

**UNIVERSIDAD NACIONAL MICAELA BASTIDAS DE
APURÍMAC**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**“DETERMINACION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LA
CEFALEXINA EN ALPACAS HUACAYA (*Vicugna pacos*)”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE.
MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

PRESENTADO POR:

Bach. WALTER CAMPANA QUINTANILLA

**Abancay - Perú
2016**



**“DETERMINACION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LA
CEFALEXINA EN ALPACAS HUACAYA (*Vicugna pacos*)”**



DEDICATORIA

A Dios principalmente, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida profesional. Por los triunfos y momentos difíciles del que me han sabido enseñar a valorarlo cada día más.

A mi padre, por ser la persona que me ha acompañado durante todo este proceso incondicionalmente.

A mi madre, por brindarme todo afecto y aliento necesario para no dejarme caer en el camino.

A mis hermanos, que son todo un ejemplo de fuerza y vigor para conseguir lo que siempre quisieron.

A mi familia en general, porque me han brindado su apoyo incondicional y por compartir conmigo buenos y malos momentos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, por haberme dado fuerza para superar obstáculos y valor para culminar esta etapa de mi vida.

A mi padre, por acompañarme durante todo este arduo camino y por ser apoyo en mi carrera, en mis logros y fracasos.

A mi madre, que sin duda alguna me ha demostrado su amor, corrigiendo mis faltas y celebrando mis logros.

A la Universidad Nacional Micaela Bastidas de Apurímac y a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, por haberme aceptado ser parte de ella y abrirme las puertas de sus aulas de estudio para poder estudiar mi carrera.

A mi asesor M.V.Z. Víctor Raúl Cano Fuentes por su ayuda infinita y desinteresada brindando sus conocimientos para poder culminar con este trabajo de investigación. A mis compañeros Augusto Sierra, Luis Dennis Puma y Cristian Morales por haberme brindado su apoyo cuando lo necesitaba.

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

Dr. Leonardo Adolfo Prado Cárdenas

Rector Interino

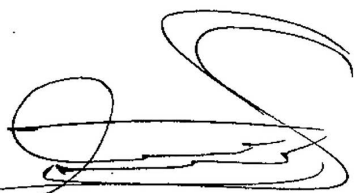
Vicepresidente Interino

Vicepresidente Interino de Investigación

Decano de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

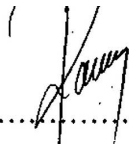


ASESOR

A stylized, handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned above a dotted line.

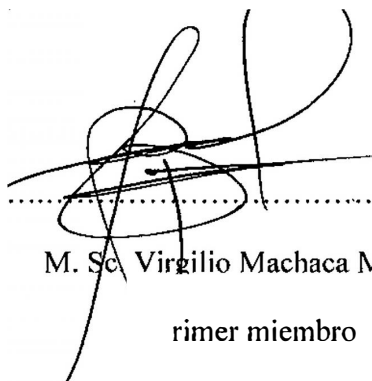
M.V.Z. Víctor Raúl Cano Fuentes

JURADOS



M. Sc. Víctor Alberto Ramos de la Riva

Presidente



M. Sc. Virgilio Machaca Machaca

Primer miembro



MVZ. Gizely Alva Villavicencio

Segundo miembro

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	14
I.INTRODUCCIÓN.....	15
II. MARCO TEÓRICO	17
2.1 Antecedentes	17
2.2 Bases teóricas.....	23
2.3. Marco conceptual.....	31
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
3.1 Tipo y nivel de investigación.....	35
3.2 Materiales.....	35
3.2.1 Materiales de campo	35
3.2.2 Materiales de laboratorio	36
3.2.3 Materiales de escritorio	37
3.3 Método y diseño de investigación	37
3.4 Características y delimitaciones.....	37
3.5 Ubicación espacio – temporal.....	37
3.6 Población y muestra.....	38
3.7 Técnica de investigación.....	39
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	47
V. CONCLUSIONES.....	62
VI. RECOMENDACIONES.....	63
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	64
ANEXOS.....	69

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 01. Curva de calibración de la Cefalexina.....	43
Gráfico N° 02. Concentración plasmática inicial (30 minutos) de la Cefalexina en Alpacas.....	47
Gráfico N° 03. Concentración plasmática a los 60 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.....	51
Gráfico N° 04. Concentración plasmática a los 120 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.....	53
Gráfico N° 05. Concentración plasmática a los 240 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.....	56
Gráfico N° 06. Concentración plasmática a los 480 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 01. Concentración plasmática inicial (30 minutos) de la Cefalexina en Alpacas por sexos.....	47
Tabla N° 02. Análisis de Varianza para la concentración plasmática inicial (30 minutos) de la cefalexina en Alpacas.....	48
Tabla N° 03. Concentración plasmática inicial (30 minutos) de la Cefalexina en Alpacas.....	48
Tabla N° 04. Concentración plasmática a los 60 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.....	50
Tabla N° 05. Análisis de Varianza para la concentración plasmática a los 60 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas	51
Tabla N° 06. Concentración plasmática a los 60 minutos de la Cefalexina en Alpacas.....	52
Tabla N° 07. Concentración plasmática a los 120 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.....	53
Tabla N° 08. Análisis de Varianza para la concentración plasmática a los 120 minutos de la Cefalexina en Alpacas	54
Tabla N° 09. Concentración plasmática a los 120 minutos de la Cefalexina en Alpacas.....	54
Tabla N° 10. Concentración plasmática a los 240 minutos post administración de Cefalexina en Alpacas por sexos.....	55
Tabla N° 11. Análisis de Varianza para la concentración plasmática a los 240 minutos de la Cefalexina en Alpacas	56
Tabla N° 12. Concentración plasmática a los 240 minutos de la Cefalexina en Alpacas.....	57
Tabla N° 13. Concentración plasmática a los 480 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.....	58
Tabla N° 14. Análisis de Varianza para la concentración plasmática a los 480 minutos de la Cefalexina en Alpaca	59
Tabla N° 15. Concentración plasmática a los 480 minutos de la Cefalexina en Alpacas.....	60
Tabla N° 16. Aplicación de Cefalexina y medición de los halos en diferentes tiempos.....	71

ÍNDICE DE FICHAS

Ficha N° 01. Historia Clínica.....	69
------------------------------------	----

INDICE DE FIGURAS

Figura N° 01. Selección de tuis menores (1 año de edad). Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.....	72
Figura N° 02. Población y muestra de Alpacas de raza Huacaya a evaluar. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.....	72
Figura N° 03. Medición de las constantes fisiológicas. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.....	73
Figura N° 04. Aplicación de Cefalexina en la región glútea. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.....	73
Figura N° 05. Ubicación del surco yugular para la extracción de sangre. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.....	74
Figura N° 06. Punción y extracción sanguínea. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.....	74
Figura N° 07. Inserción de llaves de paso para facilitar la extracción sanguínea. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.....	75
Figura N° 08. Obtención de la muestra sanguínea. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.....	75
Figura N° 09. Centrifugación de las muestras sanguíneas para la obtención del plasma sanguíneo. Laboratorio de Microbiología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay - Apurímac.....	76
Figura N° 10. Separación del plasma sanguíneo a nuevos tubos de ensayo. Laboratorio de Microbiología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay - Apurímac.....	76
Figura N° 11. Preparación del medio de cultivo agar “Mac Conkey”. Laboratorio de Microbiología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay - Apurímac.....	77
Figura N° 12. Siembra de <i>Escherichia coli</i> en los medios de cultivo. Laboratorio de Microbiología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay - Apurímac.....	77
Figura N° 13. Aplicación de 2 µl de cefalexina en los discos de sensibilidad. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay - Apurímac.....	78
Figura N° 14. Proceso de incubación de la cepa bacteriana (<i>Escherichia coli</i>) conjuntamente con los discos de sensibilidad. Laboratorio de Microbiología de la facultad	

de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.....78

Figura N° 15. Formación de halos por medio de los discos de sensibilidad. Laboratorio de Microbiología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.....79

Figura N° 16. Medición de los halos formados por los discos de sensibilidad con la regla de Vernier. Laboratorio de Microbiología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay Apurímac.....79

Figura N° 17. Preparación de las diferentes concentraciones de Cefalexina. Laboratorio de Microbiología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.....80



RESUMEN

Siendo necesario evaluar y probar nuevos grupos de fármacos como las cefalosporinas en alpacas, el presente estudio tuvo como objetivo determinar las concentraciones plasmáticas de la Cefalexina en alpacas. Los animales evaluados fueron 20 alpacas de raza Huacaya, todos tuis menores de un año de edad (10 machos y 10 hembras); siendo diagnosticados como aparentemente sanos, estos animales pertenecientes al centro poblado de Quillcaccasa, Cotaruse - Apurímac - Perú, a una altitud de 4228 msnm. Se aplicó una dosis única de 12 mg de Cefalexina por kg de peso vivo, por vía intramuscular profunda. Las concentraciones plasmáticas de cefalexina se determinaron mediante el método microbiológico por difusión; la toma de muestras sanguíneas se realizó de la vena yugular externa en diferentes tiempos (desde los 30 minutos hasta las 8 horas), los resultados encontrados fueron de $19.72 \pm 7.75 \mu\text{g/ml}$; $11.08 \pm 3.27 \mu\text{g/ml}$; $6.69 \pm 2.75 \mu\text{g/ml}$; $3.95 \pm 356.12 \mu\text{g/ml}$ y $1.44 \pm 0.44 \mu\text{g/ml}$; a los 30, 60, 120, 240 y 480 minutos post administración del fármaco respectivamente. No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre sexos en todos los tiempos evaluados.

Palabras clave: alpaca, cefalexina, concentración plasmática.

ABSTRACT

Being necessary to evaluate and test new groups of drugs such as cephalosporins in alpacas, this study aimed to determine plasma concentrations of cephalexin in alpacas. The animals were evaluated 20 Huacaya alpacas race, all tuis under one year of age (10 males and 10 females); being diagnosed as apparently healthy, these animals belonging to the town center Quillcaccasa, Cotaruse - Apurimac - Peru, at an altitude of 4228 meters. a single dose of 12 mg Cephalexin per kg body weight by deep intramuscular injection was applied. Cephalexin plasma concentrations were determined by microbiological diffusion method; the blood sampling was performed external jugular vein at different times (from 30 minutes to 8 hours), the results were $7.75\mu\text{g} \pm 19.72 / \text{ml}$; $8.11 \pm 3.27\mu\text{g} / \text{ml}$; $6.69 \pm 2.75\mu\text{g} / \text{ml}$; $356.12 \pm 3.95 \text{ mg} / \text{ml}$ and $1.44 \pm 0.44 \text{ mg} / \text{ml}$; post administration at 30, 60, 120, 240 and 480 minutes respectively drug. No significant differences ($p > 0.05$) between sexes in all evaluated times found.

Palabras key: alpaca, cephalexin, plasma concentration.

I. INTRODUCCIÓN

Los camélidos sudamericanos domésticos (llamas y alpacas) reconocen un tiempo de domesticación o control como población doméstica de alrededor de 5.000 años antes del presente (A.P). (1) (2) (3). Sin embargo, la ciencia occidental los descubrió tardíamente desde el punto de vista zoológico y más aún desde un punto de vista específicamente zootécnico. Como sucede con otras especies domésticas afectadas a la producción por etnias y culturas no europeas, el concepto de raza y su aplicación práctica no han llegado aún y la discusión y polémica que se derivan como consecuencia de esto han generado trabas importantes en el diseño y ejecución de planes de mejoramiento genético imprescindibles para incrementar su productividad y consiguiente rentabilidad.

Las enfermedades infecciosas son la principal causa de mortalidad en las crías. Su presentación está asociada a fallos en la transferencia de inmunidad de la madre a las crías a través del calostro. (4). Inversamente, el éxito en la transferencia de inmunoglobulinas se ha asociado con altas probabilidades de supervivencia. (5). Las crías de alpacas nacen hipogammaglobulinémicas debido a la placentación epiteliochorial difusa de los camélidos. El calostro de los camélidos contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) y la eficacia de su absorción disminuye hasta las 24 horas de vida. (6). Las concentraciones de IgG aumentan rápidamente después de la ingestión del calostro en las crías, alcanzan un pico entre las 24 y 48 horas de vida y empiezan a declinar de forma continuada. (6).

El objetivo de la presente investigación fue determinar las concentraciones plasmáticas de la cefalexina en Alpacas de la raza Huacaya (*Vicugna pacos*) a tiempos diferenciados.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de la cefalexina, cefradina, cefaclor, cefatrizina y cefadroxilo para las especies de *Salmonella*, *Escherichia coli* y *Pasteurella multocida*, se determinaron en terneros. Los valores de CIM90 para cefalexina, cefradina y cefadroxilo oscilaron entre 3,12 µg/ml y 12,5 µg/ml, mientras que los de cefatrizina y cefaclor fueron 3,12 µg/ml y 0,78 µg/ml, respectivamente. El fármaco se administró por vía intravenosa y por vía oral a grupos de terneros pre-rumiantes y por vía oral a terneros rumiantes tempranos. Aunque las características farmacocinéticas de los medicamentos después de la inyección intravenosa fueron similares a otros beta-lactámicos, se encontraron diferencias significativas entre las cefalosporinas con respecto a determinados parámetros cinéticos. Los fármacos mostraron una rápida absorción en el sistema circulatorio después de la administración oral en novillos pre-rumiantes, con valores de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) varió entre tres horas para el cefaclor y el cefadroxilo; y nueve horas para la cefatrizina. La biodisponibilidad de los fármacos fue aproximadamente del 35% de la dosis administrada. Cuando se administró el probenecid con cada antibiótico (cefalosporina) causó un incremento en las concentraciones máximas (C_{max}) del fármaco, duplicando las concentraciones del fármaco en el suero, pero el efecto sobre la $t_{1/2}$ fue variable. La cefalexina, cefradina y cefaclor administrados a los terneros rumiantes mostraron bajas concentraciones en el plasma sanguíneo y su uso debe

limitarse a los terneros más jóvenes. Se encontró que el Cefadroxilo es el fármaco que posee las concentraciones séricas más elevadas en este grupo de edad, pero tuvo significativamente menor biodisponibilidad en comparación con los terneros no destetados. (7)

Asimismo, se administró cefalexina a cinco perros por vía intravenosa y por vía intramuscular, así como una sal de sodio por la ruta oral como monohidrato. La dosis fue siempre 20 mg/kg. Se adoptó un ensayo microbiológico con *Sarcina lútea* como el organismo de ensayo para medir las concentraciones de cefalexina en el suero. El tiempo de residencia (MRT) después de la mediana de los valores medios por vía intravenosa (I.V.), intramuscular (I.M.) y la administración oral (P.O.) fueron 86 min, 200 min, y 279 min, respectivamente. Después I.M. y la dosificación oral las concentraciones séricas pico (24.2 +/- 1.8 microgramos / ml y 20,3 +/- 1,7 microgramos /ml, respectivamente) se han obtenido en 90 min en todos los perros y biodisponibilidades fueron $63 \pm 10\%$ y $57 \pm 5\%$, respectivamente. El curso temporal de las concentraciones séricas de cefalexina después de la administración oral se describe mejor mediante un modelo que incorpora la cinética de absorción saturable del tipo Michaelis-Menten; por lo tanto en el tracto gastrointestinal de los perros un transporte mediado por portador para cefalexina similar a la reportada en los seres humanos, pueden existir. Las concentraciones séricas medias predichas de cefalexina después de la administración I.M repetida y administración oral indicaron que, a fin de mantener las concentraciones terapéuticas, la dosis 20 mg/kg de peso corporal debe administrarse cada 6-8 h. (8)

Otro estudio realizado en caballos, cuyo propósito fue determinar la farmacocinética y distribución de cefalexina en los fluido de los tejidos, luego de la administración oral y

por vía intravenosa (I.V.), cuya dosis administrada de Cefalexina fue de 10 mg/kg por vía intravenosa y posterior al cual se recogieron muestras de plasma. Después de un período de lavado, se administró cefalexina por vía oral (30 mg/kg). Se recogieron plasma, líquido intersticial (ISF), el humor acuoso, y las muestras de orina. Todas las muestras se analizaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Después de la administración intravenosa, la cefalexina tenía una vida media en plasma ($t_{1/2}$) de 2.02 horas y el volumen de distribución [$V_d(ss)$] de 0.25 L/kg. Tras la administración oral, la concentración plasmática máxima media (C_{max}) era 3.47 $\mu\text{g/ml}$ y una aparente vida media ($t_{1/2}$) de 1.64 horas. La biodisponibilidad fue de aproximadamente 5.0%. El AUC (ISF): AUC ratio (plasma) era 80.55% que correspondía a la droga proteína no unida porcentaje en el plasma (77.07%). El $t_{1/2}$ en el ISF fue 2.49 horas. La cefalexina no se detectó en el humor acuoso. El coeficiente de reparto octanol agua era de 0.076 +/- 0.025. La cefalexina se concentró en la orina con una concentración media de 47.59 $\mu\text{g/ml}$. No hay eventos adversos se observaron durante este estudio. Este estudio mostró que la cefalexina a una dosis de 30 mg/kg administrada por vía oral a intervalos de dosificación 8 horas en caballos puede producir el plasma y las concentraciones de fármaco en el líquido intersticial que están en un rango recomendado para el tratamiento de bacterias susceptibles gram-positivas ($CIM \leq 0.5 \mu\text{g/ml}$). (9)

El propósito de este estudio fue investigar si la administración previa de metoclopramida afecta a la farmacocinética de cefalexina después de su administración oral en perros, así como si estos cambios alteran su eficacia clínica. Seis perros Beagle sanos fueron incluidos en este estudio. Se administraron dosis únicas de cefalexina por la vía oral (25 mg/kg) y metoclopramida por vía intravenosa (0.5 mg/kg). Cada perro recibió cefalexina siguiente de metoclopramida, con un período de lavado de 2 semanas. Las

concentraciones plasmáticas de la cefalexina se determinaron mediante ensayo microbiológico. La concentración plasmática máxima de Cefalexina y el área bajo la curva desde 0 hasta el infinito aumentado significativamente de $18.77 \pm 2. \mu\text{g/ml}$ y $82.65 \pm 10,4 \mu\text{g/ml}$ a $21.88 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ y $113.10 \pm 20.9 \mu\text{g/ml}$, respectivamente, después del pretratamiento con metoclopramida. No se encontraron diferencias entre los tratamientos para otros parámetros farmacocinéticos. (10)

Un estudio cruzado de tres vías se llevó a cabo en 10 perros y nueve gatos para establecer los parámetros farmacocinéticos de la cefalexina, cuando se administra por vía oral, por vía subcutánea o intramuscular. Diez perros recibieron una inyección subcutánea o intramuscular de 10 mg/kg de peso corporal de cefalexina o una dosis oral de tres tabletas de cefalexina (50 mg); las concentraciones séricas máximas alcanzadas fueron de 24.9, 31.9 y 18.6 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, y los tiempos tomados para alcanzar estos niveles máximos fueron de 1.2, 0.9 y 1.8 horas. Nueve gatos recibieron una dosis subcutánea o intramuscular de 0.25 ml de suspensión cefalexina (aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal) o una dosis oral de un comprimido de 50 mg; las concentraciones séricas pico obtenidos fueron 54.0, 61.8 y 18.7 $\mu\text{g/ml}$ para la inyección subcutánea, intramuscular y administración oral, respectivamente, con tiempos a las concentraciones máximas de 1.1, 0.7 y 2.6 horas. (11)

Se realizaron estudios en gatos, demostrando que las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de cefalexina, luego de la administración IV, IM y SC fueron respectivamente de $46,49 \pm 24,56$; $24,83 \pm 11,90$ y $24,06 \pm 16,85 \mu\text{g/ml}$. Los picos de concentración plasmática luego de la administración IM y SC se alcanzaron respectivamente a los 20 y 45 minutos post-administración (T_{max}). Las concentraciones

plasmáticas permanecieron por encima de 2 $\mu\text{g/ml}$ (CIM) por alrededor de 6-7 horas para las tres vías ensayadas. Los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de que los animales (gatos) recibieran cefalexina 10mg/kg por vía IV fueron: concentración plasmática máxima $C_{p(\bullet)}$ $39,53 \pm 16,34$; área bajo la curva de concentración/tiempo $48,17 \pm 26,62$; vida media de eliminación ($t_{1/2}$) $1,54 \pm 0,34$; tiempo durante en el que las concentraciones plasmáticas permanecen por encima de la CIM > 6. A las 6 horas posadministración (finalización del muestreo) las concentraciones plasmáticas de la cefalexina permaneció por encima de 1 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones tisulares superaron siempre 1 $\mu\text{g/ml}$ en los tiempos evaluados: la cefalexina, entre $1,61 \pm 0,64 \mu\text{g/ml}$ (tejido subcutáneo) y $11,05 \pm 4,66 \mu\text{g/ml}$ (útero). Los demás tejidos muestreados tuvieron concentraciones intermedias dentro de los rangos señalados. (12)

También, se realizó un estudio de los perfiles de concentración plasmática de la cefalotina, la cefazolína y la cefalexina administradas por vía IV a gatos. Los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de que los animales recibieran los tres antibióticos por vía IV a las 6 horas posadministración (finalización del muestreo) las concentraciones plasmáticas de los tres fármacos permanecían por encima de 1 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones tisulares superaron siempre 1 $\mu\text{g/ml}$ en los tiempos evaluados: las de cefalotina estuvieron entre $3,67 \pm 0,61 \mu\text{g/ml}$ (testículo) y $25,62 \pm 7,58 \mu\text{g/ml}$ (útero); las de cefazolína, entre $7,29 \pm 6,98 \mu\text{g/ml}$ (testículo) y $19,06 \pm 6,59 \mu\text{g/ml}$ (ovario); y las de cefalexina, entre $1,61 \pm 0,64 \mu\text{g/ml}$ (tejido subcutáneo) y $11,05 \pm 4,66 \mu\text{g/ml}$ (útero). Los demás tejidos muestreados tuvieron concentraciones intermedias dentro de los rangos señalados para cada antibiótico. (13)

Por otro lado se observó en humanos el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de cefalexina (Keflex®) después de la administración de una dosis oral de la tableta de 500 mg a 26 voluntarios sanos mexicanos y se puede ver que la cefalexina se absorbe rápido alcanzando la concentración máxima aproximadamente a la 1 h. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos son: Concentración máxima (C_{max}) $17.04 \pm 0.83 \mu\text{g/ml}$, tiempo máximo (T_{max}) $1.04 \pm 0.07 \text{ h}$ y tiempo de vida media ($t_{1/2}$) $1.07 \pm 0.04 \text{ h}$. (14)

Asimismo se caracterizó la farmacocinética de la cefalexina administrada por vía intravenosa a caninos y determinar si la administración conjunta con meloxicam produce modificaciones en la misma. Se trabajó con 7 perros Beagle sanos. Las drogas administradas fueron cefalexina y meloxicam a dosis única de 25 mg/kg intravenosa y 0.1 mg/kg intravenosa respectivamente. Cada animal recibió cefalexina sola (experiencia 1) y cefalexina 5 minutos luego de la administración de meloxicam (experiencia 2) con un período de lavado de 2 semanas entre cada experiencia. Las concentraciones plasmáticas de la cefalexina se determinaron mediante el método microbiológico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos de la cefalexina calculados en cada experiencia, por lo tanto se concluye que el tratamiento simultáneo con ambas drogas no modifica la farmacocinética del antibiótico. (15)

Otros estudios muestran que el Rilexine® (cefalexina) es un antibiótico bactericida tiempo dependiente contra *Staphylococcus intermedius* implicado en la pioderma canina. Por lo que se supone que la concentración sanguínea de cefalexina se mantiene por encima de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de *Staphylococcus intermedius* a través del día. Los datos farmacocinéticos, después de la administración oral de cefalexina

a 15 mg/kg en perros adultos, son los siguientes: el pico de concentración plasmática es alcanzada en dos horas (19.6 mg/ml) y mantenida por encima de la CMI por 10.h (>1 mg/ml). (16)

En otro estudio se determinó el efecto post-antibiótico in vitro (EPA) de la cefalexina de acuerdo con un método de dilución frente a 5 aislados de *Staphylococcus intermedius* obtenidos a partir de casos de pioderma canina. Se probaron dos duraciones de exposición y 3 concentraciones. El EPA se incrementó cuando se aumentó el tiempo de exposición o la concentración. El EPA medio se situó entre 0,7 y 3,3 horas. El EPA de la cefalexina frente a *Staphylococcus intermedius* puede ser clínicamente relevante cuando se selecciona una pauta de dosificación para el tratamiento de la pioderma en perros. (17)

La cefalexina, cefalosporina de primera generación fue estudiada en pollos de 6 - 7 semanas. La medicación pulsátil, produjo concentraciones hasta 10 veces mayores que la medicación continua, pero el antibiótico fue eliminado rápidamente; los autores no presentaron parámetros farmacocinéticos. (18)

2.2 Bases teóricas

2.2.1. Generalidades:

El anillo beta-lactámico de las Cefalosporinas está unido a un anillo dihidrotiazida cuyo efecto consiste en conferirle mayor resistencia a la acción de las beta-lactamasas que las penicilinas originales. Esta estructura química semisintética le otorga a la molécula mayor plasticidad para que los investigadores hagan las correspondientes modificaciones. Por ello la familia de las cefalosporinas es muy rica en cuanto a la cantidad de compuestos

existentes, todos con características diferenciales. Las cefalosporinas en general exhiben una mayor resistencia a la acción de las betalactamasas, una mayor afinidad con los receptores de la pared celular y una mayor capacidad para atravesar y penetrar las paredes celulares bacterianas. Al igual que la mayoría de los beta-lactámicos poseen vida media corta (1-2 horas), se excretan por orina, son Bactericidas, relativamente poco tóxicas y presentan menos problemas anafilácticos que las penicilinas. Se las clasifica por el orden cronológico en el que han ido apareciendo desde 1975 agrupándolas en generaciones, las cuales han aportado nuevos compuestos que agregan valor y características mejoradas sin perder las ventajas que otorgaron las anteriores. Las diferencias dentro de las generaciones son sutiles pero muy importantes y una buena comprensión de ellas determinará nuestra elección terapéutica. Las cefalosporinas de primera generación fueron introducidas para combatir infecciones provocadas por Estafilococos resistentes a las penicilinas, con la ventaja de poseer una relativa mayor eficacia contra bacterias gramnegativas. A medida que se han ido descubriendo nuevos componentes de esta familia de antibióticos, han mejorado en cuanto a su resistencia a las beta-lactamasas, propias de las bacterias gramnegativas transformándose en fármacos con buena eficacia sobre estas, perdiendo a su vez algo de efectividad contra las bacterias grampositivas. Al igual que sus antecesoras (las penicilinas), las cefalosporinas son muy seguras aunque pueden presentarse efectos adversos de tipo individual como la disminución de la protrombina o anomalías plaquetarias responsables de cuadros hemorrágicos; más comunes en las de tercera y cuarta generación. En ocasiones pueden presentarse reacciones alérgicas pero con mucha menor frecuencia que con las penicilinas. La cefalotina puede ocasionar algún tipo de trastorno renal reversible con incremento de la creatininuria. (19)

La Cefalexina es un antibiótico bactericida y antimicrobiano de la familia de los betalactámicos. La actividad bactericida de la Cefalexina, es el resultado de su acción inhibitoria sobre la síntesis de la pared celular bacteriana, debido a su unión a receptores proteicos penicilínicos localizados bajo la pared celular de una bacteria susceptible. Esta unión antibiótico receptor desencadena una serie de eventos que permiten la estimulación de todos los sistemas enzimáticos, responsables de la síntesis de los componentes de la membrana celular. Como resultado de este fenómeno, se genera una inhibición de la capacidad de generar intercambios hídricos elevándose la presión osmótica interna llevando a la bacteria a la lisis y a su destrucción total. (20)

La Cefalexina es una cefalosporina de primera generación con un amplio espectro de actividad contra bacterias Gram + y Gram -, para el control de las enfermedades sistémicas presentes en el ganado de leche o carne y en equinos, ocasionadas por *Corynebacterium pyógenes*, *Estafilococcus aureus*, *Spreptococcus spp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerógenes*, y *Pasteurella spp*. Es un hidrofílico que posee una alta ionización en plasma, actuando a nivel sistémico, por lo que encuentra restringido su pasaje a la glándula mamaria, evitando el descarte de la leche del animal tratado. (20)

La relación leche/plasma es igual a 0.20; valor obtenido del cociente de concentraciones de leche y plasma a un pH de 6,8 una vez alcanzado el equilibrio. (20)

2.2.2. Cefalexina:

Químicamente es una cefalosporina oral semisintética (como monohidrato) se presenta como un polvo cristalino blanquecino levemente soluble en agua. (19)

La cefalexina es un antibiótico perteneciente al grupo de las Cefalosporinas de primera generación, estas poseen un efecto bactericida a través de la betalactamasa, que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Si bien la forma más frecuente en que se administra este antibiótico es la vía oral también existen formulaciones para la administración parenteral que pueden ser de utilidad para el tratamiento de infecciones sistémicas. (12)

2.2.3. Actividad antimicrobiana

2 µg/ml 4 µg/ml 8 µg/ml 16 µg/ml 32 µg/ml

Cuadro N° 01 Rango de eficacia de la cefalexina. (19)

Bacterias medianamente susceptibles: (CIM < 8 – 16 µg/ml) *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Brucella spp.* (19)

2.2.4. Farmacocinética

La cefalexina es bien absorbida y con rapidez, casi completamente, por vía oral. El alimento tiene escasa influencia sobre su absorción. Los niveles séricos máximos en perros y gatos son alcanzados entre 1.8 a 2.6 horas después de la administración oral. La vida media de eliminación varía de una a dos horas en ambas especies. La biodisponibilidad es casi el 75% en ambas especies luego de la administración oral. (19)

2.2.4.1. Absorción: Administrada por vía oral, la cefalexina es rápida y casi totalmente absorbida a nivel del duodeno. El proceso se retarda con la presencia de alimentos en el estómago, pero no se modifica el porcentaje de fármaco absorbido. (19)

2.2.4.2. Distribución: El pico sérico máximo aparece aproximadamente una hora después de la ingestión, con valores promedio de 9, 18 y 32 $\mu\text{g/ml}$ para las dosis de 250, 500 y 1000 mg. La vida media de eliminación oscila entre 50 y 70 minutos. Por estar poco ligada a las proteínas plasmáticas (6 a 10%) presenta una buena difusión y distribución tisular amplia. Pasa a la placenta. Difunde escasamente en LCR. No llega al sistema linfático. (19)

2.2.4.3. Biotransformación: No es metabolizada en el organismo. (19)

2.2.4.4. Excreción: Se elimina en su mayor parte por riñón (por filtración glomerular y secreción tubular), bajo forma activa (80 a 100% en 24 horas). Presenta una muy escasa eliminación biliar. Después de una dosis de 1 gramo la concentración en bilis es de 3 $\mu\text{g/ml}$. Los valores que determinan la sensibilidad o resistencia de una bacteria a un determinado antibiótico, se definen a partir de las concentraciones ($\mu\text{g/ml}$) alcanzadas en suero. En el caso particular de la cefalexina, cuya eliminación es renal, las concentraciones de droga en la orina exceden ampliamente los rangos de resistencia de la mayoría de los uropatógenos. Distintos estudios han demostrado que más del 90 % de la cefalexina se elimina en forma inalterada dentro de las 8 horas posteriores a la administración. Durante este período, las concentraciones pico urinarias seguidas de dosis de 250 mg, 500 mg y 1000 mg fueron de 1000, 2200 y 5000 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. En otros estudios, luego de una dosis de 500 mg de cefalexina las concentraciones urinarias



fueron de 2809 $\mu\text{g/ml}$ y 376 $\mu\text{g/ml}$ entre las horas 0-2 y 2-4 de administración del fármaco respectivamente. Los valores mencionados exceden ampliamente las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) que definen resistencia en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. (21)

2.2.5. Farmacodinamia

Las bacterias que son inhibidas con concentraciones menores o iguales a 8 $\mu\text{g/ml}$ son consideradas sensibles, aquellas que requieren 16 $\mu\text{g/ml}$ las consideramos de mediana susceptibilidad, mientras que las que necesitan para inhibirse 32 $\mu\text{g/ml}$ o más poseen resistencia de tipo natural o adquirida. (19)

2.2.6. *Escherichia coli*

Escherichia coli es una eubacteria, es un bacilo corto Gram negativo de la familia Enterobacteriaceae. Tiene una alta adaptabilidad ya que cuenta con procesos que confieren a la célula la capacidad de sentir su ambiente y moverse a regiones más favorables para su metabolismo. Parte de la estrategia de *Escherichia coli* involucra el prendido y apagado de genes. La célula siente el ambiente y ajusta el patrón de expresión de sus 400 genes para obtener lo más posible de lo que la vida le ofrece. Este sistema de regulación le ayuda a evadir las presiones selectivas. (22)

E. coli es una de las especies bacterianas más minuciosamente estudiadas, y no solamente por sus capacidades patogénicas, sino también como sustrato y modelo de investigaciones metabólicas, genéticas, poblacionales y de diversa índole. (23). Forma parte de la familia Enterobacteriaceae. (24). Ella está integrada por bacilos Gram negativos no esporulados, móviles con flagelos peritricos o inmóviles, aerobios-anaerobios facultativos, capaces de

crecer en agar MacConkey y en medios simples con o sin agregado de NaCl, fermentadores y oxidativos en medios con glucosa u otros carbohidratos, catalasa positivos, oxidasa negativos, reductores de nitratos a nitritos, y poseedores de una proporción G+C de 39 a 59% en su DNA. Se trata de bacterias de rápido crecimiento y amplia distribución en el suelo, el agua, vegetales y gran variedad de animales. En conjunto, la importancia de las enterobacterias en patología humana puede cuantificarse constatando que constituyen el 50% aproximadamente de todos los aislamientos clínicamente significativos en los laboratorios microbiológicos, y hasta el 80% de todos los bacilos Gram negativos identificados. Integran también esta familia otros géneros que se consideran en otros capítulos por su asociación con infecciones intestinales, como son *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*.

2.2.6.1. Taxonomía (25)

Reino	: Bacteria
Filo	: Proteobacteria
Clase	: Grammaproteobacteria
Orden	: Enterobacteriales
Familia	: Enterobacteriaceae
Género	: <i>Escherichia</i>
Especie	: <i>E. coli</i> (<i>E. freundii</i>)

Nombre binomial: *Escherichia coli*

2.2.6.2. Morfología

Morfológicamente, las colibacterias son bacilos rectos generalmente flagelados periticos y, por tanto, móviles. Pueden multiplicarse tanto en condiciones aerobias como anaerobias y son fácilmente cultivables en medios nutritivos sencillos. Catabolizan glucosa, lactosa y otros azúcares, mientras que no pueden utilizar urea ni citratos. No se forma hidrógeno sulfúrico. El rango de crecimiento se sitúa entre 4 y 46°C. Al igual que las restantes enterobacterias, las colibacterias son resistentes a las sustancias tensioactivas. La compleja estructura antigénica se basa en antígenos O-, K- y H-. Los antígenos O son lipopolisacáridos (LPS), componentes estructurales de la membrana externa. Una estructura química diferente de LPS corresponde a una distinta especificidad serológica. Las cepas de bacterias que poseen el antígeno O forman colonias brillantes sobre medios de cultivo sólidos, por lo que se denominan formas S (ingl. smooth). Los antígenos K son componentes capsulares. Sin embargo, no todas las cepas llevan antígenos K. Las cepas de esta estructura antigénica suelen ser más bien tóxicas y resistentes a la fagocitosis. Las colonias de las cepas bacterianas con mucha sustancia capsular tienen un aspecto mucoso. Las proteínas de los flagelos constituyen antígenos H. (26)

2.2.7. Mecanismo de acción de la Cefalexina

El mecanismo de acción frente a las bacterias sensibles es similar al resto de las penicilinas: actúan sobre la pared celular, inhibiendo una serie de enzimas (transpeptidasas y carboxipeptidasas), lo que impide la síntesis de peptidoglicano y la formación de enlaces cruzados necesarios para dar fuerza y rigidez a la pared celular bacteriana. Además, se inhiben la división celular y el crecimiento y con frecuencia se

producen lisis y elongación de las bacterias sensibles; las bacterias que se dividen rápidamente son las más sensibles a la acción de las cefalosporinas. (27)

2.2.8. Discos de sensibilidad

La prueba de sensibilidad utilizando el procedimiento del disco es una modificación de la técnica descrita por Bauer, Kirby, Sherris y Turk; es la técnica que se recomienda para los laboratorios clínicos. La prueba es rápida y reproducible. Los procedimientos de diluciones en agar o diluciones en caldo para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) de los antimicrobianos son también procedimientos satisfactorios. (28)

2.3. Marco conceptual

2.3.1. *Escherichia coli*: es una eubacteria, es un bacilo corto Gram negativo de la familia Enterobacteriaceae. Tiene una alta adaptabilidad ya que cuenta con procesos que confieren a la célula la capacidad de sentir su ambiente y moverse a regiones más favorables para su metabolismo. (22)

2.3.2. Cefalexina: es un antibiótico perteneciente al grupo de las Cefalosporinas de primera generación, estas poseen un efecto bactericida a través de la betalactamasa, que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. (12)

2.3.3. Nivel plasmático: es el valor que se encuentra en el organismo de los diferentes compuestos de la sangre, que se determina por las diferentes reacciones químicas

realizadas en el laboratorio, como por ejemplo, la glucosa, urea creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos y muchos más. (29)

2.3.4. Fármaco: Cualquier sustancia que se toma por boca, se inyecta en el músculo, la piel, un vaso sanguíneo o una cavidad corporal, o que se aplica de forma tópica, para tratar o prevenir una enfermedad o proceso. (30)

2.3.5. Droga: sustancia que se utiliza con la intención de actuar sobre el sistema nervioso con el fin de potenciar el desarrollo físico o intelectual, de alterar el estado de ánimo o de experimentar nuevas sensaciones, y cuyo consumo reiterado puede crear dependencia o puede tener efectos secundarios indeseados. (31)

2.3.6. Tolerancia: el concepto de tolerancia hace referencia a la necesidad de incrementar la dosis consumida para alcanzar los efectos que anteriormente se conseguían con dosis menores. Según el individuo y tipo de droga hay distintos tipos de tolerancia: Tolerancia cruzada, tolerancia inversa, tolerancia farmacocinética o metabólica y por último la tolerancia funcional, celular, tisular o farmacodinámica. (31)

2.3.7. Resistencia farmacológica: capacidad de los organismos patógenos para resistir los efectos de fármacos que previamente eran tóxicos para ellos. La resistencia bacteriana a un antibiótico puede ser el resultado de la mutación de una cepa que ha estado expuesta a un antibiótico o agente similar. Esta resistencia adquirida puede resultar por rotura cromosómica o por la adquisición de información perdida de ácido desoxirribonucleico (ADN) en un plásmido resistente. La resistencia adquirida a antibióticos beta-lactámicos

está determinada por la producción de enzimas que inactivan el antibiótico. La resistencia a fármacos puede también resultar de un cambio en el sitio diana sobre el cual actúa. (32)

2.3.8. Idiosincrasia: característica o forma física o de conducta exclusivas de un individuo o grupo. Hipersensibilidad exclusiva de un individuo a un determinado fármaco, alimento u otra sustancia. (33)

2.3.9. Farmacocinética: estudia el paso de las drogas a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de las drogas. (34)

2.3.10. Biodisponibilidad: es la cantidad de droga que llega a la circulación en forma inalterada, luego de los procesos de absorción. (34)

2.3.11. Farmacodinamia: comprende el estudio de los mecanismos de acción de las drogas y de los efectos bioquímicos, fisiológicos o directamente farmacológicos que desarrollan las drogas. (34)

2.3.12. Concentración inhibidora mínima (CIM): Concentración más pequeña de un antibiótico en la sangre que es eficaz contra una infección, que se determina inyectando sangre venosa infectada en un medio de cultivo que contiene diversas concentraciones del antibiótico propuesto. (35)

2.3.13. Patogénesis: es la secuencia de eventos que acontecen en el organismo hasta el desarrollo completo de la lesión (como se origina). (36)

2.3.14. Concentración farmacológica: cantidad de fármaco ubicado en algún lugar del organismo animal o humano. (37)

2.3.15. Fundamento del método biológico para la determinación de concentraciones de antibióticos en plasma: consiste en la determinación de los halos de inhibición sobre un cultivo de gérmenes conocido, en concentración conocida y estandarizada, provocados por concentraciones previamente estipulados de los antibióticos en estudio. De esta forma, se elabora una curva patrón, de la que se extraen los datos de concentración de las diversas muestras problema, por medio de la lectura del halo inhibitorio.

Este “método biológico” ha dado sobradas muestras de exactitud, por la reiterada similitud de los resultados con los obtenidos por métodos químicos o cromatográficos, más complejos y costosos y, se lo utiliza internacionalmente para el dosaje de muchos quimioterápicos, ocupando la valoración de antibióticos aminoglucósidos un lugar muy especial. (38)

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Tipo y nivel de investigación

El tipo de investigación es experimental ya que consiste en la manipulación de variables, prospectivo por que avanza longitudinalmente en el tiempo a fin de observar sus consecuencias y transversal por que implican la recolección de datos en un solo corte en el tiempo. El nivel de investigación es básico denominado también pura o fundamental, busca el progreso científico, acrecentar los conocimientos teóricos.

3.2 Materiales

3.2.1 Materiales de campo

- ✓ Mameluco
- ✓ Tablero
- ✓ Cámara fotográfica
- ✓ Linterna
- ✓ Botas
- ✓ Cronómetro

3.2.2 Materiales de laboratorio

- ✓ Autoclave
- ✓ Incubadora o estufa de cultivo
- ✓ Centrifuga
- ✓ Placas de vidrio de 26 x 18 cm
- ✓ Vernier.
- ✓ Ansa de platino
- ✓ Micropipeta
- ✓ Portapipetas.
- ✓ Tubos de ensayo
- ✓ Agar Mac Conkey
- ✓ Monodiscos de papel de filtro, estériles.
- ✓ Balanza de precisión.
- ✓ Escherichia coli
- ✓ Agua destilada
- ✓ Mechero Bunsen
- ✓ Matraz de Elenmeyer
- ✓ Isopos
- ✓ Tubos Vacutainer
- ✓ Abocats 18G
- ✓ Estetoscopio
- ✓ Termómetro rectal
- ✓ Esparadrapo

3.2.3 Materiales de escritorio

- ✓ Equipo de cómputo
- ✓ Impresora
- ✓ Memoria USB (Universal Serial Bus)
- ✓ Papel bond
- ✓ Lápiz
- ✓ Plumón tinta indeleble

3.3 Método y diseño de investigación

Se utilizó el diseño completamente al azar, ya que se obtuvo muestras de sangre de alpacas de un hato superior a los cien animales para ambos sexos.

3.4 Características y delimitaciones

Se utilizaron 20 alpacas (10 machos y 10 hembras) de estrato etario perteneciente al grupo de tuis menores (1 año de edad), alpacas de raza Huacaya. Se consideraron Alpacas clínicamente sanos, excluyendo hembras gestantes y en periodo de lactación.

3.5 Ubicación espacio – temporal

El proceso de muestreo se realizó en el Departamento de Apurímac, provincia de Aymaraes, centro poblado de Quillcaccasa que se encuentra ubicado entre los Andes Centrales, Sur y al Oeste de la Cordillera Occidental; teniendo por coordenadas: paralelos 14° 18' 46" latitud sur, 72° 56' 39" O Longitud Oeste, a una altitud de 4228 msnm, tiene una época lluviosa (diciembre a marzo) se caracteriza por una temperatura media

ambiental de 11.4 °C, con moderada precipitación pluvial (15,7 milímetros al año) y humedad relativa de 85%.

Una vez obtenidas las muestras, fueron procesadas en el laboratorio de Fisiología, Microbiología y Biofísica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas de Apurímac.

3.6 Población y muestra

3.6.1 Población

La población está constituida por alpacas (*Vicugna pacos*) de la raza Huacaya que habitan en la región Puna, del centro poblado denominado Quillcaccasa, del distrito de Cotaruse, provincia de Aymaraes, Departamento de Apurímac.

3.6.2 Muestra

3.6.2.1 Técnicas de muestreo

a) Muestreo no Probabilístico:

Se tomó el muestreo por conveniencia y en este tipo de muestreo las unidades muestrales fueron en un número previsto por el investigador. En este caso el tipo de muestreo no probabilístico fue el muestreo según criterio como su nombre lo indica, se usó el criterio del investigador para decidir cuántos elementos elegirá para la muestra.

b) Tamaño y cálculo del tamaño

Por conveniencia se tomó en cuenta un total de 20 animales, y de cada uno se tomó un total de 05 evaluaciones en el tiempo, haciendo un total de 100 muestras para ser evaluadas en laboratorio.

3.7 Técnica de investigación

3.7.1 Recolección de información

Se utilizaron historias clínicas en los cuales se anotaron las constantes fisiológicas de cada animal, además se incluyó el registro de los tiempos en los cuales se extrajo sangre.

3.7.2 Experimentación

a) De la dosificación:

La administración de la droga se realizó en 2 grupos de 10 animales (10 hembras y 10 machos), que recibieron la misma concentración de droga, los dos grupos por vía intramuscular profunda.

La aplicación intramuscular profunda fue realizada en la región glútea, haciendo una desinfección previa, a la zona de administración.

La dosis de cefalexina aplicada en la región glútea fue de 12 mg/kg de peso vivo en ayunas (7:00 am). (39)

b) Metodología de la extracción de sangre:

- ✓ El paciente fue colocado en una posición adecuada (parado), permaneciendo inmóvil y mostrando la tabla del cuello.
- ✓ Se ubicó la vena (yugular externa) en el surco yugular, se desinfectó la región del cuello con una torunda de algodón estéril embebido en alcohol yodado al 10%.
- ✓ Se aplicó la hemostasia manual en la región ventral caudal de la vena yugular derecha o izquierda.

- ✓ Se realizó la venipuntura utilizando una aguja hipodérmica descartable estéril de longitud mediana (1.5”) de bisel corto, de calibre 18G, observando las reglas de asepsia, se recolectó la sangre en los tubos de Vacutainer con una solución de heparina (1 UI/ml). (40)

c) De la toma de Muestra:

Se recolectó muestras de sangre de la vena yugular externa en los siguientes tiempos: 30’; 1h; 2h; 4h; 8h; postadministración del fármaco. El suero sanguíneo fue obtenido mediante la centrifugación (224 Fuerza centrífuga relativa (rcf)/8 minutos) siendo luego depositados en viales (estériles, secos y rotulados) y llevados a congelación a -20°C hasta el momento de su siembra en el medio de cultivo. (40)

d) Preparación del medio de cultivo:

El agar “Mac Conkey”, por ser un medio de cultivo que se utiliza en el aislamiento de bacilos Gram negativos de fácil desarrollo, aerobios y anaerobios facultativos. Además de diferenciar bacterias que utilizan o no, lactosa en muestras clínicas, de agua y alimentos, fue elegido como el medio de cultivo para la determinación “in vitro” de las concentraciones de cefalexina.

Para la preparación, se suspendió 50 g de agar “Mac Conkey” en 1 litro de agua destilada en matraz Erlenmeyer, se dejó reposar por 5 minutos y se mezcló hasta uniformizar. Se calentó suavemente y se hizo hervir por 1 a 2 minutos hasta disolver. Luego fue llevado

a esterilización en autoclave a 121°C, durante 15 minutos, para luego dejar enfriar las placas con medios de cultivo, a temperatura ambiente.

e) Preparación del inóculo:

El microorganismo que se usó para la determinación de las concentraciones plasmáticas de este antibiótico, es la *Escherichia coli*.

Esta bacteria fue sembrada en agar Mac Conkey e incubado a 37°C por 24 horas, se recolectó con agua destilada estéril, mediante un hisopo, en un tubo de ensayo y se agito suavemente para homogenizar la muestra.

A partir de esta suspensión, se realizó una dilución al 1%, para el trabajo diario de siembra en las placas donde se incubó, con las muestras plasmáticas a dosar.

f) Preparación de soluciones patrones de cefalexina:

Se realizaron diluciones patrones de 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.16, 0.08, 0.00 µg/mg, para el antibiótico en estudio.

g) Siembra del inóculo en el medio de cultivo:

Una vez solidificado el medio de cultivo Agar Mac Conkey, se sembró el inóculo (*Escherichia coli*), mediante un hisopo en las diferentes placas Petri que contienen los medios de cultivo estéril.

h) Aplicación de las soluciones patrones o muestras plasmáticas al medio de cultivo:

Las diluciones patrones o las muestras plasmáticas de cefalexina, se aplicaron al medio de cultivo, una vez que éste se solidificó, embebiendo las mismas en discos estériles de papel filtro, que cargan cada uno 2 microlitros.

Cada disco cargado se depositó, con pinza, sobre la superficie del medio solidificado, realizando una leve presión para lograr una correcta coaptación disco – medio de cultivo.

i) Incubación:

Las placas fueron incubadas a 37°C, durante 24 horas.

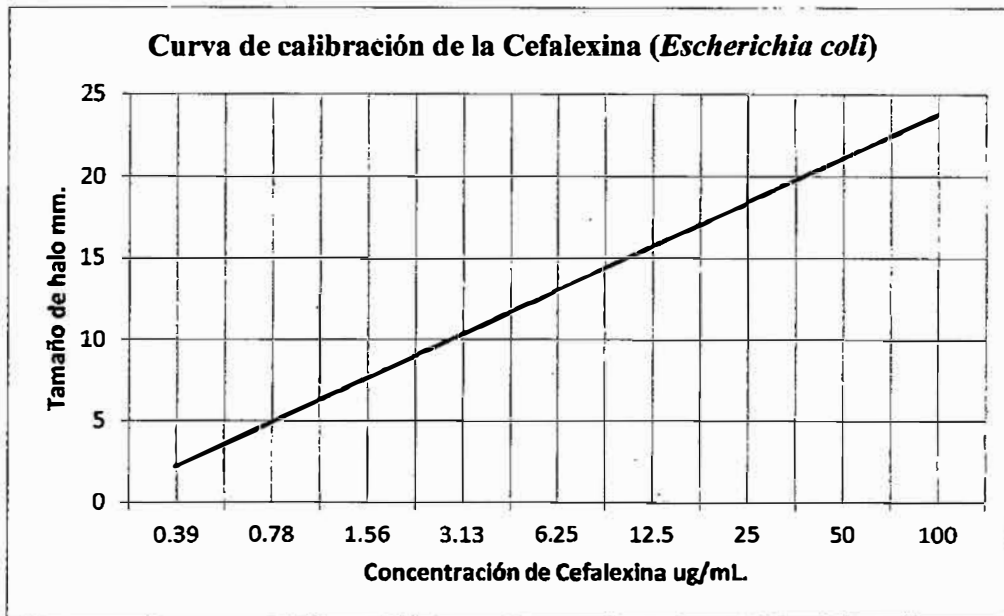
j) Preparación de la curva de calibración:

Mediante la técnica microbiológica por difusión en agar Mac Conkey:

- ✓ Se prepararon discos de sensibilidad con el antibiótico (cefalexina), diluido en suero sanguíneo de alpaca en concentraciones de: 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.16, 0.08, 0.00 µg/mg. Estas concentraciones se prepararon para cada tiempo descrito en el ítem “C”.
- ✓ Estos discos fueron sometidos al medio del cultivo (agar Mac Conkey) con la cepa bacteriana (*Escherichia coli*).
- ✓ Luego fue llevada a una estufa a temperatura de 37°C por 24 horas.

✓ Posteriormente se procedió a la medición de los halos formados (zona inhibida por el fármaco), con la regla de Vernier, los datos obtenidos sirvieron para la confección de la curva de calibración a través de la regresión logarítmica $Y=a + b \log x$, (40).

Grafico N° 01: Curva de calibración de la Cefalexina.



Fuente: elaboración propia.

k) Procedimiento de la curva de concentración:

Se utilizó la técnica microbiológica por difusión en Agar Mac Conkey para la determinación de la concentración plasmática del antibiótico (cefalexina), utilizándose el microorganismo *Escherichia coli* como microorganismo de prueba por su alta sensibilidad, y se procedió de la siguiente manera:

- ✓ Se utilizó placas Petry con agar Mac Conkey, en donde se cultivara la cepa bacteriana (*Escherichia coli*).
- ✓ Se colocó dentro de las placas con cultivos de la cepa bacteriana, 5 discos de sensibilidad (c/u identificados), confeccionados con los plasmas obtenidos en los diferentes tiempos de cada uno de los animales.
- ✓ Luego fue llevada a una estufa a temperatura de 37°C por un tiempo de 24 horas.
- ✓ Se procedió a medir los halos exentos de microorganismos, con la regla de vernier para someterlos a la curva de calibración (40), utilizando una fuente de luz difusa para una correcta lectura.

l) Total de determinaciones:

- ✓ Se determinaron 5 muestras sanguíneas por animal.
- ✓ Por sexo 50 determinaciones.
- ✓ El número total de determinaciones fue de 100.

m) Variable respuesta:

- ✓ Los niveles séricos sanguíneos de la cefalexina se expresará en microgramos por mililitro ($\mu\text{g/ml}$).

n) Determinación de Concentración del Antibiótico:

Para establecer la concentración de antibiótico de cada muestra sérica, se realizó una línea de regresión para cada placa sembrada. Esta línea, grafica el diámetro de los halos de inhibición en función de las concentraciones antibióticas de las diluciones patrones.

La ecuación que representa a dicha línea es:

$$Y = a + bx$$

x es nuestra incognita, es decir concentración en microgramos:

Despejando x:

$$x = \frac{y - a}{b}$$

Sabiendo que:

$$a = y - bx$$

$$b = \frac{[N\sum xy - GxGy]}{[N\sum x^2 - Gx^2]}$$

Donde:

N: N° de casos.

$\sum xy$: Sumatoria de los productos de las "x" por las "y"

Gx: Gran total de "x".

Gy: Gran total de "y".

Siendo por lo tanto: "a" la ordenada en el origen y "b" la pendiente.

Así, interpolando en dicha línea de regresión el diámetro de un halo de inhibición, correspondiente a una muestra sérica cualquiera, obtenemos la concentración de antibiótico de la misma.

o) Diseño estadístico:

Obtenidos los datos se procederá a determinar los estadígrafos (Promedio, Desviación Estándar), para el contenido de la sustancia activa en el suero. Para determinar las diferentes estadísticas en la concentración de cefalexina sérica existentes entre los sexos se realizara el diseño completamente al azar, con 2 sexos: (machos y hembras), y con 5 repeticiones, por combinación cuyo modelo aditivo lineal es el siguiente:

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha_i \beta_j + E_{ij}$$

i = sexo: hembra (1), macho (2).

j = repeticiones en tiempo por sexo [30'(1), 1h (2), 2h (3), 4h (4), 8h (5)].

- 30' = 30 minutos
- h = hora

Donde:

Y_{ij} = Variable de respuesta u observación (concentración plasmática de la droga).

μ = Media poblacional.

α_i = Efecto del sexo: hembra (1), macho (2).

β_j = Efecto del tiempo [30'(1), 1h(2), 2h(3), 4h (4), 8 h(5)].

$\alpha_i \beta_j$ = Interacción de sexo y tiempo (2 sexos y 5 tiempos)

E_{ij} = Error experimental.

El modelo de ANOVA mostrado se utilizara para cada concentración: Inicial, Máxima y Final, de los niveles séricos sanguíneos de la cefalexina en alpacas de la altura.



IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados para concentraciones plasmáticas de cefalexina en alpacas se discuten a continuación:

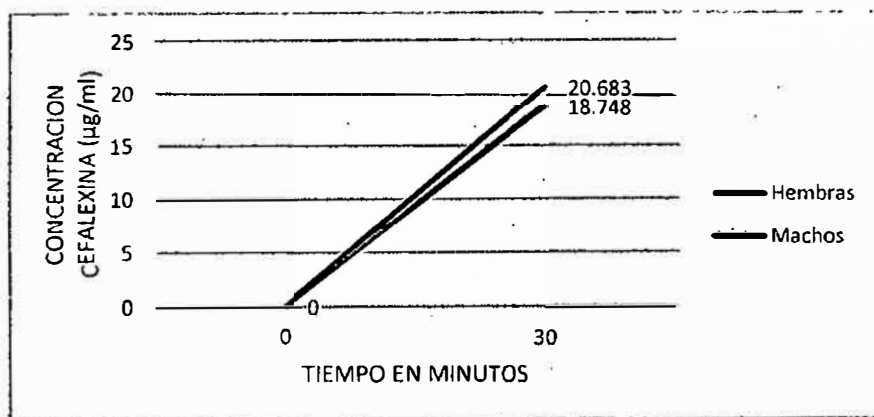
4.1 Concentraciones Plasmáticas Iniciales (Máximas)

Tabla N° 01. Concentración plasmática inicial (30 minutos) de la Cefalexina en Alpacas por sexos.

SEXO	N° DE ANIMALES	\bar{X} μg/ml	D.S.
Hembra	10	20.683	6.35407664
Macho	10	18.748	9.17648662

Fuente: Elaboración propia

Grafico N°02. Concentración plasmática inicial (30 minutos) de la Cefalexina en Alpacas.



Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 02. Análisis de Varianza para la concentración plasmática inicial (30 minutos) de la Cefalexina en Alpacas.

F. de V.	G.L	S.C.	C.M.	Fc	Pr>F
Sexo	1	18.721	18.721	0.301	0.590
Error	18	1121.240	62.291		
Total	19				

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 3. Concentración plasmática inicial (30 minutos) de la Cefalexina en Alpacas.

N° DE ANIMALES	\bar{X} μg/ml	D.S.
20	19.72	7.75

Fuente: Elaboración propia

Tal como se observa en la tabla N° 01 y el gráfico N° 02, las concentraciones plasmáticas de cefalexina en alpacas (tuis) machos alcanza valores máximos de 18.748 ± 9.17648662 μg/ml; manifestándose de la misma forma en alpacas hembras con valores de 20.683 ± 6.35407664 μg/ml, estos valores fueron encontrados a los 30 minutos luego de haberse aplicado por vía intramuscular la cefalexina. Por otro lado, tal como se observa en la tabla N° 02, no se encuentran diferencias estadísticas ($p > 0.05$) entre sexos en la concentración inicial y máxima de la cefalexina en alpacas (tuis). Asimismo se obtuvo que la concentración plasmática promedio de cefalexina a los 30 minutos post administración del fármaco en alpacas alcanzó valores máximos de 19.72 ± 7.75 μg/ml, tal como se muestra en la tabla N° 3.

Nuestros resultados se aproximan bastante los obtenidos por Albarellos GA y Montoya L (2010) quienes realizaron estudios en gatos, demostrando que las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de cefalexina, luego de la administración IM fueron de $24,83 \pm 11,90 \mu\text{g/ml}$, probablemente estos resultados tengan bastante similitud porque la vía de administración fue parenteral y en este caso el sistema digestivo poco o nada de influencia tendría en la distribución del fármaco ya que no fue administrado por vía oral. Asimismo en nuestra investigación se encontró que los valores de concentración plasmática de cefalexina se alcanzó durante la primera media hora post administración del fármaco coincidiendo con lo reportado por Albarellos GA y Montoya L (2010) quienes muestran que los picos de concentración plasmática luego de la administración IM y SC se alcanzaron respectivamente a los 20 y 45 minutos post-administración (T_{max}).

Sin embargo, Carli, S. *et al*, en el año de 1999, realizaron una investigación de la farmacocinética de la cefalexina en perros, habiendo administrado el fármaco por vía intramuscular y luego del cual pudieron observar que las concentraciones séricas pico fueron de $24.2 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ y que fueron alcanzadas a los 90 minutos post administración de la cefalexina; así como podemos notar, encontramos dos diferencias puntuales con nuestra investigación ya que la concentración máxima difiere en valores tan igual que el tiempo encontrado para esta concentración, nosotros observamos valores máximos a los 30 minutos y notamos una diferencia de una hora, quizá podríamos justificar tal diferencia en que nosotros trabajamos en alpacas y cuya estructura muscular posee escasa concentración de lípidos en comparación a la estructura muscular de los cánidos, estos lípidos del perro estarían reteniendo a la cefalexina debido a su alta afinidad lipídica.

Otro reporte realizado por Davis, J. *et al*, en el 2005 encuentra valores plasmáticos máximos de $3.47 \mu\text{g/ml}$ y una aparente vida media ($t_{1/2}$) de 1.64 horas, tras la

administración oral, de cefalexina en caballos (30 mg/kg), en comparación a nuestra investigación se presenta una diferencia aproximada de 15 µg/ml en los valores de concentración máxima, tal diferencia podría justificarse en la diferencia de vías de administración que en caso nuestro fue intramuscular y el realizado por Davis fue por vía oral, otro factor influyente sería la estructura anatómica digestiva del caballo que estaría trabajando en contra de la absorción eficiente del fármaco en estudio.

Concentraciones bastante similares a los encontrados en nuestra investigación fueron observados por Prados A, *et al* en el 2007 quienes reportaron que la concentración plasmática máxima de Cefalexina fue de 18.77 +/- 2. µg/ml a 21.88 +/- 0.8 µg/ml, después de la administración de cefalexina por la vía oral (25 mg/kg). Aquí observamos que la dosis utilizada por Prados duplica en cantidad al usado por nosotros, lo que justificaría tales valores máximos altos, a pesar de la diferencia de aplicación del fármaco que en el caso nuestro fue por vía intramuscular y ellos utilizaron la vía oral.

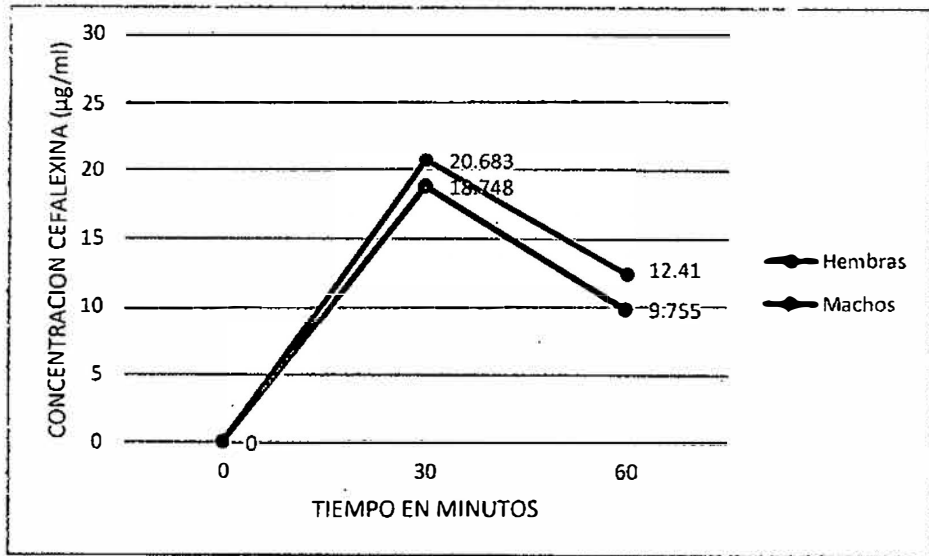
4.2 Concentraciones Plasmáticas a los 60 Minutos Post Administración De Cefalexina.

Tabla N° 04. Concentración plasmática a los 60 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.

	N° DE ANIMALES	\bar{X}	D.S.
Hembra	10	12.41	3.22145585
Macho	10	9.755	2.86653973

Fuente: Elaboración propia.

Grafico N° 03. Concentración plasmática a los 60 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.



Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 05. Análisis de Varianza para la concentración plasmática a los 60 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas.

F. de V.	G.L	S.C.	C.M.	Fc	Pr>F
Sexo	1	35.245	35.245	3.791	0.067
Error	18	167.353	9.297		
Total	19				

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 06. Concentración plasmática a los 60 minutos de la Cefalexina en Alpacas.

N° DE ANIMALES	\bar{X} μg/ml	D.S.
20	11.08	3.27

Fuente: Elaboración propia

Tal como se observa en la tabla N° 04 y el gráfico N° 03, las concentraciones plasmáticas de cefalexina en alpacas (tuis) machos alcanza valores máximos de 9.755 ± 2.86653973 μg/ml; manifestándose de la misma forma en alpacas hembras con valores de 12.41 ± 3.22145585 μg/ml, estos valores fueron encontrados a los 60 minutos luego de haberse aplicado por vía intramuscular la cefalexina. Por otro lado, tal como se observa en la tabla N° 04, no se encuentran diferencias estadísticas ($p > 0.05$) entre sexos en la concentración inicial y máxima de la cefalexina en alpacas (tuis).

Asimismo se obtuvo que la concentración plasmática de cefalexina a los 60 minutos post administración del fármaco alcanzó valores de 11.08 ± 3.27 μg/ml, tal como se muestra en la tabla N° 6; pudiéndose comparar con el reporte realizado por Carrasco. M. en el 2008, en humanos, en el que obtiene que la concentración máxima (C_{max}) es de 17.04 ± 0.83 μg/ml, y el tiempo máximo (T_{max}) 1.04 ± 0.07 h y tiempo de vida media ($t_{1/2}$) 1.07 ± 0.04 h. resultados que difieren del nuestro ya que en el presente estudio se alcanzó valores máximos a la media hora post administración de la cefalexina. Quizás esta diferencia se justifique en el tipo de vía de administración del fármaco el mismo que en nuestros estudio utilizamos la vía intramuscular y Carrasco utilizó la vía oral.

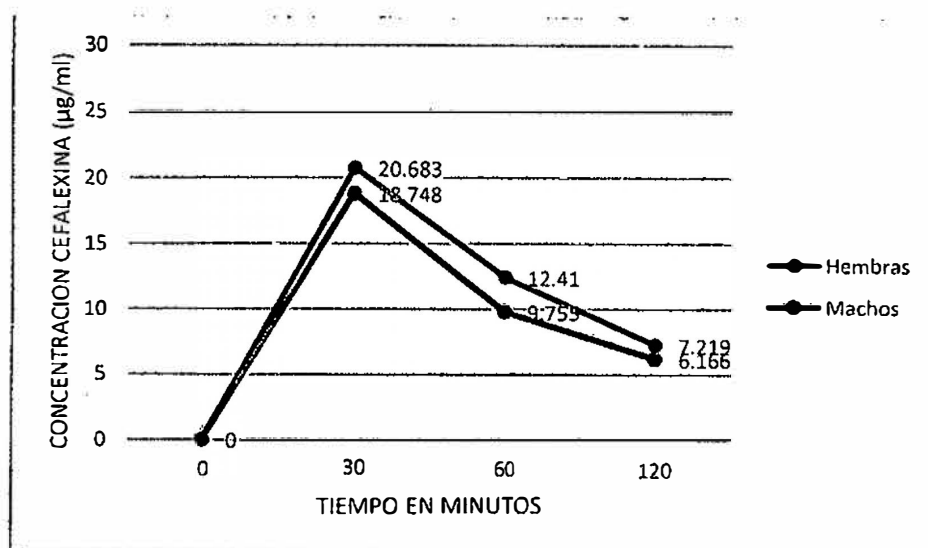
4.3 Concentraciones Plasmáticas a los 120 Minutos Post Administración De Cefalexina.

Tabla N° 07. Concentración plasmática a los 120 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.

SEXO	N° DE ANIMALES	\bar{X}	D.S.
Hembra	10	7.219	2.35028816
Macho	10	6.166	3.13450758

Fuente: Elaboración propia.

Grafico N° 04. Concentración plasmática a los 120 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.



Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 08. Análisis de Varianza para la concentración plasmática a los 120 minutos de la Cefalexina en Alpacas.

F. de V.	G.L	S.C.	C.M.	Fc	Pr>F
Sexo	1	5.544	5.544	0.722	0.407
Error	18	138.141	7.674		
Total	19				

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 09. Concentración plasmática a los 120 minutos de la Cefalexina en Alpacas.

N° DE ANIMALES	\bar{X} μg/ml	D.S.
20	6.69	2.75

Fuente: Elaboración propia

Tal como se observa en la tabla N° 07 y el gráfico N° 04, las concentraciones plasmáticas de cefalexina en alpacas (tuis) machos alcanza valores máximos de 6.166 ± 3.13450758 μg/ml; manifestándose de la misma forma en alpacas hembras con valores de 7.219 ± 2.35028816 μg/ml, estos valores fueron encontrados a los 120 minutos luego de haberse aplicado por vía intramuscular la cefalexina. Por otro lado, tal como se observa en la tabla N° 06, no se encuentran diferencias estadísticas ($p > 0.05$) entre sexos en la concentración inicial y máxima de la cefalexina en alpacas (tuis).

Asimismo se obtuvo que la concentración plasmática de cefalexina a los 120 minutos post administración del fármaco alcanzó valores de 6.69 ± 2.75 μg/ml, tal como se muestra en la tabla N° 09. Lorenzana y Gómez en el 2005 reportaron datos farmacocinéticos, después

de la administración oral de cefalexina a 15 mg/kg en perros adultos, en los cuales obtuvieron los siguientes resultados: el pico de concentración plasmática es alcanzada en dos horas (19.6 mg/ml) y mantenida por encima de la CMI por 10 h (>1 mg/ml). Estos resultados difieren de los nuestros; ya que pudimos observar niveles plasmáticos máximos de la cefalexina a la media hora post administración, la diferencia podría justificarse por la vía de administración que fue intramuscular en el caso nuestro y oral en el realizado por Lorenzana y Gómez.

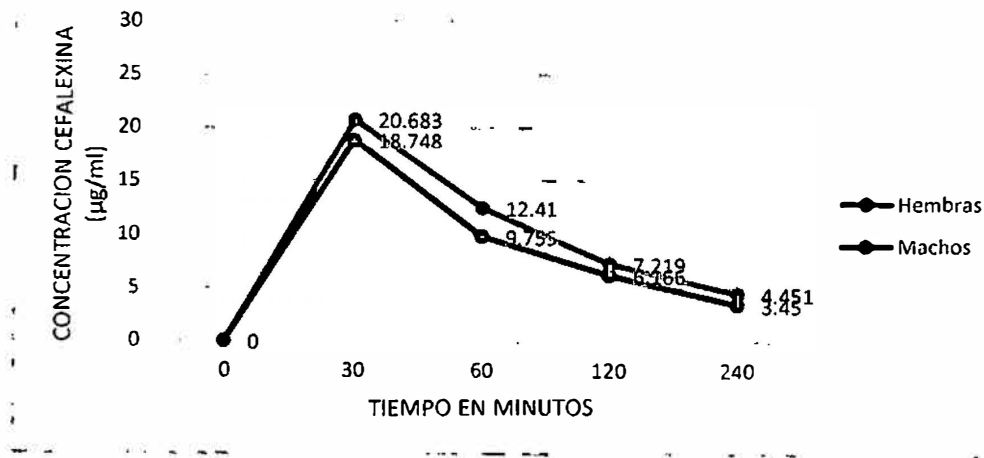
4.4 Concentraciones Plasmáticas a los 240 Minutos Post Administración De Cefalexina.

Tabla N° 10. Concentración plasmática a los 240 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.

SEXO	N° DE ANIMALES	\bar{X}	D.S.
Hembra	10	4.451	1.60823195
Macho	10	3.45	1.32091719

Fuente: Elaboración propia.

Grafico N° 05. Concentración plasmática a los 240 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.



Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 11. Análisis de Varianza para la concentración plasmática a los 240 minutos de la Cefalexina en Alpacas.

F. de V.	G.L	S.C.	C.M.	Fc	Pr>F
Sexo	1	5.010	5.010	2.313	0.146
Error	18	38.981	2.166		
Total	19				

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 12. Concentración plasmática a los 240 minutos de la Cefalexina en Alpacas.

N° DE ANIMALES	\bar{X} μg/ml	D.S.
20	3.95	356.12

Fuente: Elaboración propia

Tal como se observa en la tabla N° 10 y el gráfico N° 05, las concentraciones plasmáticas de cefalexina en alpacas (tuis) machos alcanza valores máximos de 3.45 ± 1.32091719 μg/ml; manifestándose de la misma forma en alpacas hembras con valores de 4.451 ± 1.60823195 μg/ml, estos valores fueron encontrados a los 240 minutos luego de haberse aplicado por vía intramuscular la cefalexina. Por otro lado, tal como se observa en la tabla N° 08, no se encuentran diferencias estadísticas ($p > 0.05$) entre sexos en la concentración inicial y máxima de la cefalexina en alpacas (tuis).

Asimismo se obtuvo que la concentración plasmática de cefalexina a los 240 minutos post administración del fármaco alcanzó valores de 3.95 ± 356.12 μg/ml, tal como se muestra en la tabla N°12.

Silley, P. *et al* en 1988, realizó un estudio cruzado de tres vías en diez perros y nueve gatos para establecer los parámetros farmacocinéticos de la cefalexina, aquí aplicaron a diez perros una inyección subcutánea o intramuscular de 10 mg/kg de peso corporal de cefalexina o una dosis oral de tres tabletas de cefalexina (50 mg); las concentraciones séricas máximas alcanzadas fueron de 24.9, 31.9 y 18.6 μg/ml, respectivamente, y los tiempos tomados para alcanzar estos niveles máximos fueron de 1.2, 0.9 y 1.8 horas.

Asimismo evaluaron nueve gatos, los que recibieron una dosis subcutánea o intramuscular de 0.25 ml de suspensión cefalexina (aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal) o una dosis oral de un comprimido de 50 mg; las concentraciones séricas pico obtenidos fueron 54.0, 61.8 y 18.7 $\mu\text{g/ml}$ para la inyección subcutánea, intramuscular y administración oral, respectivamente, con tiempos a las concentraciones máximas de 1.1, 0.7 y 2.6 horas, así como se observa en este reporte los niveles máximos se reportan que ocurrió alrededor de las dos horas, y cuando utilizan la vía intramuscular alrededor de la hora, sin embargo nosotros encontramos a la media hora, esto quizá se justifique en la composición de masa muscular magra de la alpaca, el mismo que estaría dejando libre el fármaco en menor tiempo hacia el sistema circulatorio.

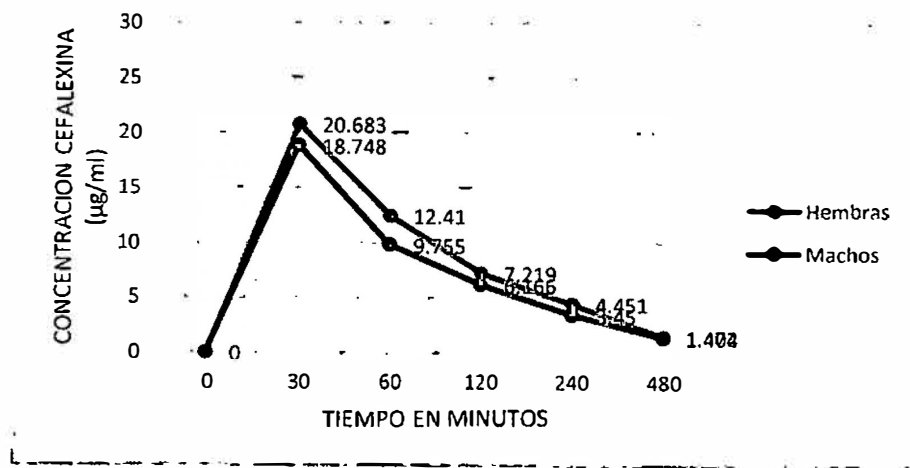
4.5 Concentraciones Plasmáticas a los 480 Minutos Post Administración De Cefalexina.

Tabla N° 13. Concentración plasmática a los 480 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.

SEXO	N° DE ANIMALES	\bar{X}	D.S.
Hembra	10	1.472	0.36832353
Macho	10	1.404	0.51353243

Fuente: Elaboración propia.

Grafico N° 06. Concentración plasmática a los 480 minutos post administración de la Cefalexina en Alpacas por sexos.



Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 14. Análisis de Varianza para la concentración plasmática a los 480 minutos de la Cefalexina en Alpacas.

F. de V.	G.L	S.C.	C.M.	Fc	Pr>F
Sexo	1	0.023	0.023	0.116	0.738
Error	18	3.594	0.200		
Total	19				

Fuente: Elaboración propia.

Tabla N° 15. Concentración plasmática a los 480 minutos de la Cefalexina en Alpacas.

N° DE ANIMALES	\bar{X} μg/ml	D.S.
20	1.44	0.44

Fuente: Elaboración propia

Tal como se observa en la tabla N° 13 y el gráfico N° 06, las concentraciones plasmáticas de cefalexina en alpacas (tuis) machos alcanza valores máximos de 1.404 ± 0.51353243 μg/ml; manifestándose de la misma forma en alpacas hembras con valores de 1.472 ± 0.36832353 μg/ml, estos valores fueron encontrados a los 480 minutos luego de haberse aplicado por vía intramuscular la cefalexina. Por otro lado, tal como se observa en la tabla N° 10, no se encuentran diferencias estadísticas ($p > 0.05$) entre sexos en la concentración inicial y máxima de la cefalexina en alpacas (tuis).

Asimismo se obtuvo que la concentración plasmática de cefalexina a los 480 minutos post administración del fármaco alcanzó valores de 1.44 ± 0.44 μg/ml, tal como se muestra en la tabla N°15.

Así como muestran nuestros resultados a las 8 horas post administración de cefalexina en alpacas todavía se muestran valores superiores a 1 μg/ml tal como también lo reportan Albarellos GA y Montoya L (2010) quienes muestran que las concentraciones plasmáticas permanecieron por encima de 2 μg/ml (CIM) por alrededor de 6-7 horas para para la vía intramuscular. Por otro lado Albarellos, G. *et al* en el 2013 realizaron un estudio con cefalexina y terminaron con el muestreo a las 6 horas, en donde pudieron

establecer que las concentraciones plasmáticas de los tres fármacos permanecían por encima de 1 $\mu\text{g/ml}$ y las concentraciones tisulares superaron siempre 1 $\mu\text{g/ml}$ en los tiempos evaluados: entre $1,61 \pm 0,64 \mu\text{g/ml}$ (tejido subcutáneo) y $11,05 \pm 4,66 \mu\text{g/ml}$ (útero). Los demás tejidos muestreados tuvieron concentraciones intermedias dentro de los rangos señalados para el antibiótico.

Davis, J. *et al*, en el 2005 encuentra valores plasmáticos máximos de 3.47 $\mu\text{g/ml}$ y una aparente vida media ($t_{1/2}$) de 1.64 horas, tras la administración oral, de cefalexina en caballos (30 mg/kg), en comparación a nuestra investigación se presenta una diferencia mayor a las seis horas en los valores plasmáticos, tal diferencia podría justificarse en la diferencia de vías de administración que en caso nuestro fue intramuscular y el realizado por Davis fue por vía oral, otro factor influyente sería la estructura anatómica digestiva del caballo que estaría reteniendo al fármaco en el sistema digestivo.

V. CONCLUSIONES

- La concentración plasmática de cefalexina a los 30 minutos post administración del fármaco alcanzó valores máximos de $19.72 \pm 7.75 \mu\text{g/ml}$.
- La concentración plasmática de cefalexina a los 60 minutos post administración del fármaco alcanzó valores de $11.08 \pm 3.27 \mu\text{g/ml}$.
- La concentración plasmática de cefalexina a los 120 minutos post administración del fármaco alcanzó valores de $6.69 \pm 2.75 \mu\text{g/ml}$.
- La concentración plasmática de cefalexina a los 240 minutos post administración del fármaco alcanzó valores de $3.95 \pm 356.12 \mu\text{g/ml}$.
- La concentración plasmática de cefalexina a los 480 minutos post administración del fármaco alcanzó valores de $1.44 \pm 0.44 \mu\text{g/ml}$.
- La concentración plasmática entre ambos sexos no mostro diferencias significativas para los tiempos evaluados.

VI. RECOMENDACIONES

- Se debe realizar pruebas en crías y adultos en alpacas.
- Es necesario evaluar el comportamiento del fármaco en diferentes estaciones del año.
- Asimismo se deberá realizar evaluaciones de la cefalexina utilizando diferentes vías de administración.
- Se debe comparar los datos obtenidos por el método biológico con análisis bioquímicos más estrictos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Wheeler JC. Origen, evolución y status actual. FAO 1, editor. Santiago: In. S. Fernández - Baca (Ed). Avances y perspectivas del conocimiento de los Camélidos Sudamericanos; 1991.
2. Wing ES. Domestication of Andean mammals. Oxford 2, editor. Oxford University Press.: In F. Vulleumier & M. Monasterio (Eds). High altitude biogeography.; 1986.
3. Reigadas MC. Variabilidad y cambio cultural en el NOA desde el comienzo de la domesticación animal hasta la consolidación de las adaptaciones pastoriles. Tesis Filosofía, Universidad de Buenos Aires.; 2001.
4. Garmendia AE, Palmer GH, De Martin JC, McGuire TC. Failure of passive immunoglobulin transfer: a major determinant of mortality in newborn alpacas (*Lama pacos*).: *Am J Ve. Res.* 48: 1472-1476.; 1987.
5. Ameghino E, De Martini J. Mortalidad de crías de alpacas. Lima, Perú.; Univ. San Marcos, Boletín de Divulgación del Instituto Veterinario de Investigaciones Tropicales y de Altura (IVITA).; 1991.
6. Wernery U. Camelid immunoglobulins and their importance for the newborn: a review.. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2001;(48: 561-568.).
7. Soback S ZGKBPR. Clinical pharmacokinetics of five oral cephalosporins in calves. Europe PubMed Central. 1987; 43(2):166-172.
8. Carli S, Anfossi P P, Villa R, Castellani G, Mengozzi G, Montesissa C. Absorption kinetics and bioavailability of cephalexin in the dog after oral and intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 1999 October; 22(308 - 313).
9. Davis JL, Salmon JH, Papich MG. Pharmacokinetics and tissue fluid distribution of cephalexin in the horse after oral and i.v. administration. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 2005 October; 28(5)(425 - 31).



10. Prados AP, Kreil V, Albarellos G, Waxman S, Rebuelto M. Metoclopramide modifies oral cephalexin pharmacokinetics in dogs. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 2007 April; 30(2)(127 - 31).
11. Silley P, Rudd AP, Symington WM, Tait AJ. Pharmacokinetics of cephalexin in dogs and cats after oral, subcutaneous and intramuscular administration. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 1988 January; 2;122(1)(15 - 7).
12. Albarellos GA, Montoya L. CEFALEXINA: Permanencia de las concentraciones plasmáticas terapéuticas luego de su aplicación parenteral en gatos domesticos. trabajo subsidiado. Argentina: Universidad Nacional De La Plata, Facultad de Ciencias Veterinarias; 2008-2010.
13. Albarellos G, Denamiel , Montoya , Passini ; Landoni. Comparacion farmacocinetica de cefalosporinas de primera generacion en gatos. Selecciones Veterinarias. 2013 Setiembre.
14. Carrasco Portugal MdC. Estudios farmacocinéticos en mexicanos. Evidencia de diferencias interétnicas y sus posibles causas. Tesis Doctoral. México: Instituto Politécnico Nacional. Escuela Superior de Medicina., Seccion de Estudios de Posgrado e Investigación; 2008.
15. Prados AP, Kreil V, Tarragona L, Quaine P, Monfrinotti A, Rebuelto M. El meloxicam no modifica la disposición de la cefalexina en caninos. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires., Farmacología; 2006.
16. Lorenzana Castro LC, Gómez Meléndez CS. Pioderma canina. Guadalajara - Mexico: Laboratorios Virbac, Salud Animal; 2005.
17. Bousquet E, Ganiere JP, Larrat. NRYM. Efecto post-antibiótico de la cefalexina frente a *Staphylococcus intermedius* obtenidos de casos de pioderma canina. Comunicación breve. Nantes: Ecole Nationale Vétérinaire, Unité de Pathologie Infectieuse; 1999.
18. Ziv MaLKH. Bud cluster proliferation in bioreactor cultures of *Ornithogalum dubium*. ; 1997.
19. Fernando D. Uso práctico de los antibióticos en la clínica de pequeños animales: Editorial Intermedica; 2009.
20. Laboratorios BURNET S.A. SANI VADEMECUM SANITARIO. [Online].; 2014 [cited 2014 Junio Lunes. Available from: www.burnetlab.com.ar.

21. Laboratorios Bagó S.A. SEPTILISIN DÚO. Especialidad Medicinal. La Plata. Buenos Aires-Argentina: Ministerio de Salud y Ambiente, Investigación y Tecnología Argentina; 2006.
22. Nataro JP&KJB. Diarrheagenic Escherichia coli. Clin Microbiol Rev 11, 142-201. 1998.
23. Neidhardt F. Escherichia coli and Salmonella: cellular and molecular Biology. 2nd ed. Washington: ASM Press; 1999.
24. Ewing WH EaE. Identification of Enterobacteriaceae. 4th ed.: Elsevier,; 1985.
25. Ramírez AR. sitio web de S. Bonilla. [Online].; 2011 [cited 2014 Febrero 4. Available from: <http://www.uv.mx/personal/sbonilla/files/2011/06/Escherichia-coli-1.pdf>.
26. Mercado EC,RSM,EAM,MG, Parreño V. Isolation of shiga toxinproducing Escherichia coli from a South American Camelid (Lama guanicoe) with diarrhoea. J. of Clinical Microbiology ; 2004.
27. Ministerio de Salud. Cefalexina. Ministerio de Salud, Agencia de medicamentos de España.; 2008.
28. T.M. TCH. Agar disc diffusion susceptibility testing procedure. Center for Disease Control Atlanta, Georgia 30333, US Department of Health, Education and Welfare Public Health Service. ; 1977.
29. Onsalus. Onsalus. [Online].; 2014 [cited 2014 Setiembre Viernes. Available from: <http://www.onsalus.com/diccionario/nivel-plasmatico/20345>.
30. Onsalus. Onsalus. [Online].; 2014 [cited 2014 Setiembre Viernes. Available from: <http://www.onsalus.com/diccionario/farmaco/12653>.
31. Fundación Wikimedia, Inc. Wikipedia. [Online].; 2014 [cited 2014 Agosto 15. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/Droga>.
32. OnSalus.com. OnSalus.com. [Online].; 2014 [cited 2014 Agosto 10. Available from: <http://www.onsalus.com/diccionario/resistencia-farmacologica/25918>.
33. OnSalus. OnSalus. [Online].; 2014 [cited 2014 Septiembre 1. Available from: <http://www.onsalus.com/diccionario/idiosincrasia/16760>.

34. Malgor LA, Valsecia ME. Medicina UNAH.VS. [Online].; 2011 [cited 2014 Enero Lunes. Available from:
<http://doctorsinprocess.blogspot.com/2011/08/farmacologia-medica-la-malgor-me.html>.
35. Onsalus. Onsalus. [Online].; 2014 [cited 2014 Setiembre Viernes. Available from:
<http://www.onsalus.com/diccionario/concentracion-inhibidora-minima/5956>.
36. Víctor Cubillos G, Enrique Paredes H. Patología General y Sistemática. Universidad Austral de Chile, Departamento de Patología Animal; 2006.
37. Glosario de Términos Farmacológicos RdC. INFOMED. [Online].; 2014 [cited 2014 Agosto 15. Available from: <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/2011/04/29/concentracion-plasmatica-maxima-cmax/>.
38. Jaglan PS, Roof RD, Yein FS, Arnold TS, Brown SA, Gilbertson TJ. Concentration of ceftiofur metabolites in the plasma and lungs of horses following intramuscular treatment. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 1994 February; 17(1)(24-30).
39. OVER OVRSRI. Laboratorio OVER. [Online].; 2014 [cited 2014 Agosto 10. Available from:
http://www.soydelcampo.com/vademecum_veterinario/productos.php?id=5125.
40. ZVALETA R. Metodología de la determinación de Niveles Sericos Sanguineos. Puno-Perú: Universidad Nacional del Altiplano, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia; 1987.
41. Falkow Fy. Common themes in microbial pathogenicity revisited. Microbiol Mol Biol Rev. 1997 Jun;(61(2):136-69).
42. Wheeler JC. Origen, evolución y status actual FAO 14, editor. Santiago: In. S. Fernández-Baca (Ed). Avances y perspectivas del conocimiento de los Camelidos Sudamericanos; 1991.
43. Fernández Baca S. Situación actual de los camélidos sudamericanos en el Perú. In Proyecto de Cooperación Técnica en apoyo de la crianza y aprovechamiento de los Camélidos Sudamericanos en la Región Andina TCP/RLA/2914.. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.; 2005.
44. Soback S, Ziv G, Kurtz B, Paz R. Clinical pharmacokinetics of five oral cephalosporins in calves. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 1987 September; 43(2)(166-72).

45. Halstead SL, Walker RD, Baker JC, Holland RE, Stein GE, Hauptman JG. Pharmacokinetic evaluation of ceftiofur in serum, tissue chamber fluid and bronchial secretions from healthy beef-bred calves. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 1992 October; 56(4)(269-74).
46. Brown SA, Chester ST, Robb EJ. Effects of age on the pharmacokinetics of single dose ceftiofur sodium administered intramuscularly or intravenously to cattle. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 1996 February; 19(1)(32-8).
47. Brown SA, Chester ST, Speedy AK, Hubbard VL, Callahan JK, Hamlow PJ; et al. Comparison of plasma pharmacokinetics and bioequivalence of ceftiofur sodium in cattle after a single intramuscular or subcutaneous injection. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 2000 October; 23(5)(273-80).
48. Craigmill AL, Brown SA, Wetzlich SE, Gustafson CR, Arndt TS. Pharmacokinetics of ceftiofur and metabolites after single intravenous and intramuscular administration and multiple intramuscular administrations of ceftiofur sodium to sheep. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 1997 April; 20(2)(139-44).
49. Courtin F, Craigmill AL, Wetzlich SE, Gustafson CR, Arndt TS. Pharmacokinetics of ceftiofur and metabolites after single intravenous and intramuscular administration and multiple intramuscular administrations of ceftiofur sodium to dairy goats. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 1997 October; 20(5)(368-73).
50. Granero L, Gimeno MJ, Torres Molina F, Chesa Jiménez J, peris JE. Studies on the renal excretion mechanisms of cefadroxil. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. 1994 June; 22(3)(447 - 50).



ANEXOS

Ficha N° 01. Historia Clínica.

HISTORIA CLÍNICA

Nombre: S/N
Sexo: Macho
Fecha de Nacimiento: S/R

Especie: Alpaca
Peso: 40 kg

Raza: Huacaya
Edad: 1 año

Color: Blanco
Cirugías estéticas: NO
Condición corporal 0/5: 1.5

Pelaje: ---
Tatuajes: NO

Cicatrices: NO

Datos del propietario:

Nombre:
Profesión u oficio:

Dirección:

Teléfono:

Antecedentes de enfermedad actual: (Diagnósticos y Tratamientos anteriores)

Ninguno _____

Historia medica

Constantes fisiológicas:

Temperatura: 38.5

Frecuencia cardiaca: 88/min

Pulso: 80/min

Frecuencia respiratoria: 36/min

Análisis por sistemas:

Piel y anexos:

Lesiones:

Palpación:

	Normal		Anormal		Comentario
	I	D	I	D	
Extremidad torácica	AN	AN	AN	AN	Aparentemente Normal
Extremidad pelviana	AN	AN	AN	AN	Aparentemente Normal

Sistema Respiratorio

	Normal		Anormal		Comentario
	I	D	I	D	
Cavidad nasal	AN	AN	AN	AN	Aparentemente Normal
Laringe	AN	AN	AN	AN	Aparentemente Normal
Traquea	AN	AN	AN	AN	Aparentemente Normal
Pulmones	AN	AN	AN	AN	Aparentemente Normal

Sistema digestivo:

	Normal	Anormal	Comentario
Boca	AN	AN	Aparentemente Normal
Lengua	AN	AN	Aparentemente Normal
Dientes	AN	AN	Aparentemente Normal
Faringe	AN	AN	Aparentemente Normal
Esófago	AN	AN	Aparentemente Normal
Estómago	AN	AN	Aparentemente Normal
Recto	AN	AN	Aparentemente Normal
Ano	AN	AN	Aparentemente Normal

Diagnostico Presuntivo:

Animal sano y aparentemente Normal _____

Tabla N° 16. Aplicación de Cefalexina y medición de los halos en diferentes tiempos.

Número de Animal	Sexo	Aplicación de cefalexina	Antibiograma (medición de halos "cm")				
			30'	1h	2h	4h	8h
1	M	07:47a.m.	1.1	2.35	1.9	1.3	0.7
2	H	07:47a.m.	1.2	1.5	2.2	1.8	0.9
3	M	07:48a.m.	1.2	2.15	2.2	0.0	0.8
4	H	07:49a.m.	2.1	2.3	2.05	1.2	1.2
5	M	07:49a.m.	1.3	1.9	2.05	0.0	0.0
6	M	07:50a.m.	2.0	1.95	1.8	0.9	0.0
7	M	07:50a.m.	2.9	2.4	1.8	1.8	0.0
8	M	07:51a.m.	1.95	1.9	1.9	0.0	0.0
9	M	07:51a.m.	1.8	1.0	1.85	1.0	0.0
10	M	07:51a.m.	2.0	1.1	2.1	1.0	0.0
11	M	07:52a.m.	2.65	1.45	2.0	0.9	0.0
12	H	07:52a.m.	1.75	1.75	1.9	2.5	0.0
13	M	07:53a.m.	2.4	1.95	1.4	1.2	0.0
14	H	07:53a.m.	1.8	2.3	2.45	2.0	0.0
15	H	07:54a.m.	2.15	2.0	2.05	1.0	0.0
16	H	07:54a.m.	2.05	2.05	1.6	0.9	0.0
17	H	07:54a.m.	2.15	2.4	1.1	1.8	0.0
18	H	07:55a.m.	2.0	1.55	1.1	1.0	0.0
19	H	07:55a.m.	2.15	2.15	1.6	1.5	0.0
20	H	07:56a.m.	1.8	2.35	1.1	1.1	0.0

FOTOGRAFÍAS



Figura N° 01. Selección de tuis menores (1 año de edad). Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.



Figura N° 02. Población y muestra de Alpacas de raza Huacaya a evaluar. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.



Figura N° 03. Medicion de las constantes fisiologicas. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.

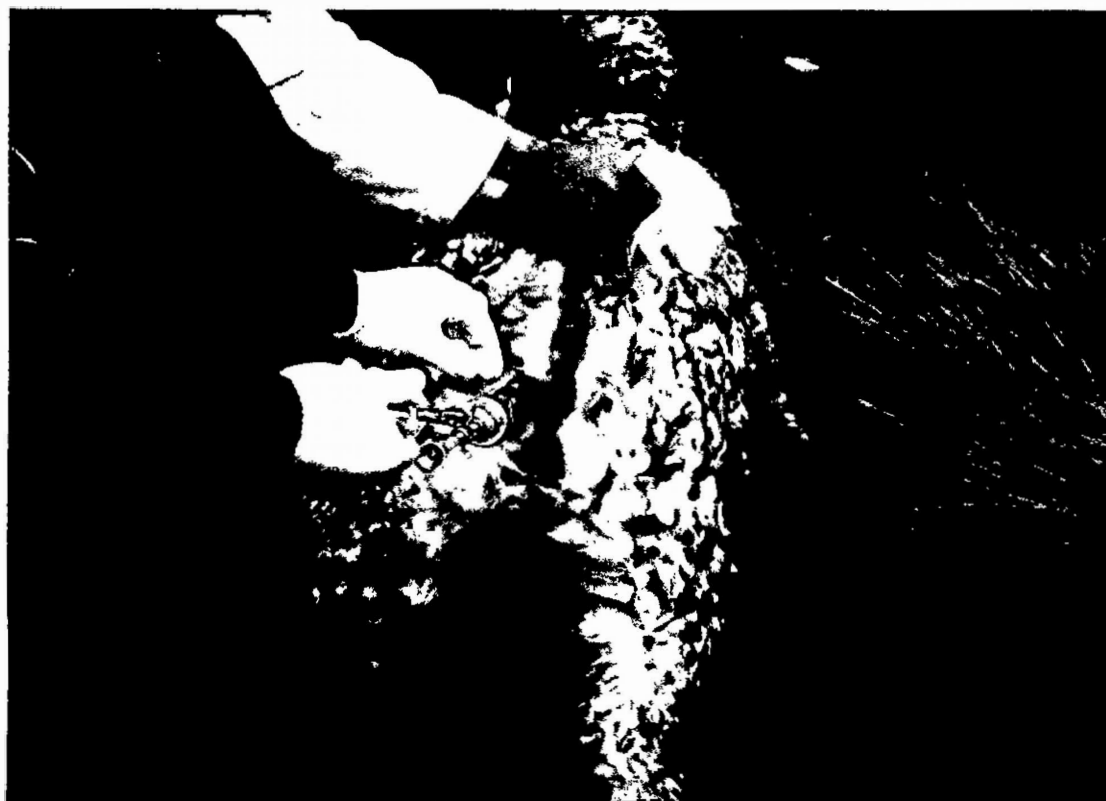


Figura N° 04. Aplicación de Cefalexina en la región glútea. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.



Figura N° 05. Ubicación del surco yugular para la extracción de sangre. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.



Figura N° 06. Punción y extracción sanguínea. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.



Figura N° 07. Inserción de llaves de paso para facilitar la extracción sanguínea. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.



Figura N° 08. Obtención de la muestra sanguínea. Quillcaccasa, Cotaruse, Apurímac.



Figura N° 09. Centrifugación de las muestras sanguíneas para la obtención del plasma sanguíneo. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.

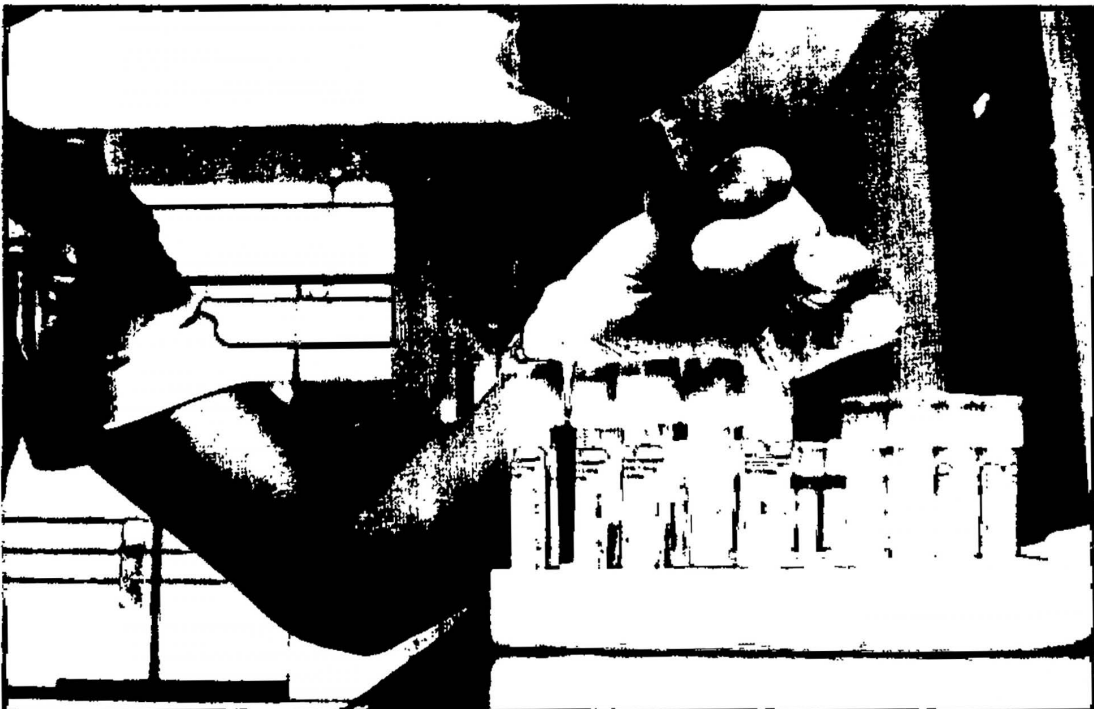


Figura N° 10. Separación del plasma sanguíneo a nuevos tubos de ensayo. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.

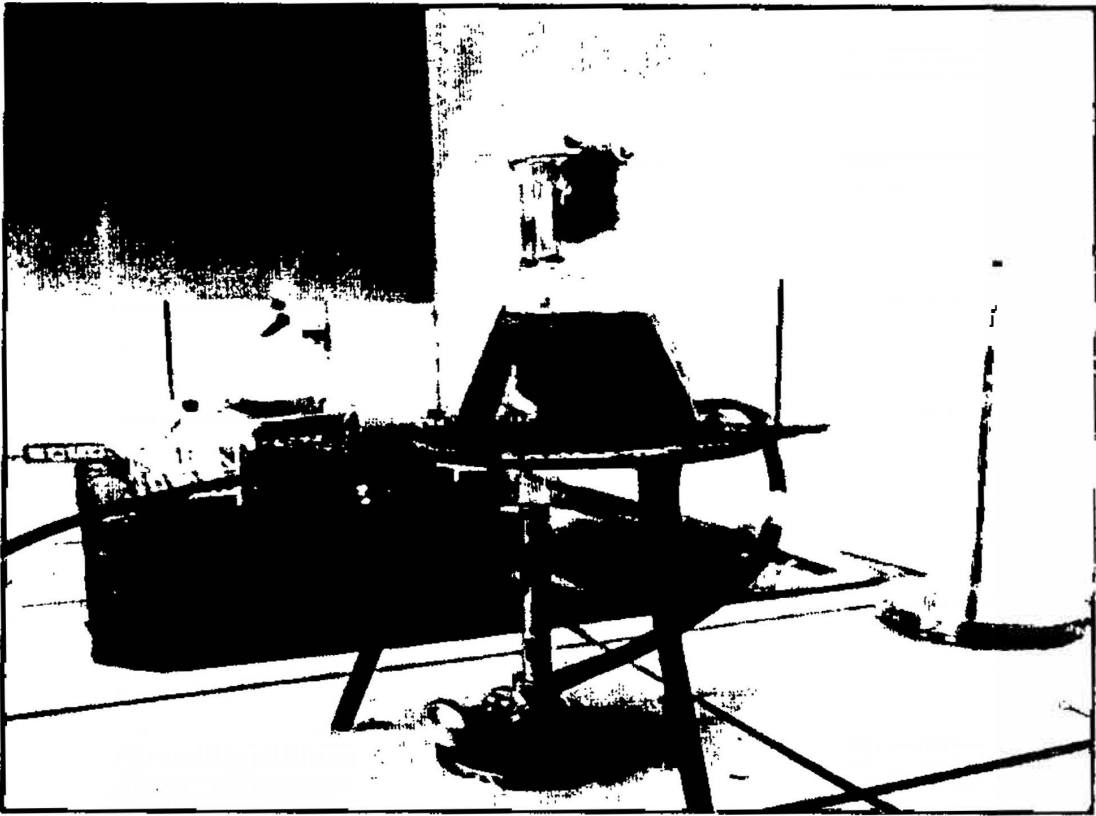


Figura N° 11. Preparación del medio de cultivo agar “Mac Conkey”. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.



Figura N° 12. Siembra de *Escherichia coli* en los medios de cultivo. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.



Figura N° 13. Aplicación de 2 μ l de cefalexina en los discos de sensibilidad. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.

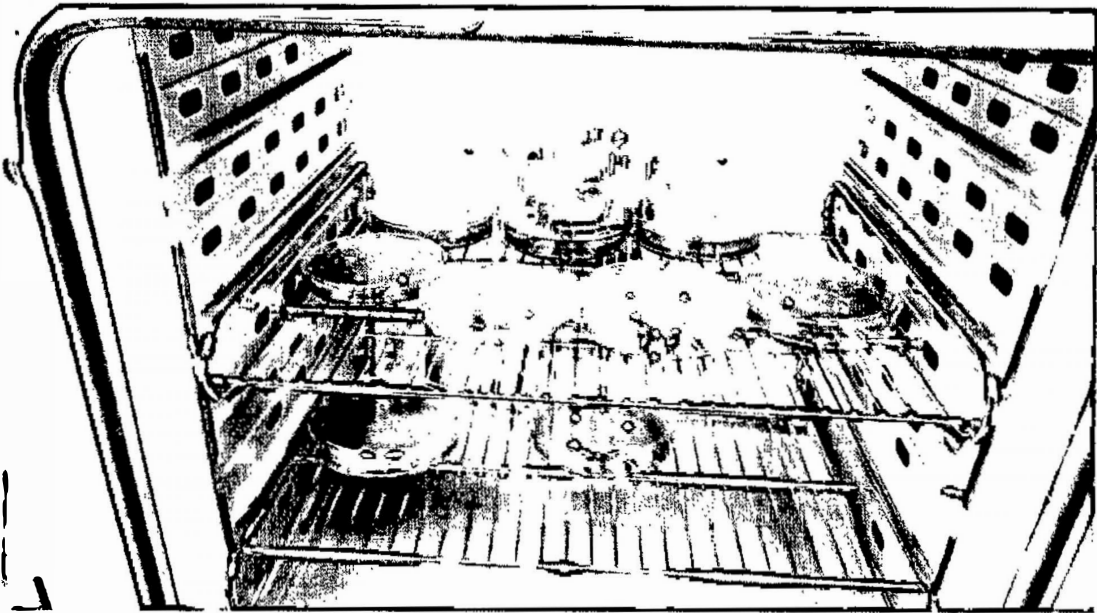


Figura N° 14. Proceso de incubación de la cepa bacteriana (*Escherichia coli*) conjuntamente con los discos de sensibilidad. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.

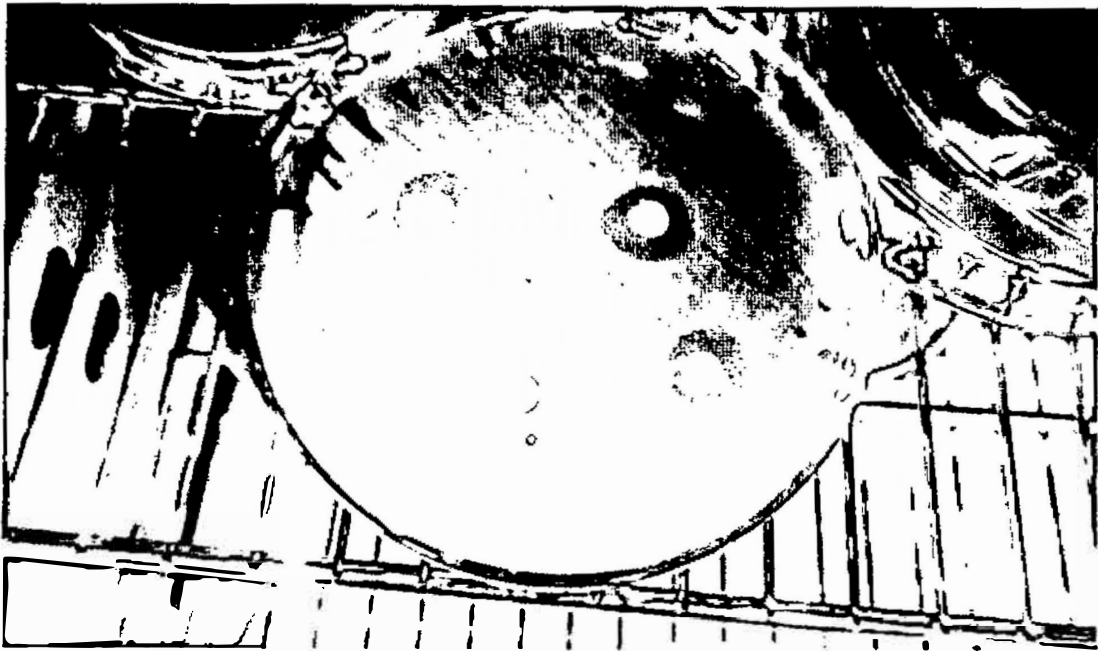


Figura N° 15. Formación de halos por medio de los discos de sensibilidad. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.

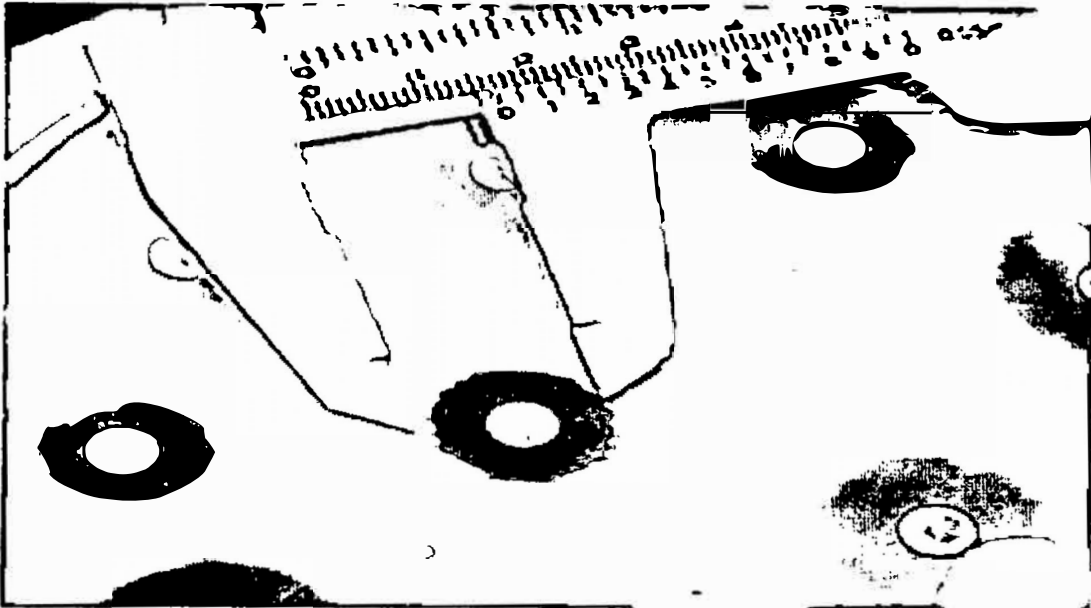


Figura N° 16. Medición de los halos formados por los discos de sensibilidad con la regla de Vernier. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.

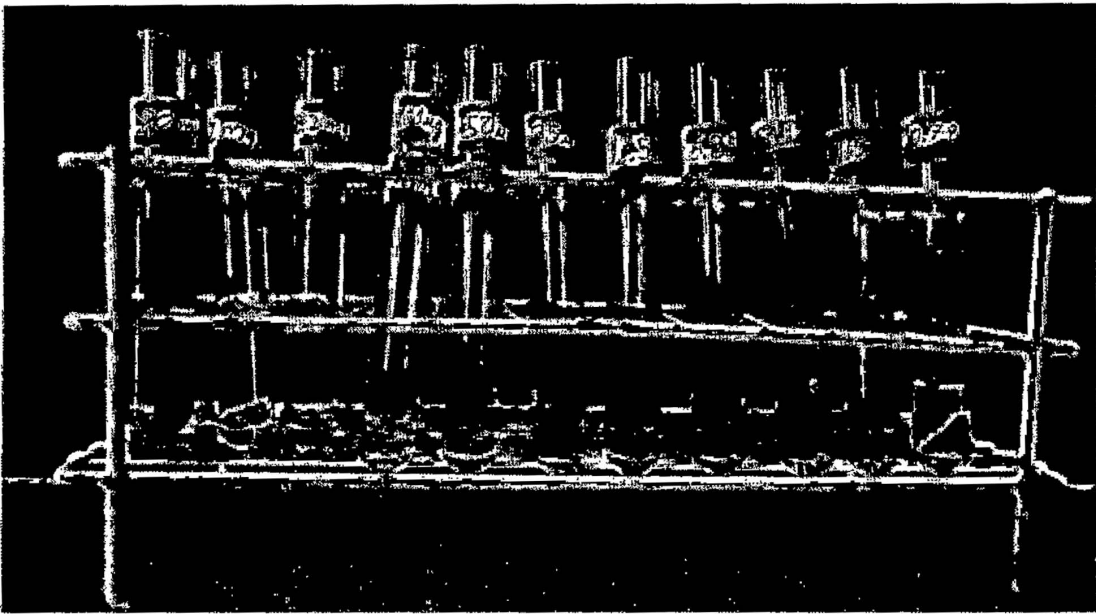


Figura N° 17. Preparación de las diferentes concentraciones de Cefalexina. Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Micaela Bastidas, Abancay – Apurímac.