La distribución del volumen de líquido entre los compartimientos vascular e intersticial depende de un delicado equilibrio de estos factores. Varios investigadores han mencionado que la vasodilatación metabólica se debe a un déficit de oxígeno o aun aumento de dióxido de carbono o a la concentración del ion potasio la naturaleza del material dilatador a un no es conocido pero se le denomina metabolito (MalconIm, 1972).

Los factores que influyen en la depuración de los fármacos son la dosis, el flujo sanguíneo, la función intrínseca de los órganos involucrados (hígado, riñón, corazón) y la fijación a las proteínas plasmáticas. Así la excreción de medicamentos con velocidades de eliminación depende en gran parte del flujo sanguíneo del órgano que lo elimina, el tamaño y la capacidad funcional del hígado para metabolizar o del riñón para filtrar o secretar un medicamento. La

P02 baja, a una altitud elevada, produce dilatación arteriolar, y si la autorregulación cerebral no compensa, hay un incremento de la presión capilar y favorece una mayor trasudación de líquido al tejido encefálico asociándose con edema cerebral. En la aclimatación a la altitud hay cambios compensadores en los tejidos, las mitocondrias que son el sitio de las reacciones oxidantes aumenta en número y hay un incremento de hemoglobina que facilita el desplazamiento de oxígeno en los tejidos (Ganong, 2005).

Un incremento en la tensión de oxígeno o en el PH causan vaso dilatación como lo hace un aumento en la tensión de bióxido de carbono. Un aumento en la temperatura debido al calor generado por el metabolismo, ejerce un efecto directo sobre la vasodilatación. Con el paso del plasma sanguíneo al glomérulo dentro de la capsula de Bowman, la tasa de filtración depende de la presión hidrostática, la permeabilidad de la membrana glomerular y del área de superficie de los capilares glomerulares. La primera es determinada por el grado de constricción de las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo. La membrana solo permite el paso a pequeñas moléculas y por tanto, el líquido de la capsula no tiene proteínas. Por otro lado este último contiene iones y pequeñas moléculas del plasma (Svendensen y Co., 1984).

La secreción tubular es el proceso por el que sustancias que se encuentran en los capilares peritubulares se transportan hacia la luz tubular a través del epitelio tubular. Es importante la distinción entre secreción y excreción, éste último es el proceso global de formación de orina en los riñones, de tal modo que una sustancia filtrada en el glomérulo puede ser parcialmente reabsorbida en una o más regiones de la nefrona, no secretarse y así ser excretada. La nefrona es capaz de secretar no solo compuestos endógenos, sino también

exógenos tales como medicamentos; en general estos compuestos sufren biotransformación hepática, y posteriormente pueden ser transportadas activamente en las células epiteliales de la nefrona hacia la luz tubular (Sacristán, 1995).

El equilibrio electrolítico y la eliminación de los desperdicios, se regulan en gran medida por la integración equilibrada del flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la actividad túbulo renal; es así puesto que el intercambio de agua, electrolitos y otras sustancias, a través de los capilares es continuo. Es necesario el equilibrio apropiado en el intercambio de líquido para mantener la distribución del volumen entre los compartimientos vasculares e intersticiales. Un complejo de factores neuronales, hormonales, físicos y tisulares locales regula esta cooperación (Malcolm, 1972).

## **2.2. FARMACOLOGÍA DE LAS CEFALOSPORINAS.**

### **2.2.1 Farmacodinamia**

Es el mecanismo por medio del cual los fármacos producen respuestas biológicas en los organismos del animal. Los mecanismos de acción farmacológica, las relaciones estructurales actividad y las relaciones que se producen entre respuesta y dosis o concentración plasmática (Sumano, 1997).

Es el destino de las drogas en el organismo vivo donde se producen la combinación con las proteínas plasmáticas, la cual se lleva a cabo en esa proporción con las proteínas especialmente las albúminas y muy poco con las globulinas, la proporción conveniente con la droga combinada varía mucho según la naturaleza de la misma, siendo entonces como un reservorio del cual el medicamento se libera lentamente para ejercer su acción (Litter, 1994).



### 2.2.2 Farmacocinética.

Se considera como el movimiento de este en el cuerpo, calculando su desplazamiento en los diversos niveles orgánicos (compartimientos), la forma en que el organismo biotransforma los medicamentos y las características de su excreción o eliminación. La absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción determinan su concentración en el plasma, que por lo general es proporcional a la concentración en los receptores específicos del fármaco. Debido a que la concentración del fármaco en el ambiente directo de los receptores, se supone comúnmente que la concentración plasmática de un fármaco puede relacionarse con la duración de su acción (Merck, 1993).

Las drogas pasan desde la sangre al líquido intersticial por transporte pasivo a través de los capilares por difusión simple y filtración, actuando algunas en la superficie celular, mientras que otras pasan luego al líquido intracelular. El volumen de líquido en el que parece distribuirse o diluirse el fármaco se denomina volumen aparente de distribución. Este parámetro informa sobre la concentración plasmática esperada para una dosis concreta y también sobre la dosis requerida del fármaco para obtener una concentración concreta. Cada fármaco se distribuye en el organismo de un modo particular. Las proteínas del plasma pueden constituir un depósito o reservorio, pero los principales depósitos de las drogas se encuentran en los tejidos. En estos depósitos de almacenamiento las drogas se encuentran en equilibrio con el plasma sanguíneo y se van liberando lentamente a aquéllas a medida que se metabolizan y se excretan (Litter, 1994; Merck, 1993).

Las drogas en el organismo no permanecen indefinidamente, desaparecen por eliminación química, o sea, por transformación metabólica o biotransformación

y por excreción, es decir, el pasaje de las drogas al exterior; las diferencias en la duración de estos fármacos en diversas especies a menudo pueden atribuirse a diferencias en sus ritmos de biotransformación o excreción (Litter, 1994; Merck, 1993).

La orina constituye la mayor ruta de excreción de los medicamentos no metabolizados. Así como la orina alcalina incrementa la ionización de medicamentos ácidos, disminuyendo la reabsorción a nivel del nefrón. En forma similar, la excreción de bases débiles es incrementada por orina acida. Es decir, la excreción de un fármaco básico, en consecuencia, será mayor en orina acida mientras que la excreción de un fármaco ácido aumentará al haber orina alcalina (Bergan, 2001).

En un grupo dado de animales adultos de una misma especie hay gran variación en la respuesta a una dosis determinada de medicamento. Estas diferencias son consecuencia de la variación biológica normal, inherente a los seres vivos, que hace no existan dos animales o personas iguales y que constituye una de sus características fundamentales, aun, si se eligiese animales de la misma especie, de edad similar, del mismo peso y sexo y aun de la misma camada, sometidos a un solo tipo de dieta y en similares condiciones ambientales, pero aun así existe una amplia variación individual en la respuesta a las drogas (Litter, 1994).

La influencia del sexo sobre los efectos de fármacos y las reacciones farmacológicas adversas se relaciona principalmente con la función reproductiva. Sin embargo, la velocidad de biotransformación y, por lo tanto, de eliminación de algunos compuestos endógenos y extraños, puede diferir entre animales machos y hembras. Se han observado en ocasiones ciertas

variaciones en la respuesta a ciertos fármacos entre los machos y las hembras, El sexo puede también tener importancia en el proceso de biotransformación, en el macho, la hormona masculina (la testosterona) estimula la actividad enzimática (Merck, 1993; Litter, 1994).

### **2.2.3 Cefalosporinas.**

Es un grupo de antimicrobianos que derivan de un hongo *Cephalosporium acremonium*, tanto por su cronología y su aparición, como sus características farmacológicas lo conllevan a ser uno de los antibióticos más eficaces en farmacología. Las Cefalosporinas, es una clase de los antibióticos beta-lactámicos (Alvarez, 2008; Davalos, 1998; Cuesta, 1988).

### **2.2.4 Cefalosporinas de tercera generación.**

Las cefalosporinas de tercera generación poseen, en general, similar actividad contra gérmenes Gram positivo, que la de primera generación. Sin embargo las de tercera generación son altamente resistentes a las betalactamasas y poseen adecuada actividad antibacteriana ante numerosas infecciones provocadas por gérmenes Gram negativos entéricos (Cuesta, 1988; Pulido, 2007).

Son antimicrobianos betalactámicos con un espectro mayor que sus congéneres de primera generación, abarcan microorganismos gram positivos y gram negativos. Como todos los agentes betalactámicos, tienen actividad bactericida con excelente penetración, absorción y buena concentración en tejidos y sangre (Calderón, 2006).

*Estas* cefalosporinas de tercera generación se deben utilizar para el tratamiento o prevención de infecciones por gérmenes gram-negativos, especialmente las producidas por Enterobacteriaceae, debido a que son

activas en altos porcentajes y a que estos gérmenes habitualmente son resistentes a las primeras cefalosporinas (Rivas y Col. 2002).

Constituyen una verdadera revolución dentro del arsenal terapéutico de estos últimos años, sus propiedades farmacocinéticas y su espectro antimicrobiano así lo confirman, su vida media prolongada de hasta 36 h con concentraciones óptimas en sangre, la posibilidad de administración por vía parenteral (EV o IM), así como su amplio poder bactericida (más activo frente a cocos gram positivos, mayor acción frente a bacterias gram negativas y acción contra gérmenes anaerobios). Son características que ofrecen al médico una nueva alternativa terapéutica (Zamora y Col. 1998).

La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación, efectiva contra una amplia gama de bacteria gram positiva y negativa. Tiene buena absorción en gran variedad de animales domésticos después de su administración parenteral. Su alta biodisponibilidad y buena penetración en los tejidos, resulta de la obtención de concentración plasmática elevadas al inicio de su absorción. Los estudios farmacocinéticas en diversas especies, incluyendo al bovino han demostrado que las concentraciones de ceftazidima en el plasma y en los tejidos se encuentran arriba de las CMI (concentración mínima inhibitoria) de la mayoría de los microorganismos, validando así su eficacia (Ocampo, 2008).

#### **2.2.5 Mecanismo de acción.**

Los estudios realizados in vitro demuestran que las cefalosporinas son bactericidas porque inhiben la síntesis de la pared celular, Por inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana se va a caracterizar por su espectro antimicrobiano y por su elevada estabilidad frente a penicilinasas o betalactamasas, su acción bactericida se debe a la inhibición de la síntesis del

mucopéptido de la pared celular dando lugar esferoplastos que pierden su permeabilidad selectiva (Lilly, 1999; Jiménez, 2004; Sumano, H. 1997; Filho, 1999; Lilly, 2003).

La ceftazidima es un antimicrobiano bactericida, inhibe la síntesis de la pared celular uniéndose a uno o más sitios de enlace proteico a penicilina (PFPs), estas proteínas están asociadas con la síntesis de la pared celular, lo que resulta en una pared defectuosa que es osmóticamente inestable. Las cefalosporinas, al igual que las penicilinas, pueden romper la pared celular de las bacterias al disminuir la disponibilidad de mureinhidrolasa (acción de autólisis), una enzima implicada en la división celular, destruyendo la pared celular (Lilly, 2003; Zamora y Col. 1998).

Las cefalosporinas pueden causar lisis a las bacterias susceptibles por acción en la pared celular de las bacterias donde son esenciales para su desarrollo y el peptidoglicano para la estabilidad de su estructura, la biosíntesis del peptidoglicano involucra treinta enzimas y considera tres etapas de transpeptidación que ocurre fuera de la membrana celular y produce el entrecruzamiento completo entre las dos cadenas donde actúan los cefalactámicos y así inhiben la enzima transpeptidasa causando lisis bacteriana; los betalactámicos se unen específicamente por enlaces covalentes, por la cual es inhibida la división celular inducida por betalactámicos. Su eficacia tiene relación más con el tiempo de acción que la concentración en el medio activo, su efecto bactericida es cuatro veces más su concentración que la CIM. El efecto post antibiótico dura dos horas frente a cocos gram positivos y es inexistente ante los cocos gram negativos (Cuesta, 1988).

### 2.2.6 Acción Farmacológica.

El antibiótico cefalosporínico de tercera generación, de administración parenteral. Presenta un grado elevado de estabilidad frente a la betalactamasa, teniendo una excelente actividad frente a un espectro de mayor número de bacterias Gram negativas (la mayoría de las enterobacterias) y Gram positivas (Sumano, 1997).

La actividad antibacteriana del cefalosporínico de tercera generación incluye usualmente a los siguientes microorganismos: Bacterias gram positivas; *Staphylococcus aureus* (incluso cepas productoras de betalactamasas). *Staphylococcus epidermidis*. *Streptococcus pyogenes* (grupo A). *Streptococcus pneumoniae*. *Streptococcus agalactiae* (grupo B). *Streptococcus viridans*. Bacterias gram negativas: *Aeromonas sp.* *Alcaligenes sp.* *Branhamella catarrhalis*. *Citrobacter sp.* *Enterobacter sp.* (Algunas cepas). *Escherichia coli*. *Haemophilus ducreyji*. *Haemophilus influenzae*. *Haemophilus parainfluenzae*. *Klebsiella sp.* *Moraxella sp.* *Morganella morganii*. *Neisseria gonorrhoeae*. *Neisseria meningitidis*. *Plesiomonas shigelloides*. *Proteus mirabilis*. *Proteus vulgaris*. *Pseudomonas aeruginosa* (algunas cepas). *Salmonella* (algunas cepas incluyendo *S. typhi*). *Serratia marcenses*. *Shigella*. *Vibrio sp.* *Yersinia sp.*

La ceftazidima también muestra actividad in vitro contra especies de *Bacteroides* y *Clostridium* (Hoffman, 1984; Davalos, 1998).

## 2.3. FARMACOCINÉTICA DE LA CEFTAZIDIMA.

### 2.3.1. Absorción.

Para que los fármacos alcancen la biofase en contacto con sus receptores, deben atravesar diversas barreras corporales que les pone resistencia en función a la naturaleza de las membranas que poseen, tales membranas

pueden estar constituidas por varias capas de células. La solubilidad en fase acuosa cuanto mayor solubilidad (velocidad con que el fármaco se diluye en la fase acuosa), mayor y más rápida es su absorción (Alvarado, 2000).

La mayoría de las Cefalosporinas de tercera Generación requieren de administración parenteral; la Ceftazidima no se puede administrar por vía oral. Su penetración tisular es muy buena en la mayoría de tejidos, incluyendo el líquido sinovial, líquido pericardio, líquido cefalorraquídeo y humor acuoso; la inyección intramuscular de una solución o suspensión no irritante por lo general, las inyecciones de medicamentos suspendidos en un disolvente acuoso se absorben con rapidez y dan una respuesta pronta (Davalos, 1998; Meyer, 1980).

La cefalosporina de tercera generación (Ceftazidima), se absorbe 100% después de su administración intramuscular; cuando se aplica por vía intravenosa alcanza su concentración máxima en 30 minutos; por vía intramuscular en 3 horas, su unión a proteínas no es alta, por la cual su distribución en los tejidos es buena (Rodin, 2005; Alvarado, 2000).

La absorción por vía intramuscular depende de la vascularización del lugar de inyección, así mismo las drogas en el organismo no permanecen indefinidamente, desaparecen por eliminación química o sea por transformación metabólica o biotransformación y por eliminación. En un grupo de animales adultos de una misma especie hay variación en la respuesta a una dosis determinada de medicamentos; estas diferencias son consecuencia de la variación biológica normal, inherente a los seres vivos, que hace que no existan dos animales iguales y que se constituye una de sus características fundamentales, aun así se eligiese animales de la misma especie, de edad

similar, del mismo peso, sexo y aun de la misma carnada, sometidos a un solo tipo de dieta y en similares condiciones ambientales, aun así existe una amplia variación individual en la respuesta a las drogas (Litter, 1994).

### **2.3.2. Distribución.**

Ceftazidima, se une entre 83 a 96% a proteínas plasmáticas y, en niños en 50%, puede distribuirse a nivel del humor acuoso, tejido bronquial inflamado, líquido cefalorraquídeo, hígado, pulmones, oído medio, placenta, cordón umbilical, líquido amniótico, líquido pleural, próstata, líquido sinovial (Rodin, 2005).

La distribución de las cefalosporinas de tercera generación es amplio a nivel de todo el organismo incluyendo huesos, líquido sinovial, pleura y en especial riñón y orina. La mayoría logra buena concentración en bilis, su ingreso a la unidad feto placentaria es variable pero siempre inferior al 10%, su penetración a la glándula mamaria después de la aplicación parenteral es variable pero a menudo constituyen un gran recurso en el tratamiento de la mastitis vía intramamaria y parenteral, de acuerdo a su cinética se debe administrar 2 veces y 4 veces al día en casos severos y pues al parecer muchas de la cefalosporinas llegan hasta el epitelio y no se difunden hacia la leche (Sumano, 1997).

Después de una dosis intramuscular, las máximas concentraciones séricas tienen lugar entre 1 y 4 horas. La unión del antibiótico a las proteínas del plasma es del orden del 58 a 96%. La ceftazidima se distribuye ampliamente en la mayor parte de los órganos, tejidos y fluidos, incluyendo la vesícula biliar, el hígado, los riñones, los huesos, útero, ovarios, esputo, bilis y los fluidos pleural y sinovial. La duración de las concentraciones plasmáticas eficaces es



considerable: así, por ejemplo, después de la dosis intramuscular de 50 mg/kg se obtienen en el oído medio concentraciones de 35 a 20 ug/ml que se mantienen hasta 48 horas (Perry y Col. 2001).

La ceftazidima, tiene una mayor afinidad por las proteínas de enlace a penicilina 1b, 2 y 3 de E. coli, que las cefalosporinas de primera generación. La actividad in vitro es semejante a la observada con cefotaxima y moxalactam contra Pseudomonas. Los estudios in vitro e in vivo han demostrado sinergia cuando se usa ceftriaxona más aminoglucósido contra P. aeruginosa. Se ha reportado un volumen de distribución dependiente de la dosis, La unión a proteínas de la droga es de 85 a 95% y menor en niños. Cerca de 40-60% (Rodin, 2005).

Los fármacos libre o no fijado a proteínas plasmáticas pueden tener acceso a los tejidos y a los receptores ubicados fuera del sistema vascular y así producir un efecto farmacológico. La albúmina es la proteína a la cual se une la mayoría de los fármacos especialmente los que son ácidos o neutros. Otras proteínas plasmáticas que participan en la fijación de medicamentos son las globulinas y la glicoproteína, a los que se unen los fármacos básicos. Esto dependerá de la afinidad de la proteína por el fármaco y del número de sitios de fijación. En general la interacción medicamentosa sobre la fijación de un medicamento a las proteínas plasmáticas, es un aumento de la concentración de medicamento libre o no fijado debido a que el número de sitios de fijación en una proteína es limitado, también dependerá de las concentraciones tanto del fármaco como de la proteína. En consecuencia, una mayor cantidad de fármaco llega a los órganos lo cual puede eventualmente influenciar el efecto farmacológico así como el tiempo requerido para eliminar el fármaco, se ha reportado que 2

horas después de la inyección intramuscular de 1 g, los picos de concentración plasmática son de 43 y 80 ug/ml respectivamente, y es más prolongada en neonatos (Usor y Col. 1992; NAPÓLES, 2000).

### **2.3.3. Metabolismo y excreción.**

En general, las cefalosporinas de tercera generación no tienen metabolitos activos, excepto la cefatoxima. Todas se excretan por vía renal (filtración glomerular), a excepción de la cefoperazona y la ceftriaxona cuya excreción es biliar (en un 70%, y 40%, respectivamente); de allí que en la mayoría de ellas debe regularse la dosis en insuficiencia renal y pueden ser retiradas en forma eficaz por hemodiálisis; las cefalosporinas se biotransforman a nivel del hígado como la cefatoxina, ceftiofrudo, cefazolina, en general los metabolitos con un radical desacetil son biológicamente activos. (Davalos, 1998; Sumano, 1997).

La biotransformación de las cefalosporinas por el huésped no es clínicamente importante y su eliminación ocurre a través de la vía renal por secreción tubular y/o filtración glomerular y puede alcanzar valores de 200 a 2000 ug/ml y se recupera en la orina entre un 55 - 90% de las dosis administradas en las primeras horas. (Rivas y Col. 2002).

La ceftazidima se metaboliza, aparentemente, a nivel intestinal (y después se excreta); sin embargo, al parecer se metaboliza en cantidades mínimas, por lo que el medicamento restante entre 33% a 67% se excreta sin cambios en la orina mediante filtración glomerular, El resto, se elimina a través de la bilis, por vía fecal. Una pequeña cantidad de la ceftazidima es metabolizada en los intestinos ocasionando un metabolito inactivo antes de ser eliminada (Rodin, 2005; Perry y Col. 2001; Gerald, 1990; Bergan, 1987).

Las cefalosporinas parenterales son metabolizadas por el hígado y excretadas en sus formas originales o metabolizadas por los riñones. La excreción con casos de insuficiencia renal debe ajustarse la dosis o espaciar los intervalos de dosificación. Los agentes bloqueadores de los túbulos (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar sustancialmente los valores séricos, porque retardan la secreción tubular de la mayoría de las cefalosporinas, pero no del moxalactam. Cefaperazona y cefpiramide que son las excepciones por que éstas se excretan por la bilis en las heces y es por eso que son frecuentemente utilizadas en pacientes con insuficiencia renal. La hiperbilirrubinemia induce un incremento en la excreción urinaria, lo cual conlleva a una reducción en la excreción biliar. Aquellas cefalosporinas que contienen grupos acetilo (Cefalotina, Cefquinona, cefapirina y cefatoxina) son desacetilados en el hígado y sus metabolitos son biológicamente menos activos que los compuestos madre. Los metabolitos desacetilados son también excretados por vía renal. (Rivas y Col. 2002).

Los fármacos cruzan las membranas por Transporte pasivo; por lo común ingresa por difusión pasiva contra un gradiente de concentración por su solubilidad en la bicapa de lípidos. Cuanto mayor sea el coeficiente mencionado, tanto más grande será la concentración del medicamento en la membrana y más rápida su difusión. La mayor parte de las membranas celulares solo permite el paso de moléculas pequeñas, por el mecanismo mencionado. Las moléculas del fármaco no ionizadas por lo regular son liposolubles, a cambio las moléculas ionizadas no pueden penetrar por su escasa liposolubilidad. La característica de transporte activo, como son selectividad, inhibición competitiva por congéneres, necesidad de energía,

saturabilidad y desplazamiento contra un gradiente electroquímico, y la difusión Facilitada; proceso de transporte mediado por portadores en que no hay utilización de energía y el desplazamiento del fármaco no se produce contra un gradiente electroquímico. La administración por vía intramuscular, la absorción se hace por difusión pasiva. Así los fármacos en solución acuosa se absorben con gran rapidez dependiendo del flujo de sangre por el sitio de inyección. También se produce una absorción muy lenta con el fármaco de solución oleosa. (Leslie y Col. 1996).

El metabolismo de los fármacos al igual que las sustancias naturales del organismo se realiza por intermedio de sistemas enzimáticos. Muchos fármacos pueden estimular a las enzimas microsómicas hepáticas lo que causa síntesis de nueva proteína con un aumento en la cantidad de retículo endoplásmico liso y otros componentes del sistema microsómico dentro de los hepatocitos. Un inductor de enzimas microsómicas causa una reducción de la vida media plasmática de un agente administrado concomitantemente, al acelerar su biotransformación y excreción, ya que el metabolismo de los fármacos se realiza principalmente en el hígado. (Figuroa, 1993).

## **2.4. ENSAYOS DE SENSIBILIDAD.dd**

### **2.4.1. Método de Difusión en Agar.**

El método de difusión en agar, en función sobre todo de su comodidad, economía, fiabilidad es adecuada para la mayoría de bacterias patógenas en lo que ha requerimientos nutricionales se refiere, ha sido, y aún es, uno de los más utilizados en laboratorios de todo el mundo. Los ensayos de sensibilidad basados solamente en la presencia o ausencia de una zona de inhibición sin importar su tamaño, no son aceptables. Resultados confiables solo se puede

obtener con un disco de ensayo de difusión que use el principio de metodología estandarizada y con medidas de diámetro de zonas correlacionadas con la determinación de concentración inhibitoria mínima (CIM) con cepas conocidas susceptibles y resistentes a varios antibióticos (*Prat, 2005*).

El método microbiológico de difusión en placa, determina los niveles séricos los cuales tienen importancia dentro del uso de los antibióticos la que determinará en el tiempo en si de su actividad dentro el organismo, la forma de determinar esta medida cinética es por medio del uso de microorganismos sensibles al antimicrobiano del que se trate, donde se procede al cultivo del microorganismo en placas de agar (Mc Conkey, agar nutritivo, agar sangre etc.) conjuntamente con discos de sensibilidad preparados con anterioridad con los sueros sanguíneos extraídos en diferentes tiempos; los cuales al cabo de 24 horas se obtienen halos exentos de microorganismos, estos serán medidos mediante la regla de Vernier y serán llevados a la lectura con la curva de calibración, para determinar la concentración sérica para cada tiempo de recolección de muestras (*Zavaleta, 1987*).

#### **2.4.2.3. Laboratorio Clínico.**

##### **2.4.2.3.1. Técnica de Extracción de Sangre.**

La vena yugular es el lugar adecuado y se usa más frecuentemente en la alpaca, el caballo, bovinos, cabras y grandes mamíferos; la cantidad de sangre necesaria depende de la prueba o pruebas que se solicitan y de los métodos que se usan en el laboratorio donde se realizan las pruebas por regla general se considera seguro tomar aproximadamente 0.5 ml de sangre/kg de peso corporal en toda las especies (*Benjamín, 1991*).

La muestra sanguínea: debe ser recolectada usando recipientes estériles (aguja, jeringa, tubo, etc.) uno por animal, e identificados (especie, edad, sexo, fecha). En el caso de usar jeringa, la sangre puede hemolizarse al meter la muestra en el tubo de ensayo si no se toman ciertas medidas: Hay que remover la aguja, reposar la punta de la jeringa contra la pared interior del tubo estéril y lentamente expulsar la muestra de sangre, asegurando que así resbale contra el fondo del tubo y no se produzca hemolisis. En un lugar seguro y sombreado se puede dejar reposar el tubo de sangre para que coagule y se pueda extraer el suero. La toma de muestra se haría igual que con el suero, pero tomando más precauciones de que la muestra se mantenga siempre estéril. En el laboratorio al centrifugar la muestra completa se podría separar plasma de la parte celular para pronto realizar estudios serológicos (*Luna y Col. 1990*).

La sangre se extrae de los animales para una gran variedad de propósitos; la comparación de la sangre obtenida con el método de cánulas alojadas permanentemente en animales en estado libre que con la sangre obtenida por métodos más convencionales ha mostrado diferencias significativas, debería verificarse el método de muestreo de sangre utilizado en busca de cualquier cambio asociado, entonces sería posible ver si un animal es capaz de adaptarse a un procedimiento y en efecto este menos estresado, en pro de una buena ciencia y la mejora del bienestar animal. (*Otto y Col. 1993*).

## **2.5. ANTECEDENTES.**

En Alpacas después de haber aplicado dosis única de 1mg/kg de p.v. (I.M); La concentración sérica sanguínea inicial promedio a los 30 minutos en animales machos fue de  $10.01 + 2.17 \mu\text{g/ml}$  y en animales hembras,  $13.47 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ ;

mientras que el nivel sérico sanguíneo máximo promedio se obtuvo a 1.0 hora en animales machos con  $11.1 \pm 1.81 \mu\text{g/ml}$  y en animales hembras,  $14.72 \pm 4.1 \mu\text{g/ml}$ ; el nivel sérico sanguíneo final promedio fue a las 08 horas en animales machos con  $1.2 + 1.2 \mu\text{g/ml}$  y en animales hembras,  $1.13 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$  y concentración nulas a las 12 horas post administración (Aragón, 2008).

La farmacocinética de YM-13115, ceftriaxona y ceftazidima fueron estudiados en ratas, perros y monos rhesus, administrada por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/kg a ratas, perros y monos. La vida media plasmática en ratas fue de 48 min para el YM-13115, de 34 minutos para la ceftriaxona y 14 min para ceftazidima. En los perros, fueron 21,9 min para YM-13115, 50,7 min para ceftriaxona y 49,0 minutos para la ceftazidima. La concentración plasmática para ratas de YM-13115 en plasma 5 min después de la inyección fue de 97.7,  $\mu\text{g/ml}$  y se redujo biexponencialmente a 22.0  $\mu\text{g/ml}$  a los 90 min. El nivel en plasma de ceftriaxona fue 105  $\mu\text{g/ml}$  a los 5 min. Y se redujo monoexponencialmente a 8.4  $\mu\text{g/ml}$  a los 120 min. Ceftazidima exhibió la menor concentración plasmática-tiempo, registrando 60.3 y 4.3  $\mu\text{g/ml}$  a los 5 y 60 min., respectivamente. La concentración plasmática-tiempo de los tres antibióticos para los perros: El nivel en plasma a los 5 min. Después de la administración fue de 100  $\mu\text{g/ml}$  de YM-13115, 111  $\mu\text{g/ml}$  de ceftriaxona, y 112,  $\mu\text{g/ml}$  de ceftazidima. De los tres compuestos, sin embargo, YM-13115 se eliminó con mayor rapidez; en 2 h, el nivel de plasma fue de 1.3,  $\mu\text{g/ml}$  en comparación con 10,0  $\mu\text{g/ml}$  de ceftriaxona y 11,7  $\mu\text{g/ml}$  de ceftazidima. A las 6 h, las concentraciones de ceftriaxona y ceftazidima fueron de 0,63 y 0.57  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente (Matsui y Col. 1984).

El objetivo fue determinar la farmacocinética de ceftazidima tras la administración subcutánea y continua infusión IV a perros sanos y la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de ceftazidima para los aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. Se dispusieron de 10 perros adultos sanos.

El procedimiento para la CIM de la ceftazidima por 101 aislados clínicos de *P. aeruginosa* se determinó in vitro. Las concentraciones séricas de ceftazidima se determinaron después de la administración subcutánea de ceftazidima (30 mg/kg de peso corporal) a 5 perros e infusión IV continua de ceftazidima (dosis de carga, 4,4 mg/kg; velocidad de infusión, 4,1 mg/kg / h) de 36 horas a 5 perros. Los resultados para El CIM de la ceftazidima por *P. aeruginosa* fue  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$ ; todos los aislamientos fueron consideradas susceptibles. Después de la administración subcutánea de ceftazidima, la vida media fue de 0,8 horas, y la media de la concentración sérica de ceftazidima superado la CIM para *P. aeruginosa* en sólo 4,3 horas. El promedio de concentración sérica de ceftazidima superó los 16  $\mu\text{g/ml}$  durante la infusión continua IV. Se llegó a la conclusiones tal que la administración de ceftazidima por vía subcutánea (30 mg/kg, cada 4 h) o como una constante infusión intravenosa mantendría la concentración sérica de ceftazidima por encima de la CIM determinado para 101 aislamientos clínicos de *P. aeruginosa*. El uso de estas dosis pueden ser apropiados para el tratamiento de perros con infecciones causadas por *P. aeruginosa*. (Moore y Col. 2000).

La ceftazidima, se utiliza ampliamente para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Los objetivos del presente estudio fueron caracterizar la farmacocinética de ceftazidima y estimar el CMI frente a *P.*



aeruginosa, después de su inyección intramuscular (IM) de administración en dos momentos diferentes de dosificación (08:30 h y 20:30 h) a los perros, con el fin de determinar si la administración del tiempo del día modifica la farmacocinética de ceftazidima y/o previstas antipseudomónica eficacia clínica. Seis perros mestizos sanos se les administraron pentahidratado ceftazidima por vía intramuscular en una dosis única de 25 mg/kg en ambos las 08:30 y las 20:30 h, dos semanas de diferencia. Las concentraciones plasmáticas ceftazidima se determinaron mediante análisis microbiológicos. Los parámetros farmacocinéticos y la hora por encima de la concentración inhibitoria mínima ( $T > MIC$ ) y  $4xMIC$  de *Pseudomonas aeruginosa* se calcula a partir de la curva de disposición de cada perro. No se encontraron diferencias entre las administraciones durante el día y la noche se encontraron para los principales parámetros farmacocinéticos, incluyendo  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$  y medio, el AUC y MRT, sin embargo, la alta variabilidad interindividual se muestra por estos valores y el pequeño número de individuos pueden ser responsables de esta falta de la diferencia. Velocidad de absorción fue significativamente en  $\mu g/ml$  mayor después de la 20:30 h a 08:30 h de administración. No hubo diferencias significativas entre  $T > MIC$  se encontraron al comparar la 08:30 h y de 20:30 h administraciones.  $T_{media} > MIC$  valores predichos un efecto bacteriostático favorables para todas las cepas susceptibles de *P. aeruginosa* a las 12 h del intervalo de dosis, tanto en tiempos de la administración. Nuestros resultados sugieren que la actividad antipseudomónica similar puede esperarse cuando ceftazidima se administra a las 8:30 y 20:30 h, sin embargo, como sólo dos puntos de tiempo de administración de la droga fueron exploradas, no

podemos sacar conclusiones de los tiempos de tratamiento otros durante las 24 horas (Monfrinotti y Col. 2010).

Las propiedades farmacocinéticas de ceftazidima, se han investigado en cinco gatos después de la única intravenosa (IV) y la administración intramuscular (IM) a una dosis de 30 mg/kg. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftazidima para algunos Gram negativos (*Escherichia coli*, n = 11) y Gram positivas (*Staphylococcus spp.*, n=10) de las cepas aisladas de casos clínicos se determinaron.

Después de la administración IV, la distribución fue rápida ( $t_{1/2} (d)$   $0,04 \pm 0,03$  h), con un área bajo la concentración sérica ceftazidima: curva de tiempo (AUC ( $0 - \infty$ )) de  $173,14 \pm 48,69$   $\mu\text{g h /ml}$  y un volumen de distribución ( $V (d (ss))$ ) de  $0.18 \pm 0.04$  L/kg. Por otra parte, la eliminación fue rápida, con un aclaramiento plasmático de  $0,19 \pm 0,08$  L/kg h, y una  $t_{1/2}$  de  $0,77 \pm 0,06$  h. La concentración máxima en suero ( $C_{max}$ ),  $T_{max}$ , AUC ( $0-\infty$ ) y la biodisponibilidad de la administración IM fueron  $89,42 \pm 12,15$   $\mu\text{g /ml}$ ,  $0,48 \pm 0,49$  h,  $192.68 \pm 65.28$  h  $\mu\text{g /ml}$  y  $82,47 \pm 14,37\%$ , respectivamente. Ceftazidima CMI para *E. coli* varió 0,0625 a 32  $\mu\text{g /ml}$  y de *Staphylococcus spp.* De 1 a 64 mg/ml.  $T > CMI$  estuvo en el rango 35-52% (IV) y 48-72% (IM) del intervalo de dosificación recomendada (8-12 h) para las bacterias con una CMI 90  $\mu\text{g /ml}$  (Albarellos y Col. 2007).

Se ha estudiado la farmacocinética de la ceftazidima en la rata y se ha propuesto un modelo farmacocinético fisiológico para la predicción de niveles tisulares del antibiótico en función del tiempo. Se ha elaborado un modelo farmacocinético fisiológico limitado por el flujo sanguíneo para describir la disposición de la ceftazidima en la rata. Dicho modelo incluye 10

compartimentos anatómicos (plasma arterial, plasma venoso, corazón, pulmones, hígado, intestino, riñones, grasa, músculo y piel), 9 de ellos no eliminadores y 1 eliminador (riñones). El modelo se ha validado en la rata y se ha extrapolado al hombre, con el fin de predecir la disposición de la ceftazidima tanto en voluntarios sanos como en individuos con la función renal alterada. Por otra parte, a nivel alométrico, la normalización de las concentraciones plasmáticas de la ceftazidima obtenidas en tres especies animales (rata, perro y hombre) de acuerdo con el método de Dedrick, da lugar a la superposición de los niveles de las dos especies animales de laboratorio, observándose, sin embargo, un alejamiento en el caso del hombre. Por el contrario, el método de normalización propuesto por Torres-Molina y Col. permite la superposición de los niveles plasmáticos obtenidos en las distintas especies animales (Granero, 1991)

Se obtuvo resultados de la ceftazidima en caninos con dosis de 25 mg /Kg. de peso vivo, administrada por vía intravenosa niveles séricos a los 0 minutos en animales machos de  $14.13 \pm 2.10 \mu\text{g} /\text{ml}$  y en animales hembras  $16.14 \pm 2.34 \mu\text{g} /\text{ml}$ ; el nivel 178 sérico sanguíneo final promedio fue a las 4 horas en animales machos con  $7.09 \pm 1.60 \mu\text{g} /\text{ml}$  y en animales hembras  $8.18 \pm 2.81 \mu\text{g} /\text{ml}$  y concentraciones nulas a las 6 180 horas post administración Rivera (2012).

### III.- MATERIAL Y METODOS.

#### 3.1. LUGAR DE ESTUDIO.

El trabajo de investigación se llevó a cabo en el Centro de Investigación y Producción “Carolina” administrada por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional del Altiplano ubicado en el distrito de Puno Perú, de la Región del mismo nombre dicho fundo se encuentra ubicado a una altitud de 3824 metros, 15° 52` 11`` de Latitud Sur y 70° 24`32`` de Longitud Oeste. Con una época de lluvias caracterizada por presentarse los meses de noviembre hasta abril y época de seca (mayo a octubre). Se caracteriza por su clima frío y seco con fuertes corrientes de aire, donde la temperatura llega a 18°C en el día (SENAMHI, 2016).

#### 3.2. MATERIAL EXPERIMENTAL.

##### 3.2.1. Animales:

Para el trabajo se utilizó 12 alpacas de la raza Huacaya distribuidos en 06 machos de 2 años y 06 hembras 2 años, animales adaptados a un sistema de crianza extensiva y alimentación con pastos naturales.

##### 3.2.2. Fármaco.

**Ceftazidima:** [6R-[6 $\alpha$ ,7 $\beta$ (Z)]]-1-[[7-[[2-amino-4-tiazolil][(1-carboxi-1-etiletoxiimino]acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]piridinio,pentahidrato.

De 1 gr. Liofilizado con ampolla 4 ml de agua destilada para reconstitución.

##### 3.2.3. Equipos Y Materiales.

###### 1 Equipos Clínico.

> Termómetro rectal.

> Estetoscopio.

## **2. Equipo de Pesado.**

> Balanza de reloj con capacidad de 100 Kg.

## **3. Material de Identificación.**

> Collares

> Plumón indeleble.

> Pintura en Spray.

## **4. Material de Recolección de Muestras.**

### **a. Material de antisepsia.**

> Alcohol yodado al 3%.

> Torundas de algodón esterilizadas.

### **b. Material de Vidrio y descartable.**

> Tubos vacutainer de tapón rojo sin anticoagulante.

> Viales.

> Jeringas hipodérmicas de 5ml.

> Aguja hipodérmica N° 21G x 1 1/2 descartables.

### **c. Equipo de laboratorio.**

> Pipeta automática de 20 µL

> Pipeta automática de 1 mL.

> Placas Petri

> Viales

> Pinza simple

> Ansa de platino

> Mechero

- > Tips o puntas terminales de pipeta automática de 1 mL.
- > Tips o puntas terminales de pipeta automática de 20  $\mu$ L.
- > Calculadora científica Fx 3600 P.
- > Computadora CORE I3 (hoja de cálculo Excel 2010).

### **3.3. METODOLOGÍA.**

#### **3.3.1. Examen Del Animal.**

Se realizó el examen físico de los animales mediante el uso de los medios propedéuticos (inspección, auscultación, palpación y percusión) para determinar el estado de salud, observándoseles como clínicamente sanos, cada uno de los animales fueron identificados con collares de plástico codificados; procediéndose a la toma de peso mediante el uso de una balanza tipo reloj con la finalidad de calcular la dosis de droga para cada animal.

#### **3.3.2. Administración Del Fármaco.**

- Se administró Ceftazidima en dosis única de 30 mg/kg. de peso vivo por vía intramuscular profunda a nivel del músculo semitendinoso.

#### **3.3.3. Extracción De Sangre.**

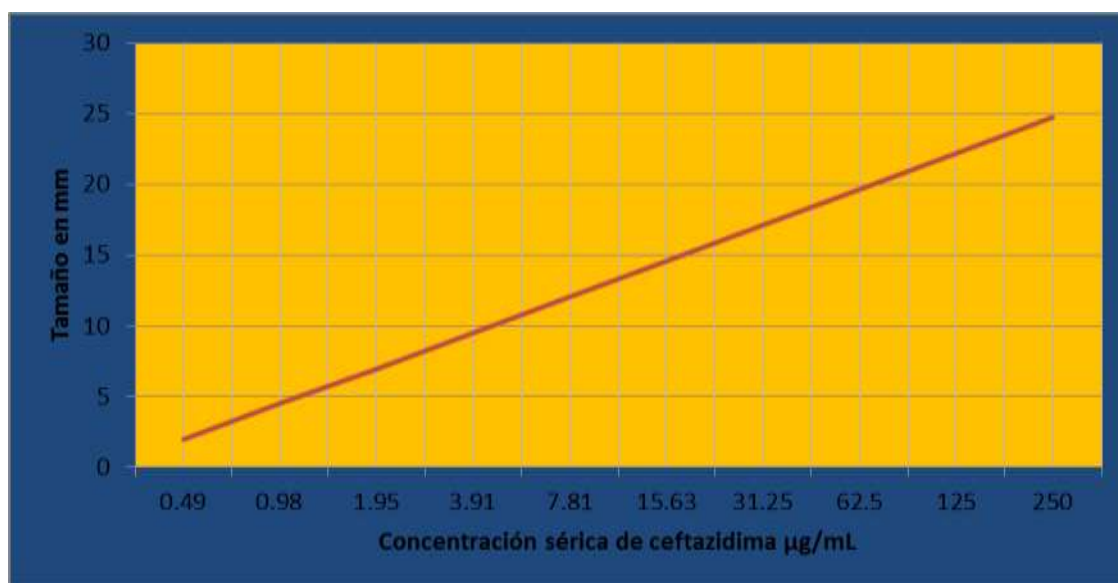
- El material utilizado para la extracción de sangre fueron los tubos vacutainer de tapa roja sin anticoagulante y fueron rotulados de acuerdo a la identificación (número de collar) del animal y la hora de toma de muestra.
- Seguidamente se realizó la sujeción del animal (atrapándolo con la mano izquierda del cuello y con la mano derecha de la región de la cola) con la exposición de la región del canal yugular.

- Mediante la venipunción de la vena yugular se toma la muestra de sangre (4ml), con una aguja 21 G x 11/2 de bisel corto, en el tiempo 0 horas.
- Luego se administra el antibiótico y se procede a la toma de muestra sanguínea a partir de los 30 minutos, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 horas.
- Estas muestras de sangre fueron llevadas a laboratorio y centrifugadas a 4500 rpm/10 minutos.
- Seguidamente mediante una pipeta automática de 1 mL se extrajo el suero y se colocó en los viales para luego ser refrigeradas a -20°C; hasta su análisis.

#### 3.3.4. Curva De Calibración.

Se realizó mediante el Método Microbiológica por Difusión de placa (Zavaleta, 1987) utilizando el microorganismo sensible *Escheríchia coli* en un medio de cultivo de agar Mac Conkey:

- Se preparó discos de sensibilidad con el antibiótico (Ceftazidima de 1 gr.), diluido en suero sanguíneo de alpacas a concentraciones de 250, 125, 62.5, 31.25, 15.65, 7.81, 3.91, 1.95, 0.98, 0.49 µg/mL del fármaco.
- Estos discos de sensibilidad fueron colocados en el medio de cultivo de agar Mac Conkey, previa siembra del microorganismo sensible (*Escherichia coli*).
- Luego fueron colocados en una estufa a temperatura de 37°C por 24 horas.
- Los halos formados por la inhibición del crecimiento del microorganismo por el efecto del antimicrobiano fueron medidos mediante el uso de la regla de vernier digital. Con estos datos se elaboró la curva de calibración mediante regresión logarítmica. ( $Y=a + b \log X$ ).

**Figura 1. Curva de Calibración de Ceftazidima (E. coli).**

### 3.3.5. Curva De Concentración Sérica.

Se utilizó el Método Microbiológico por difusión de placa (Zavaleta, 1987), en agar Mac Conkey, para determinar la concentración sérica del fármaco en estudio, haciendo uso del microorganismo sensible *Escherichia coli*, como bacteria de prueba con los pasos siguientes:

- Los discos de sensibilidad fueron preparados con el suero sanguíneo de las alpacas obtenidos en los tiempos de 0 h, 30', 1, 2, 4, 6, 8 horas.
- Estos discos fueron colocados en placas Petri conteniendo el medio agar Mac Conkey y el cultivo de la *Escherichia coli*.
- Luego fueron trasladados a una estufa para su desarrollo a temperatura de 37°C por 24 horas.
- El desarrollo de los halos exento de microorganismos fueron medidos mediante la regla de Vernier digital; estos resultados fueron sometidos a la curva de calibración.



### 3.4.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La curva de calibración se halló mediante una regresión por medio de una curva exponencial igual a  $Y = aX^b$  y su transformación logarítmica.  $Y = a + b \log X$

Dónde:

$Y$  = Variable de Respuesta.

$a$  = Constante.

$b$  = Coeficiente de Regresión,  $\log x$

Las concentraciones séricas de ceftazidima, se expresaron en medidas de tendencia central ( $\bar{X}$ ), y de dispersión (D.S y C.V), los datos fueron analizados a través del diseño de bloque completo al azar conducido bajo un arreglo (2 x 6 (sexo y tiempo), cuyo modelo matemático es el siguiente:

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \epsilon_{ijk}$$

Donde:

$Y_{ij}$  = Variables de respuesta

$\mu$  = Media general

$\alpha_i$  = Efecto del sexo clase ( $i = 1, 2$ )

$\beta_j$  = Efecto del tiempo de muestreo ( $j = 1, 2, \dots, 6$ )

$(\alpha\beta)_{ij}$  = Interacción sexo x tiempo

$\epsilon_{ijk}$  = Error experimental ( $k = 1, 2, \dots, 6$ )

En caso de existir una diferencia estadística entre tiempos ( $P \leq 0.05$ ) se utilizó una prueba múltiple de significancia de Tukey.

#### IV.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

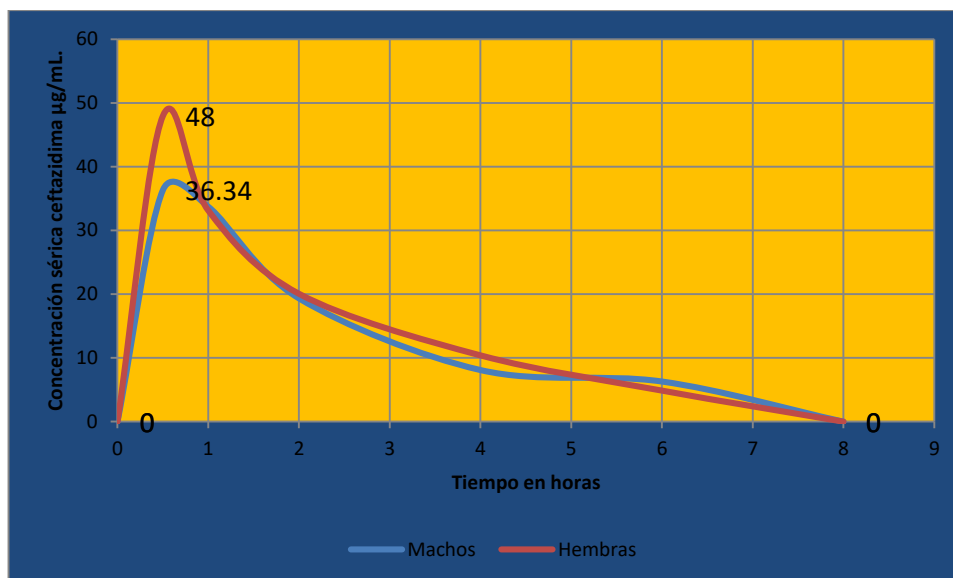
##### 4.1. CONCENTRACIÓN SÉRICA SANGUÍNEA EN EL TIEMPO DE CEFTAZIDIMA EN ALPACAS HUACAYA MACHOS Y HEMBRAS DE DOS AÑOS DE EDAD.

Las concentraciones séricas sanguíneas de los animales machos utilizados en el trabajo de investigación determinan resultados (Tabla 1).

**TABLA 1. Concentración sérica sanguínea inicial y máxima de la Cefotaxidima en alpacas huacaya según sexo ( $\mu\text{g/mL}$ ).**

Edad	N° Animales	X $\pm$ D.S	Rango
Machos	6	36.34 $\pm$ 11.98	19.67 – 52.17
Hembras	6	48 $\pm$ 15.62	35.39 – 78.6

Se observan los niveles séricos para cada uno de los sexos, donde se juntan los niveles inicial y máximo en el tiempo de 30 minutos, un comportamiento muy probable por la altura y la especie animal, lo que conlleva a la variabilidad de comportamiento de la Cefotaxidima, en cuanto a la concentración sérica de las hembras tienen una diferencia con los machos donde se observa mayor concentración en las hembras demostrando que la cinética del fármaco se determina de acuerdo al sexo en caso de las alpacas existiendo una diferencia estadística para el factor sexo ( $P > 0.05$ ).



**Figura 2. Curva de concentración sérica inicial y máxima de Ceftazidima en alpacas Huacaya por sexo.**

Los resultados para cada uno de los animales es diverso de acuerdo a la conformación anatomofisiológico (Guyton, 2002), de cada uno de ellos donde las diferencias son notorias frente a la presencia del fármaco, siendo cada uno de los efectos farmacocinéticos diferentes de acuerdo a procesos de absorción, biotransformación así como de la excreción del fármaco como tal y de sus metabolitos que se realizan por vía renal así como biliar en concentraciones diferentes para cada una de las vías de excreción (Litter, 1994; Merck y Col. 1993).

Los resultados en las hembras son también diferentes entre cada uno de los animales por la misma razón que se determinan en los machos, cabe indicar que las concentraciones a los 30 minutos entre machos y hembras son diferentes donde las hembras concentran mayor cantidad del fármaco a nivel sérico (Merck y Col. 1993; Litter, 1994); mientras que en caso de la concentración final los machos tienen la mayor concentración en comparación

con las hembras, conductas cinéticas favorecidas en la diversidad por los factores fisiológicos que guardan cada uno de los grupos (machos y hembras) sometidos a la investigación. Como se observa el monitoreo de los niveles séricos en ambos sexos nos demuestran que los tiempos de inicio y concentración máxima se dan a los 30 minutos.

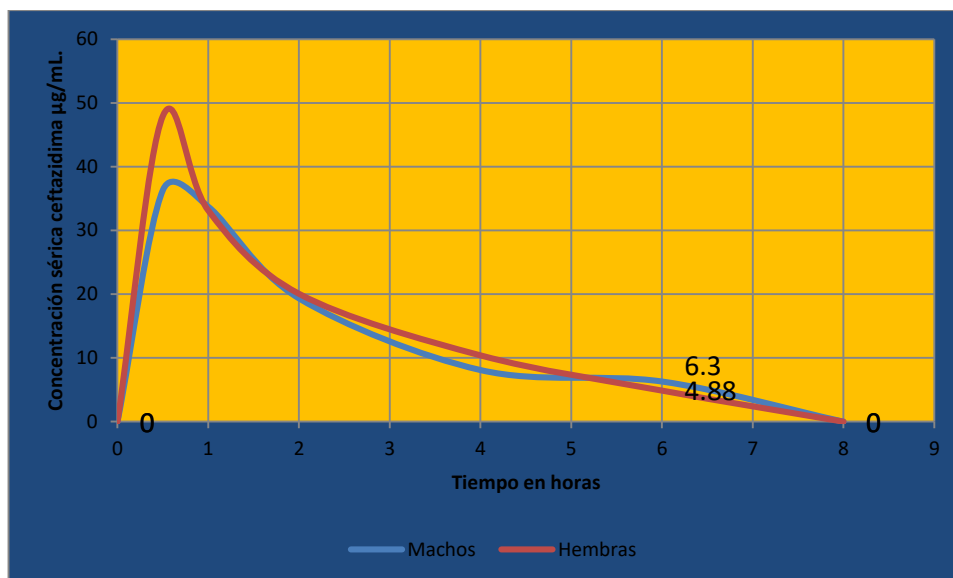
Los resultados para ambos sexos difieren con otros trabajos como el de (Matsui y Col. 1984), en ratas para la Ceftazidima exhibió la menor concentración plasmática-tiempo, registrando 60.3  $\mu\text{g/ml}$  a los 5 min., como concentración inicial lo cual difiere con nuestros resultados que son muy diferentes en el tiempo y la concentración del fármaco tanto en la rata como en la alpaca, siendo esta una de las justificaciones y por otro lado la altitud del lugar donde se han realizado los estudios.(Rivas, 2002), realiza el estudio en el perro utilizando la vía intravenosa encontrando concentraciones séricas iniciales y máximas en machos de  $14.13 \pm 2.10 \mu\text{g/ml}$  y en hembras  $16.14 \pm 2.34 \mu\text{g/ml}$ ; datos que no coinciden con nuestros resultados por ser diferente especie animal y también diferente vía de administración, donde la absorción no se da por la vía intravenosa y que generalmente las titulaciones de la concentración es más alto después de la administración mientras que por la vía intramuscular la absorción se determina por el paso de varias membranas que se encuentra a partir del lugar donde se ha depositado el fármaco teniendo como variables el vehículo referente a la dilución del fármaco y el mismo excipiente rasgos que denotan modificación en las concentraciones séricas del antibiótico en el cuerpo del animal (Carmona, 2001; Bergan y Col. 2001). Las cualidades fisiológicas de los animales y el mismo hombre varía de un sujeto a otro aún entre hermanos o las mismas camadas de animales; ningún ser vivo

es igual a otro, todos tienen características que lo hacen único dentro los ámbitos en que convive (Litter, 1994); más aún cuando se trata de medicamentos, la variación puede ser extensa si se trata de las reacciones que tiene cada uno de los seres vivos en quienes se aplican medicamentos, es así que la farmacogenética está desarrollando elementos muy importante para el reconocimiento de las reacciones adversas en el ser vivo; casi siempre se determina que la predisposición de los seres vivos es el principal elemento que se ubica a nivel de los genes donde un punto dentro un alelo del cromosoma puede ser el causante de dicha reacción, esta forma se ubica en un número mínimo de animales o el mismo hombre (Usor y Col. 1992; Napóles, 2000). Lo que significa que aún no está resuelto el problema de estas reacciones y cinética del fármaco en el organismo de las diversas especies de animales.

**TABLA 2. Concentración sérica sanguínea final de la Ceftazidima en alpacas huacaya según sexo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).**

Edad	N° Animales	$X \pm D.S$	Rango
Machos	6	$6.3 \pm 1.84$	3.19 – 7.7
Hembras	6	$4.88 \pm 2.59$	2.88 – 9.93

Los resultados de la concentración final demuestran que los machos tienen mayor concentración que las hembras donde existe una diferencia numeral, no así estadísticamente ( $P > 0.05$ ) para el factor sexo por lo que se asume que estas han sido similares en el tiempo de 6 horas.



**Figura 3. Curva de concentración sérica final de Cefotaxidina en alpaca Huacaya por sexo.**

Las concentraciones séricas mínimas se dan en un tiempo de 6 horas y el tiempo total de la presencia del fármaco se determina en un tiempo de 8 horas donde la presencia del fármaco prácticamente es de cero; lo que proporciona datos importantes para las alpacas en cuanto al uso de la Cefotaxidina como un antibiótico que debería utilizarse cada 8 horas por la vía intramuscular y en la especie alpaca.

La eliminación gradual del fármaco determina que las concentraciones séricas vayan disminuyendo en un tiempo determinado, lo que se realiza mediante la eliminación en fase I como es la biotransformación donde la Cefotaxidina va a modificar su composición química por otro que va a ser denominado como metabolito que es inactivo y si tuviese actividad en este caso no tiene la misma capacidad de eliminar los microorganismos, por otro lado está la eliminación por la vía renal y hepática (Sumano, 1997), que se da para la Cefotaxidina que determina su eliminación en fase II que es la excreción hacia el exterior

conjuntamente con la orina o la bilis donde se encuentra tanto el fármaco sin biotransformación así como los metabolitos que se han producido en el transcurso del tiempo, es importante tener en cuenta también las cantidades del fármaco que se concentran en los tejidos, bajo el procedo de la redistribución donde los tejidos de mayor concentración es el muscular y el adiposo, lo que conlleva a que las concentraciones sérica disminuyan notablemente en un tiempo determinado (Litter, 1994; Merck y Col. 1993)

La eliminación en si del fármaco determinará el tiempo de los intervalos de aplicación del fármaco teniendo como medida cinética la vida media del fármaco que se atribuye como el 50% que se elimina y el 50% del fármaco que queda dentro el organismo del ser vivo.

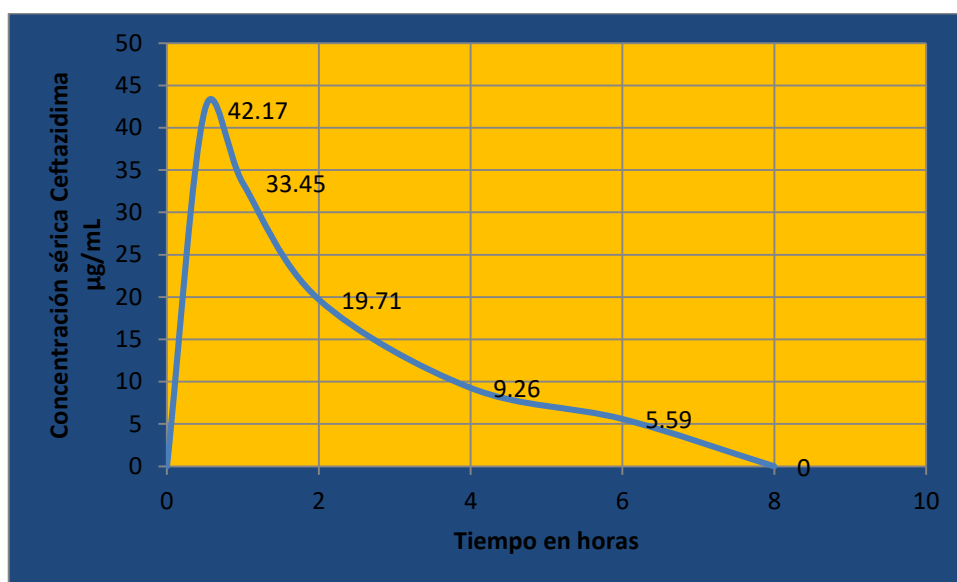
Todo el proceso farmacocinético se establece de acuerdo a la especie animal así como la altitud del lugar donde se utiliza el fármaco, son pocos los trabajos de farmacología que se han realizado a altitudes mayores de los 3000 metros; lo que permite que muchas características de los diferentes fármacos no tengan una valoración científica por desconocimiento y la mínima cantidad de evidencias captadas en este ambiente (Zavaleta, 1996).

Los resultados para ambos sexos difieren con otros trabajos como el de (Matsui y Col. 1984), en ratas para la Ceftazidima exhibió la menor concentración plasmática-tiempo, registrando 4.3 µg/ml a los 60 min., lo que indica diferencia con nuestros resultados; (Rivas, 2002), en el perro por vía intravenosa encuentra concentraciones séricas en machos de  $14.13 \pm 2.10$  µg /ml y en hembras  $16.14 \pm 2.34$  µg /ml; el nivel sérico sanguíneo final promedio fue a las 4 horas en animales machos con  $7.09 \pm 179$  1.60 µg /ml y en hembras



8.18 ± 2.81 µg /ml y sin trazas del fármaco a las 6 horas post administración; datos que no coinciden con nuestros resultados por ser diferente especie animal y también diferente vía de administración, rasgos que denotan modificación en las concentraciones séricas así como el tiempo final de la presencia del antibiótico en el cuerpo del animal (Carmona, 2001; Bergan y Col. 2001).

Estas modificaciones se dan en el transcurso de las horas, pero se observa que el término de la presencia del fármaco se produce en un tiempo de 8 horas donde no se observa ni trazas del medicamento siendo la hora aproximada de eliminación total, mientras que la eliminación sérica se observa a las 6 horas donde la presencia del halo producto de la ausencia de microorganismos se observa como terminal para este tiempo y la concentración del fármaco (Zavaleta, 1987).



**Figura 4. Curva de concentración sérica de la Ceftazima promedio entre alpacas machos y hembras.**

Los datos que se consignan en el promedio entre alpacas machos y hembras indican que la concentración inicial y mayor se produce en a los 30 minutos, variando en la concentración respecto a los valore individuales entre sexos, por otro lado se puede observar también que la concentración final se establece a las 6 horas, variando el valor de este dato respecto a los que se encontraron para cada sexo.

Es importante tener esta valoración por el hecho de uso en la clínica infecciosa donde la aplicación del fármaco se establecerá de acuerdo a estos datos encontrados determinado por el monitoreo que estableció tiempos que se acomodan a la aplicación del fármaco con base científica.

**Tabla 3. Prueba múltiple de Tukey Para el promedio general de la concentración sérica de Ceftazidima según tiempo.**

Tiempo	Promedio $\mu\text{g/mL}$	( $p < 0.01$ )
30 minutos	42.17	a
1 h	33.45	b
2 h	19.71	b
4 h	9.26	b
6 h	5.59	b

La comparación de los tiempos y concentración nos indica que hay diferencia altamente significativa ( $p < 0.01$ ) entre los dos primeros tiempos que son superiores a los demás tiempos estudiados que no muestran diferencia significativa ( $p > 0.01$ ).

## V.- CONCLUSIONES.

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede llegar a las siguientes conclusiones:

5.1. La concentración sérica sanguínea máxima de Ceftazidima en ambos sexos se obtuvo a los 30 minutos de administrado el antibiótico, con concentraciones de 36.34  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en machos y 48.00  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en las hembras.

5.2. La concentración sérica sanguíneas finales de Ceftazidima en ambos sexos se registraron a las 6 horas de administrado el antibiótico con concentraciones de 6.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en machos y 4.88  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en hembras.

5.3. La concentración sérica sanguíneas en ambos sexos desaparece a la 8 horas de administrado el antibiótico.

5.4. Las concentraciones séricas sanguíneas de la Ceftazidima en la altura, en alpacas adultos de ambos sexos; son estadísticamente diferentes ( $P \leq 0.01$ ).

## VI.- RECOMENDACIONES.

- 6.1. Sugerimos administrar la Ceftazidima en alpacas adultas en una dosis de 30 mg/kg Cada 7 horas en la altura para el tratamiento de enfermedades infecciosas.
- 6.2. Es conveniente realizar una prueba piloto cuando se esté utilizando un fármaco que aún no está establecido en el campo de la Medicina Veterinaria.

## VII. REFERENCIAS

- ALBARELLOS A., AMBROS A., LANDONI M.F. (2007). La farmacocinética de ceftazidima después de la administración intravenosa e intramuscular a los gatos domésticos, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires, Argentina.
- ALVARADO, J (2000). Farmacología y terapéutica, facultad de Medicina veterinaria de la UNMSM - Lima-Perú.
- ALVAREZ, J. (2008). La Enciclopedia Libre - Los Antibióticos Beta - Lactamicos. Esta página fue modificada por última vez el 22 sep. 2008. ([www.es.wikipedia.org](http://www.es.wikipedia.org)).
- ARAGON, O. (2008). Concentraciones séricas Sanguíneas de Cefquinona en Alpacas de la Raza Huacaya; Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNA- Puno.
- BENJAMIN, M. (1991). Manual de Patología Clínica en Veterinaria. Toma de Muestra de Sangre - Ehrlichiosis Canina. 3ra ed. México, ([www.agrovetmarket.com](http://www.agrovetmarket.com)).
- BERGAN, T.(2001). Pharmacokinetic properties of the cephalosporins; Editor y Coeditor de la Revista Zeitschrift für Chemotherapie. Steinplatz 1. Berlín. Actualización - noviembre de 2000. ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).
- CALDERON, J. E. (2006), Cefalosporinas de Segunda Generación. Revistas Médicas: Imbiomed, (Medicina). México, ([www.imbiomed.com](http://www.imbiomed.com))
- .CALSIN, B. W. (2004). Manual de Microbiología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia-UNA-Puno.
- CARMONA, G. 2001, Uso Racional de Medicamentos en Medicina Veterinaria, boletín -Farmaconoticias, Marzo-2001.

- CCAMA, A.; SOTO, A. y CRUZ, J. (2006) Guía de prácticas de Laboratorio de Microbiología e Inmunología Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNA- Puno.
- CUESTA, E. (1988), Manual de farmacología. Antimicrobianos betalactámicos. La Habana: Editorial Pueblo y Educación. ([www.bvs.sld.cu](http://www.bvs.sld.cu)).
- DAVALOS, M. (1998). Cefalosporinas de tercera generación. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna, ([www.sisbib.unmsm.edu.pe](http://www.sisbib.unmsm.edu.pe)).
- FILHO, J. M. (1999). Mecanismo de Acción de las Cefalosporinas. Boletín Técnico -Cefabiotico. Laboratorio Vetbrands Brasil Ltda. ([www.vetbrands.com.br](http://www.vetbrands.com.br)).
- GANONG, W. (2005). Fisiología médica, 22° Edición. Editorial el Manual Moderno S.A. México.
- GARCIA, W. (2005), Manual técnico del Alpaquero. Editorial ITDG, Cusco-Perú.
- GERALD, M. (1990). Farmacología y terapéutica Veterinaria. 5 edición, editorial Panamericana de Buenos Aires-Argentina.
- GRANERO M., LUIS F. (1991) Modelos "In Vivo" Para La Predicción Farmacocinética En Humanos. Puesta A Punto, Validación Y Aplicación. Estudios Con Ceftazidima. , Departamento: Farmacia Y Tecnología Farmacéutica Programa De Doctorado: 134-A "Biodisponibilidad Y Aspectos Biofísicos Y Clínicos De Los Medicamentos" Universidad:Valencia.-<http://www.mastesis.com/tesis/modelos>
- GUYTON, A. (2002). Tratado de Fisiología Medica; 11° edición, Editorial McGraw-Hill-Interamericana -España.

- HILL, W. (1980). Fisiología Animal Comparada. 1º Edición, Editorial Reverte, S.A España.
- HOFFMAN, F. (1984). Microbiología y Farmacocinética de las Cefalosporinas Parenterales. Basilea: La Roche, 4:1-44. ([www.bvs.sld.cu](http://www.bvs.sld.cu)).
- JIMENEZ, M. y LOPEZ, J. (2004). Antibióticos Cefalosporinicos - Cobactan. Revista: Anaporc (2004), 2007 ABR; IV (37) Página(s): 66-77ISSN: 16972147. ([www.rramericas.oie.int](http://www.rramericas.oie.int)).
- KOLB, E. (1989). Fisiología veterinaria. 3ra Edición. Edit. Acribia. España.
- LESLIE, Z.; BENET, L; KROETZ y LEWIS, S. (1996). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman & Gilman. 9na Edición. Editorial Me GRAW-HILL. México.
- LILLY, E. (1999). Farmacocinética y Farmacodinamia. C. V. Regs. Núms. 593M97 y 193M98, S.S. A.LEAR-03361201947/RM2003 ([www.libreriamedica8a.com](http://www.libreriamedica8a.com))
- LILLY, E. (2003). Farmacocinética y Farmacodinamia. Cia. De México. S. A. ([www.libreriamedica.com](http://www.libreriamedica.com)).
- LITTER, M. (1994). Compendio de Farmacología, 4ta Edición. Editorial el ATENEO. Barcelona España.
- LUNA, F; GARCIA, A. y CONIGLIARO, S. (1990). Técnicas de Muestro- Claves para el Diagnostico. Tomado textual del Boletín del Centro para la Prevención de la F. Aftosa. Vol. 3 N° I - Abril, ([www.cdvsa.com.ar](http://www.cdvsa.com.ar)).
- FIGUEROA, J.; MAIER, N.; LILIANA.; BURROWS, J. y ZURICH, L. (1993). El Manual Merck de Veterinaria, un Manual de Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control de las Enfermedades para el Veterinario. Cuarta Edición. Editorial Océano Centrum, Barcelona, España.

- MALCONLM, S. (1972) Fisiología Animal principios y Adaptaciones al medio ambiente 2º Edición; Editorial Continental-México.
- MARROQUIN, B. M. T. (2000). Costo, Indicación y Resistencia Bacteriana a Cefalosporina de Tercera Generación en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt. Universidad Francisco Marroquín - Facultad de Medicina (ceftriaxona. [Httpwww.tesis.ufm.edu.gt/pdf2949.pdf](http://www.tesis.ufm.edu.gt/pdf2949.pdf)).
- MATSUI H; KOMIYA M.; IKEDA Ch.;TACHIBANA A.; 1984 "Comparative Pharmacokinetics of YM-13115, Ceftriaxone, and Ceftazidime in Rats, Dogs, and Rhesus Monkeys"; Central Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Azusawa, Itabashi-ku, Tokyo, 174 Japan; Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Aug. 1984, p. 204-207 Vol. 26, No. 2 0066-4804/84/080204-04\$02.00/0; Copyright © 1984, American Society for Microbiology.
- MERCK & CO., INC. (1993), el Manual Merck de Veterinaria, cuarta edición, Editorial Océano/ Centrum, Barcelona-España.
- MEYER, L. (1980). Farmacología y terapéutica veterinaria. 1ra Edición. Editorial UTEMA. México.
- MONFRINOTTI, A.; REBUERTO, M., 2010. Predicción De La Eficacia Clínica De La Ceftazidima En Caninos Administrada Vía Intramuscular En Horarios Diurno Y Nocturno. Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- MOORE K., W. ; TREPANIER L. A. ; LAUTZENHISER S. J. ; FIALKOWSKI J. P. ; ROSIN E.:(2000) "Pharmacokinetics of ceftazidime in dogs following subcutaneous administration and continuous infusion and the association with in vitro susceptibility of Pseudomonas aeruginosa." Department of



Surgical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison 53706 USA.; American Journal of Veterinary Research, October 2000, Vol. 61, No. 10, Pages 1204-1208 doi: 10.2460/ajvr.2000.61.1204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1039548>

NAPOLES, A. (2000). Antibiótico, Cefalosporina de tercera generación - AXTAR® (Ceftriaxona); laboratorio de Unipharm (International), México, S. A. de C. V. Chur-Suiza ([atencionalcliente@grupounipharm.com](mailto:atencionalcliente@grupounipharm.com)).

OCAMPO, C. (2008). Bioequivalencia de 2 marcas de Ceftriaxona con respecto a Original Inyectable en Becerros. Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. ([www.ammveb.netj](http://www.ammveb.netj)).

OTTO, G.; ROSENBLAD, W. y FOX, J. G. (1993). Extracción de Sangre en los Mamíferos y Aves de Laboratorio. Artículo original en Inglés publicado en Laboratory Animals Science 27,1-22. Contenido Páginas, ([www.ikerkuntza.ehu.es](http://www.ikerkuntza.ehu.es)).

PEREZ, O. (2002). Farmacocinética de la Asociación Penicilina - Estreptomicina en Alpacas. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNA- Puno.

PERRY, TR. y SCHENTAG, JJ. (2001). Clinical Use of Ceftriaxone: A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Perspective on the Impact of Minimum Inhibitory Concentration and Serum Protein Binding. *Clínica Pharmacokinetics*, Vol. 40 Issue 9, pág. 685-695. ([www.iqb.es](http://www.iqb.es)).

- PULIDO, D. (2007). Farmacología Clínica. PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS. Universidad Virtual - Cátedra - Manuel Fajardo. Última modificación. ([www.uvfajardo.sld.cu](http://www.uvfajardo.sld.cu)).
- QUISPE, R. (2006). Concentraciones séricas sanguíneas de la Asociación de Penicilina -Estreptomicina en Caninos de la Altura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNA-Puno.
- RAGGI, L. A; CROSSLEY, J; COPPIA, S. y FERRANDO, G. (1994). Características Fisiológicas de la Alpaca (Lama pacos). Sometido a Manejo Extensivo en el Altiplano Chileno. Informe Científico. Departamento de Ciencias Biológicas Animales. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile. Santiago - Chile, ([www.uco.es](http://www.uco.es)).
- RIVAS, K. B; RIVAS, M. A. y RODRIGUEZ, M. (2002). Cefalosporinas de la Primera a la Cuarta Generación. Instructor por concurso de la Cátedra de Farmacología, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, U.C.V. ([www.scielo.org.ve](http://www.scielo.org.ve)).
- RODIN, A. (2005), Antibiótico, cefalosporina de tercera generación - Ceftriaxona, Fuente; S. S. A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general, ([http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm\\_2k8/src/prods/35694.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/35694.htm)).
- SACRISTAN, G. (1995). Fisiología Veterinaria. 1ra Edición. Editorial Me GRAW-HILL Madrid España.
- SANCHEZ, R. (2004). Crianza y producción de alpacas, editorial Ripalme, Lima-Perú.

- SCHMIDT, N. (1981), Fisiología Animal. 2<sup>o</sup> edición, editorial hispano americano-México.
- SENAMHI. (2016). Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología, Boletín Regional. Publicado del mes abril; Dirección regional de Puno. (E-Mail: [dr13-puno@senamhi.gob.pe](mailto:dr13-puno@senamhi.gob.pe)).
- SUMANO, H. (1997). Farmacología Veterinaria. Edición N° 2 Mac. Graw Hill, Editorial Interamericana, México.
- SVENDSEN, A. y CARTER, M. (1984). introducción a la fisiología animal. 2 ° Edición; Editorial el Manual Moderno- México.
- ULLY, E. (2008). Farmacocinética y Farmacodinamia. D. F. Medicina Humana. Compañía de México, S.A. ([www.gcolumbia.com](http://www.gcolumbia.com)).
- USOR, E. y BUSTO, P.D. (1992). Farmacología clínica. Organización Panamericana de la Salud.
- VARGAS, E. (1999). Proceso de Acimatación al Ambiente de Altura. (Web: ZAMORA, R.; AREU R, A.; GUNDIÁN, J.; MANRESA, R.; SÁNCHEZ, J. Y MORALES S, R. (1998). Descripción de las Cefalosporinas. Ceftriaxona. Ciudad de La Habana - Cuba. ([bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act05198.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act05198.htm)).
- [master@ops.org.bo](mailto:master@ops.org.bo)).
- ZAVALETA, R; ZEVALLOS, J. y TRAVERSO, C. (1992). Niveles Séricos Sanguíneos de la Enrofloxacin en Alpacas de diferentes edades y sexo. Informe Científico. Facultad de Medicina Veterinaria zootecnia. Universidad Nacional del Altiplano. Puno - Perú.
- ZAVALETA, R. (1996). Niveles Séricos Sanguíneos, de Danofloxácina en alpacas de diferentes edades y sexo. Reporte de investigación. Facultad

de Medicina Veterinaria zootecnia. Universidad Nacional del Altiplano.  
Puno - Perú.

ZAVALETA, R. (1987). Metodología de la determinación de niveles séricos  
sanguíneos de antibióticos. Informe científico Facultad de Medicina  
Veterinaria y zootecnia. Universidad Nacional del Altiplano. Puno - Perú.

## ANEXOS

Tabla 4. Estadísticos descriptivos en alpacas machos.

Tiempo de administración de la Cefotaxima						
N° de muestra	30 min.	1 h.	2 h.	4 h	6 h.	8h
1	40.79	51.32	25.64	9.77	7.70	0.00
2	52.17	37.17	28.13	9.72	7.12	0.00
3	19.67	13.52	16.24	8.45	6.17	0.00
4	24.67	44.89	23.11	5.15	5.38	0.00
5	39.59	42.38	13.34	9.75	8.22	0.00
6	41.13	13.12	9.66	5.73	3.19	0.00
Sumat.	218.02	202.4	116.12	48.57	37.78	0.00
Prom	36.34	33.73	19.35	8.1	6.3	0.00
DS	11.98	16.45	7.35	2.12	1.84	0.00
Suma cua	8640.1	8181.45	2517.79	415.75	254.74	0.00
Min	19.67	13.12	9.66	5.15	3.19	0.00
Max	52.17	51.32	28.13	9.75	7.70	0.00

**Tabla 5. Estadísticos descriptivos en alpacas hembras.**

<b>Tiempo de administración de la Cefotaxima</b>						
<b>N° de muestra</b>	<b>30 min.</b>	<b>1 h.</b>	<b>2 h.</b>	<b>4 h</b>	<b>6 h.</b>	<b>8 h.</b>
1	47.41	23.11	20.77	13.52	3.25	0.00
2	45.01	33.97	22.42	14.84	9.93	0.00
3	43.32	23.62	17.63	14.36	5.00	0.00
4	35.39	43.80	19.45	8.78	2.88	0.00
5	78.60	49.26	29.71	5.64	4.30	0.00
6	38.31	25.22	10.49	5.31	3.93	0.00
Sumat	288.04	198.98	120.47	62.45	29.29	0.00
Prom	48	33.16	20.08	10.41	4.88	0.00
DS	15.62	11.21	6.28	4.39	2.59	0.00
Suma	15048.3	7226.97	2615.89	746.32	176.4	0.00
Min	35.39	23.11	10.49	5.31	3.25	0.00
Max	78.60	49.26	29.71	14.84	9.93	0.00

**Tabla 6. Promedios de los niveles séricos sanguíneos de la Cefotaxima entre alpacas machos y hembras.**

<b>Tiempo de la muestra</b>	<b>Machos</b>	<b>Hembras</b>
0	0.00	0.00
30 min	36.34	48.00
1 h	33.73	33.16
2 h	19.35	20.08
4 h	8.1	10.41
6 h	6.3	4.88
8 h	0.00	0.00

**Tabla 7. Prueba múltiple de Tukey Para el promedio general de la concentración sérica de Ceftazidima según tiempo.**

Tiempo	Promedio $\mu\text{g/mL}$	( $p < 0.01$ )
30 minutos	42.17	a
1 h	33.45	b
2 h	19.71	b
4 h	9.26	b
6 h	5.59	b

**Tabla 8. ANOVA Concentración de Ceftazidima.**

Factor de varianza	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sign.
Sexo	0.40	1.00	0.40	0.01	0.92
Tiempo	17934.49	5.00	3586.89	87.24	0.00
Sexo* - tiempo	12.77	5.00	2.55	0.06	0.99
Error	2466.75	60	41.11		
Total corregida	20414.43	71			

\*a.R cuadrado = 0.879 (R cuadrado corregida = 0.857).

**Tabla 9. Curva de calibración de Ceftazidima de 1 g.**

[ $\mu\text{g/mL}$ ]	Tam. Halo mm	R.L.
250	24.08	24.73
125	22.51	22.2
62.5	20.46	19.66
31.25	17.9	17.12
15.63	13.99	14.59
7.81	10.97	12.05
3.91	9.09	9.52
1.95	7.85	6.97
0.98		4.46
0.99		1.92

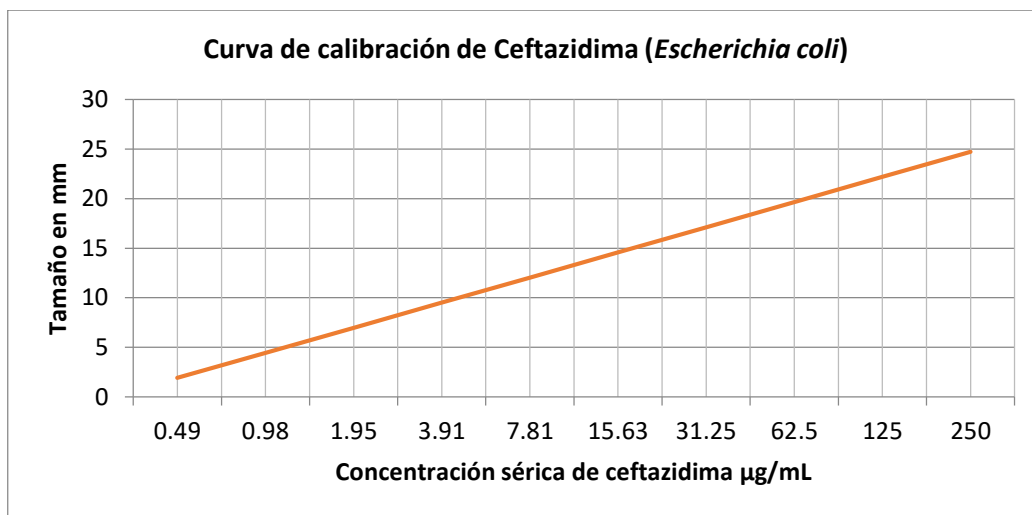


Figura 5. Curva de calibración Ceftazidima de 1 g.

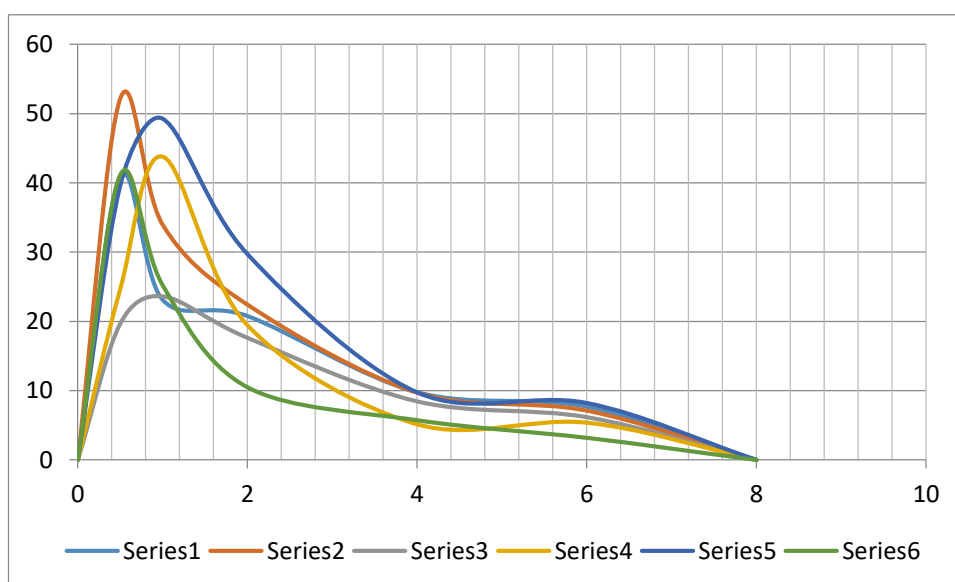
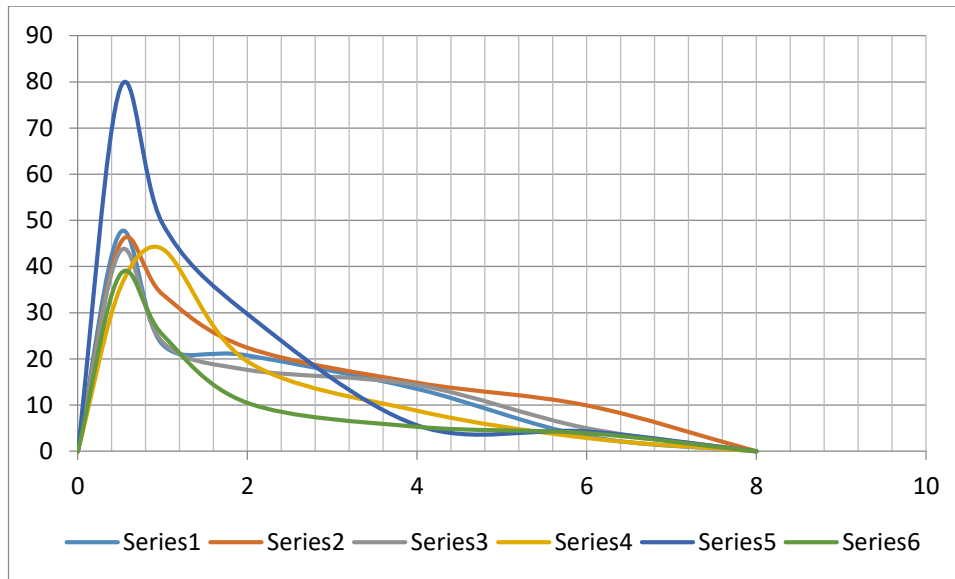


Figura 6. Concentración sérica sanguínea individual en alpacas machos.





**Figura 7. Concentración sérica sanguínea individual en alpacas hembras.**

FOTOS

A. LUGAR DE EJECUCION DEL PROYECTO: CIP Carolina UNA - PUNO



## B. SELECCIÓN DE ANIMALES



## C. PESADO DE ANIMALES





**D. LOS ANIMALES SELECCIONADOS SE LLEVAN A OTRO CORRAL**



**E. PREPARACIÓN DEL FÁRMACO PARA SU ADMINISTRACIÓN**



### F. MATERIALES PARA LA EJECUCIÓN DEL TRABAJO



### G. SE IDENTIFICAN A LOS ANIMALES CON COLLARES





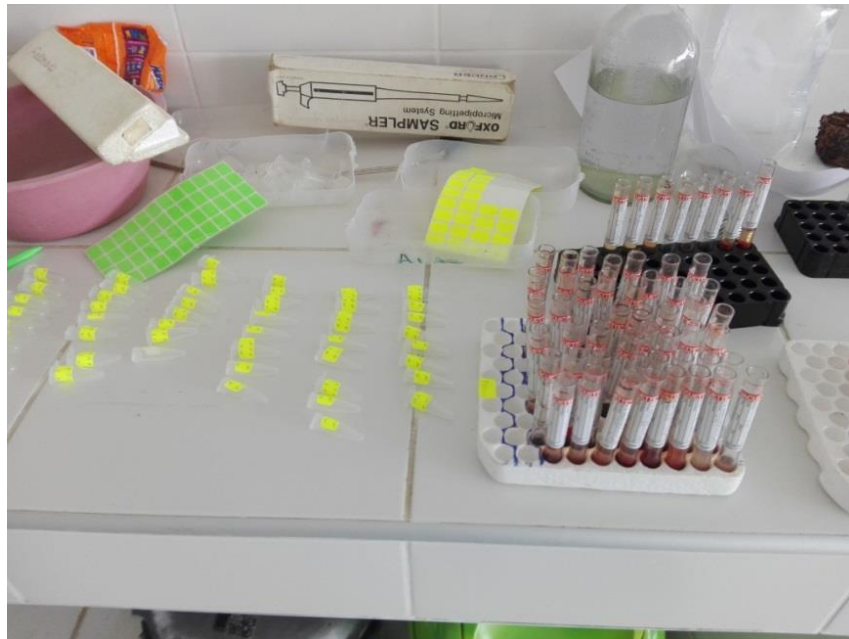
### H. SE ADMINISTRA LA CEFTAZIDIMA



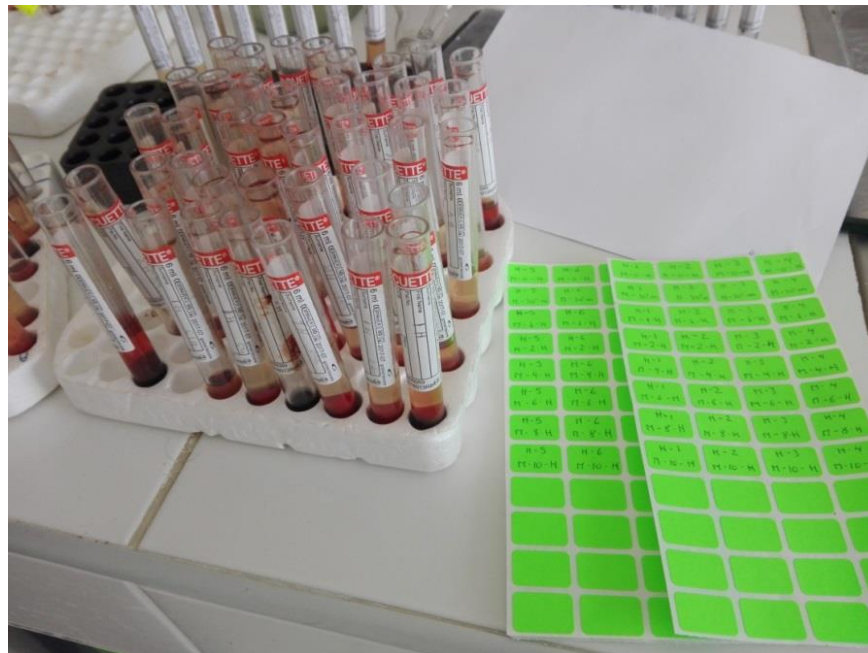
### I. SE TOMA LA MUESTRA DE SANGRE EN LOS TIEMPOS DETERMINADOS

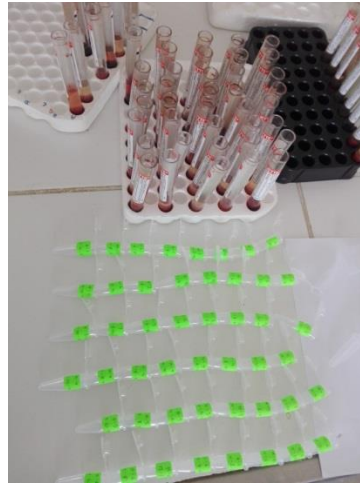


**J. LAS MUESTRAS IDENTIFICADAS SE LLEVAN A LABORATORIO PARA SU PROCESAMIENTO**



**K. SE IDENTIFICAN LAS MUESTRAS CENTRIFUGADAS**





**L. SE EXTRAJE EL SUERO SANGUINEO**



**M. SE REALIZAN LOS CULTIVOS**





**N. SE TIENE LOS HALOS Y SON MEDIDOS**

