



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

PATOLOGIA Y CLINICA QUIRURGICA

HISTOESPECIFICIDAD PROSTATICA DE  
BETALACTAMICOS.

AUTOR: Alberto García Gámez

DIRECTORES: Evelio José Perea Pérez

Jesús Loscertales Abril

Enrique Sánchez Cortés

1 de junio de 1982

R5.532

-II-

T.D.  
G/46

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CATEDRA DE MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA

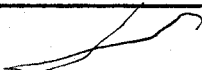
PROF.: EVELIO J. PEREA

AGREGACION DE PATOLOGIA Y CLINICA QUIRURGICA

PROF.: J. LOSCERTALES ABRIL

HISTOESPECIFICIDAD PROSTATICA DE BETALACTAMICOS

Sevilla, 1.982







HOSPITAL UNIVERSITARIO  
DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA

AVDA. DR. FEDRIANI 8/N  
SEVILLA

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

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "HISTOESPECIFICIDAD PROSTATICA DE BETALACTAMICOS", realizado por el Licenciado ALBERTO GARCIA GAMEZ, ha sido llevado a cabo bajo nuestra conjunta dirección, y reúne a nuestro juicio méritos suficientes y originalidad para que su autor pueda obtener con el, el Título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla.

Sevilla, Junio 1 1982

Prof. Dr. Evelio J. Perea

Prof. Dr. J. Loscertales

D. Enrique Sánchez Cortés

Doctor en Medicina.



A mi mujer, por su estímulo durante el tiempo que duró este trabajo.

A mi padre, como homenaje póstu  
mo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer públicamente a todas --  
aquellas personas que me han ayudado en la rea-  
lización de esta Tesis y sin cuya colaboración,  
no hubiera sido posible.

A los componentes del Servicio de Aneste-  
sia del Hospital Universitario y muy especial--  
mente a la Dra. Artacho, al Dr. Garcelan, Dr. Le-  
ria y a los integrantes de la Sección de Urolo-  
gía de la 1ª Cátedra Quirúrgica Universitaria -  
(Doctores, Arribas Rodriguez, Blanco Palenciano,  
Asuero, Molina, Masa y Zaben).

A la Dra. García Iglesias, miembro del -  
Servicio de Microbiología, cuya ayuda fue ines-  
timable y sin cuya colaboración este trabajo no  
hubiera visto la luz, fundamentalmente en el --  
tratamiento de tejidos, y redacción del Capítulo  
de Métodos.

A los integrantes del Servicio de Esta--

dística de nuestra Facultad que colaboraron en la realización de la parte estadística de este trabajo.

Al Profesor García Díaz, catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de Sevilla, constante inspirador de nuestro espíritu universitario y humanístico, que siempre nos ayudó -- con su estímulo, su aliento, su consejo.

Por último a las Srtas. Moreno, Caro, Gilis, Sánchez, Rodríguez, García, De la Orden, - Ayudantes Técnicos Sanitarios de la 3ª-B planta del Hospital Universitario por su paciencia, -- profesionalidad y dedicación, con los enfermos que han sido objeto de este Estudio.

A la Srta. Cantillana, mecanógrafa de esta Tesis, por su paciencia para conmigo en las sucesivas correcciones.

Por último a los Profesores Perea y Loscertales, y a Enrique Sánchez Cortés, Dr. en Me

dicina y Cirugía, Codirectores de esta Tesis, -  
cuyos consejos, ayuda y estímulo fue esencial -  
para la realización de la misma.

I N D I C E

	<u>Páginas</u>
A INTRODUCCION	
I Hipótesis de Trabajo .....	1
II Estructura anatómica del adenoma	12
III Introducción a la farmacocinética de Antibióticos .....	39
B MATERIAL	80
Pacientes .....	81
Antibióticos .....	91
Muestras .....	141
C. METODO	143
Microbiológico .....	144
Estadístico .....	156
D. RESULTADOS	160
Valores no corregidos y corregidos	165
Volumen distribución general .....	170
Volumen distribución relativo histo específico .....	172
Estadísticos .....	178

	<u>Páginas</u>
E DISCUSION	185
Pacientes .....	186
Antibióticos .....	190
Resultados estadísticos .....	195
Método exponencial .....	198
Volumen de distribución general ...	202
Valores séricos .....	210
Valores corregidos .....	218
Concentración "in situ" .....	245
F CONCLUSIONES	254
G BIBLIOGRAFIA	262



I. HIPOTESIS DE TRABAJO

## INTRODUCCION

El antibiótico se define como una sustancia obtenida de un ser vivo, con capacidad para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos, a dosis teóricamente tolerables por el huésped. Este concepto que tenía su vigencia hace unos años es de difícil aplicación en la actualidad pues algunos son originariamente sintéticos o su biomolécula ha sido posteriormente modificada químicamente.

Los antibióticos constituyen una de las modalidades farmacológicas más usadas en la práctica médica.

Si bien en medio extrahospitalario el uso del antibiótico es frecuente, en el medio hospitalario, según Simmons (132) uno de cada tres o cuatro enfermos hospitalizados, recibe antibióticos, siendo en las áreas quirúrgicas

donde el porcentaje es mayor. El 30-60% de estos pacientes quirúrgicos, no tenían sospecha clínica de infección. Al 50,5% de ellos no se les había efectuado cultivo alguno.

La prostatitis es la lesión fundamental bacteriana del tracto urinario inferior del varón: es el reservorio cuando las complicaciones aparecen y la infección es recurrente. Ocurre muy frecuentemente pero es en general reconocida insuficientemente en la práctica general y tarda mucho tiempo en acudir al urólogo para su tratamiento. El diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo antibacteriano es el que más éxitos produce. Cuando cursa de forma aguda, la historia clínica, junto al tacto rectal y el estudio bacteriológico permiten un diagnóstico y un tratamiento basado en la sensibilidad del germen causal; por el contrario, la infección crónica, la más habitual de este tipo plantea serios problemas diagnósticos y terapéuticos.

Clínicamente puede cursar de forma solapada comportando únicamente alteraciones del semen que condicionan infertilidad. Eliasson ( 32 ) considera que alrededor del 40% de la infertilidad masculina se debe a esta patología. Otras veces, los síntomas preponderantes son sexuales: pérdida total o parcial de la erección, eyaculación dolorosa, hemospermia. (Fotografías 17 y 18).

Por todo lo antedicho para alcanzar el -diagnóstico es necesario recurrir a medios auxiliares. En 1.953 Romanus (115) y en 1.966 Johannisson ( 58 ), constatan en los procesos inflamatorios prostáticos un incremento del número de leucocitos y cambios celulares en la orina - y/o secreción obtenida tras el masaje prostático; en 1.965 y 1.968 Stamey y cols. ( 78 ) establecen su técnica del estudio bacterológico ---fraccionado de la orina y secreción prostática, para la localización topográfica de la infec---ción. Por último, el cultivo del semen (20% del

plasma seminal se forma en la próstata), representa una técnica que en conjunción con las dos anteriores, nos permiten valorar el papel patógeno de la próstata y si estamos en presencia de una inflamación secundaria a una infección bacteriana.

A pesar de estos métodos, no siempre es alcanzable el diagnóstico, pues la infección asienta en la próstata verdadera y no en las glándulas periuretrales (normalidad uretral en la endoscopia). Los conductos que proceden de la zona de la glándula, desembocan en el Verum o sus proximidades. Ello explica el porqué de su mayor frecuencia de infección y las dificultades diagnósticas, ya que en la fase preeyaculatoria, permanecen abiertos; durante la eyaculación se producen por su disposición angular, turbulencias en su interior y en la fase de expulsión del semen, quedan ocluidos. Por todo lo cual con los dos primeros mecanismos se facili-

tan la entrada de gérmenes y en el último se im  
pide la eliminación de ellos.

Durante la micción esos conductos, por -  
su angulación no se cierran, por lo que si hay  
gérmenes en la orina penetran, sobre todo si --  
existen obstáculos al flujo. El masaje prostático  
co pues no es tan efectivo para provocar la li-  
beración de sus secreciones como lo es la prós-  
tata central.

Una vez definida la existencia de prosta-  
titis se nos plantea el problema del tratamien-  
to antimicrobiano.

La próstata dispone en su configuración  
anatómica, de una membrana epitelial que al ---  
igual que las meninges, es selectiva para el pa-  
so de distintas sustancias al fluido prostático,  
entre las que se hallan los antimicrobianos. Di-  
cha membrana, de naturaleza lipídica, tiene ---  
unos poros de 4 A de radio por los que pueden -

penetrar pasivamente moléculas de tamaño inferior, no liposolubles. Las demás requieren el cumplimiento de una serie de principios que vamos a valorar. En ausencia de mecanismos de transporte activo o de secreción, la difusión y concentración de estos fármacos se rigen por los siguientes factores, Stamey 1.976, Stamey 1.970 (78 ):

- a) Liposolubilidad, únicamente los antimicrobianos liposolubles pueden atravesar la membrana epitelial prostática, los demás sólo podrían hacerlo si el tamaño de sus moléculas fuera inferior al de sus poros. En caso contrario sólo alcanzarían concentraciones en el espacio extracelular o intersticial.
- b) Grado de ionización plasmática (pKa), la fracción no ionizada, tiene posibilidad de cruzar la membrana, ya que la ionizada no es liposoluble.

- c) Unión protéica, es la fracción libre la que puede difundir.
  
- d) Gradiente de pH, el pH prostático es más ácido que el del plasma sanguíneo, pues oscila alrededor de 6'4 lo que da lugar a un fenómeno de atrapamiento iónico que explica la concentración que alcanzan algunos antibióticos en el líquido prostático.

El conocimiento de estos hechos, ha llevado al estudio de las concentraciones en tejido y líquido prostático de distintos antimicrobianos, para valorar su posible aplicación clínica en el tratamiento de las prostatopatías crónicas, pues en la aguda la propia inflamación hace que el epitelio prostático deje de constituir una barrera entre el plasma sanguíneo y el líquido prostático, facilitándose de esta forma el paso de estos fármacos al igual que ocurre en el curso de una meningitis. Por



ello es factible la elección de cualquier antibiótico, basándonos exclusivamente en su sensibilidad.

Winninghan ( 158) demostró en el perro -- que ampicilina, penicilina G, Cefalotina, Kanamicina, Oxitetraciclina, Polimixina B y Acido - Nalidíxico no obtienen niveles en fluido prostá tico. Por el contrario la Eritromicina y Oleanomicina, consiguen elevadas concentraciones. - Ahora bien estos macrólidos tienen acción prefe rente sobre Gram positivos, siendo activos para Gram negativos, a pH alcalino y elevada concen tración. McFarlone ( 74 ) constata la difusión - de Spiramicina y Baumeller ( 7 ), la de un nuevo macrólido, Rosamicina que supera en concentra-- ción a la Eritromicina.

Hessol ( 55 ) estudia cuatro tetracicli-- nas: Tetraciclina, 6 Deoxytetraciclina, 6 dime til-6 de oxytetraciclina y oxitetraciclina. El grado de difusión fue decreciente, en el orden

señalado, por lo que únicamente otorga valor --  
terapéutico a la tetraciclina. Borsky (13)<sup>-B</sup>, así  
mismo, detecta concentraciones adecuadas de te-  
traciclina, mientras no obtiene con Streptomici-  
na y cloranfenicol. Brannan (13)<sup>-C</sup> comprueba bue-  
nos niveles con el empleo de doxyciclina y mino-  
ciclina (dos tetraciclinas semisintéticas). --  
Hensle (54), confirma estos estudios con res--  
pecto a minociclina.

Madsen (75)<sup>-B</sup> y Dunn (29)<sup>-B</sup> no detectan ni  
veles de nitrofurantoína en fluido prostático.

Winninghan (159) en perros, estudia la -  
difusión de 17 sulfamidas diferentes, comprobando  
que esta depende del pKa de cada una de ellas.

Diversos autores han constatado magnífi-  
cas concentraciones de Trimetoprim en fluido --  
prostático, tanto en perros como en el hombre,  
siendo más inferiores las de sulfametoxazol (su  
componente asociado en la fórmula sinérgica). -

Por consiguiente, estos estudios restringen en principio, la gama de antimicrobianos a disposición del clínico, para el tratamiento de las -- prostatopatías crónicas.

En consecuencia el grado de efectividad de los antibióticos en el tratamiento de las infecciones bacterianas de la próstata, reside en su concentración en el tejido prostático verdadero (cápsula prostática).

Este es pues el motivo de esta Tesis, un estudio de las características farmacocinéticas en próstata de los Betalactámicos últimamente aparecidos en la farmacología clínica: Cefoxitina, Cefuroxima y Cefoperazona.

II. ESTRUCTURA ANATOMICA DEL ADENOMA

ADENOMA DE PROSTATA

En 1894, Jores ( 60 ) descubrió la existencia de unas glándulas de la uretra prostática, independientes de las glandulillas prostáticas, y a las que llamó suburetrales o submucosas. Fue algo más tarde, en 1903, cuando Motz y Perearnau ( 85 ) estudiando el comienzo del adenoma prostático, llegaron a la conclusión de -- que en estas glándulas submucosas estaba el origen de tal adenoma, y que precisamente la glándula prostática verdadera quedaba comprimida y rechazada hacia afuera, en la periferia del adenoma, separada de él por una capa conjuntiva -- que viene a ser un espacio virtual despegable o plano quirúrgico de enucleación. La glándula -- prostática queda comprimida y más o menos atrofiada, pero conserva sus relaciones con los orificios uretrales de sus conductillos excretores, sin que se interrumpa totalmente la continuidad de éstos, en tanto que el desagüe de las glándulas

las adenomatosas es incompleto y la mayor parte están cerradas, sin comunicación con el exterior. (Fotografías 1 y 2).

Para definir esta lesión, la denominación "adenoma de la próstata" ha sido muy generalizada y aceptada, pensándose que el desarrollo del componente glandular era lo fundamental y que en el epitelio se iniciaría la proliferación tisular, que llegaba hasta la producción de grandes masas lobuladas. Pero en la llamada hipertrofia de la próstata estamos ante una lesión muy especial. Tampoco el epitelio inicia la proliferación, sino que una serie de trabajos, llevados a cabo por Reischauer (106) (107), en Alemania, y comprobados, entre otros, por Gil Vernet (44) (47), en España, y por Moore (84), Deming (26) y Leduc (69) en América, han venido a poner de manifiesto, con toda seguridad, que es en el estroma de la submucosa uretral y no en el epitelio de las glándulas prostáticas donde se forma el brote inicial de la -

mal llamada hipertrofia de la próstata, y que - el estroma periuretral no es un simple tejido - de relleno o de sostén, sino que tiene mayor importancia funcional y mayores posibilidades de reacción de lo que se había pensado. La alteración inicial está constituida por un pequeño nódulo fibromiomatoso, que tiene además la notable característica de caracter totalmente de fibras elásticas, muy abundantes en el estroma de la verdadera glándula prostática, característica histológica que se conservará después, cuando, a partir de esta lesión inicial, se hayan formado los grandes lóbulos obstructivos. Gil Vernet (44) (47) ha llamado la atención sobre la infiltración celular previa que se inicia, como primera señal de inestabilidad local, en el estroma de la submucosa de las paredes laterales y posterior de la porción supramontanal de la uretra prostática. Dichas células, aunque algo semejantes a linfocitos, serían histiocitos. El pequeño nodulito de estroma fibromiomatoso,

que se inicia en la submucosa de la uretra pros  
tática, junto a tan frecuente infiltración his-  
tiocitaria, tiene una particularidad enormemen-  
te interesante, cuya significación biológica no  
se ha interpretado bien ni discutido aún lo su-  
ficiente, y es la atracción, la orientada solli-  
citación que este nódulo parece ejercer sobre -  
el crecimiento de los acinis de las glanduli---  
llas submucosas próximas. Estas glandulillas --  
emiten digitaciones, a manera de yemas o peque-  
ños brotes, orientados hacia el nódulo fibromio-  
matoso que le penetran, y se desarrollan dentro  
de él, a veces con tal ímpetu que no es extraño  
que entonces parezcan formaciones predominate-  
mente adenomatosas. Es notable que el epitelio  
glandular invada secundariamente la lesión ini-  
cial y esencial, el nódulo de estroma fibromio-  
matoso desprovisto de fibras elásticas. Cuando  
no hay glandulillas submucosas, y ello ocurre -  
en algunos raros casos, los nódulos de estroma  
siguen su desarrollo sin componente adenomatoso



y se forman nódulos fibromiomatosos puros. La -  
lesión dista mucho de ser un adenoma en sentido  
estricto. Se han descrito algunos casos clíni--  
cos de obstrucción prostática en que los nódu--  
los carecían de glándulas, eran lóbulos fibro--  
miomatosos, y aparecían en enfermos en los que  
había una ausencia de las mencionadas glanduli-  
llas de la mucosa de la uretra prostática. Reis  
chauer califica al estroma de "Spiritus rector"  
en la formación del fibroadenoma prostático.  
(Fotografía 8).

En su monumental obra sobre patología -- urogenital, S. Gil Vernet (44) (45) expresa que la glándula prostática es heterogénea, con porciones diversas, de funcionalismo diferente y -- con distintas reacciones patológicas. Divide la glándula prostática en tres segmentos denominados glándula craneal, glándula caudal y glándula intermedia.

La glándula caudal está constituida por el conjunto de acinis glandulares, cuyos conductos excretores se abren en la uretra por debajo de un plano horizontal que pase por los orifi-- cios del utrículo prostático y de los conductos eyaculadores. Existe en ella un lóbulo anterior rudimentario y dos lóbulos posterolaterales, de recho e izquierdo, que se unen en la línea me-- dia de la cara posterior de la próstata.

La glándula craneal es el conjunto de --  
glándulas cuyos conductos colectores se abren -  
en el conducto uretral por encima del plano ho-  
rizontal que pasa por encima del veru. Dentro -  
de la glándula craneal hay que distinguir dos -  
tipos de glándulas, unas situadas por dentro y  
otras situadas por fuera y por debajo del sistema  
esfinteriano liso. Las primeras o glándulas  
submucosas, internas o centrales son aquellas -  
a las que se ha hecho responsables de la hiper-  
trofía prostática, aunque la importancia que se  
les ha dado ha sido, a juicio de Gil Vernet, a  
todas luces desorbitada, ya que los procesos --  
anatomopatológicos fundamentales de esta enfer-  
medad se desarrollan independientemente de que  
existan o no estas insignificantes glándulas. -  
Las glándulas extra o subesfinterianas, son, en  
cambio, (Gil Vernet) las verdaderas glándulas -  
de la porción craneal de la próstata y desempe-  
ñan un papel de primer orden en la génesis de -

la hipertrofia prostática. La glándula craneal forma una especie de embudo al que le falta el segmento anterior, cuyo vértice corresponde al polo superior del veru montanum. Este embudo -- glandular está encajado dentro de otro embudo -- más amplio, representado por la porción ascen-- dente de la glándula caudal.

Siguiendo la descripción de Gil Vernet, los orificios de los conductos excretores de la llamada glándula intermedia se encuentran situados en las partes laterales del veru montanum, principalmente a los lados y por encima del orificio del utrículo e inmediatamente por debajo de los orificios de los conductos colectores de la porción media de la glándula craneal.

Las dos grandes porciones de mayor importancia anatómica y funcional son la craneal y -- la caudal, y la primera es el asiento casi ex-- clusivo de los lóbulos fibradenomasos benignos.

nos que constituyen la hipertrofia prostática, siendo así que la glándula caudal da origen de modo casi exclusivo al cáncer de la próstata. Gil Vernet advierte que este dualismo no es absoluto, pues raras veces se observan esferoides en la glándula caudal y también algunas veces - el cáncer de la próstata puede originarse en la glándula craneal.

Distinguimos a efectos de nuestra Tesis tres zonas importantes cuya descripción y vascularización nos interesan para el estudio farmacodinámico de los beta-lactámicos.

#### LA URETRA PROSTATICA

Tiene la forma de un arco de concavidad anterior, cuya cara posterior presenta una angulación de, aproximadamente, 143 grados, a nivel del verumontanum. Queda así la uretra prostática dividida en dos segmentos: uno, proximal al cuello de la vejiga, o uretra preprostática, y

otro distal, o uretra prostática (Mc Neal). El segmento preprostático está situado entre el --cuello vesical y el verumontanum. En él se en--cuentran, en casi su totalidad, las glándulas -submucosas periuretrales, por arriba del veru--montanum. El segmento distal, prostático, con--tiene el verumontanum, los conductos eyaculadores y los prostáticos. (Fotografías, 3, 15 y 16).

La mucosa es de tipo transicional en la vecindad del cuello vesical, y columnar estratificado, distalmente. Está rodeada por un estroma en forma de tubo, constituido por tejido fibroso laxo en la parte ventral y más denso en -la dorsal. Por este estroma corren bandas longitudinales de tejido muscular liso, que son más abundantes en la cara anterior y laterales. El meato vesical de la uretra prostática, está rodeado de un anillo de fibras musculares lisas, principalmente, formado por distintas asas musculares, minuciosamente estudiadas por Gil Ver-

nett (46 ). Este anillo muscular está en contacto, distalmente, con un cilindro de musculatura lisa de fibras circulares que rodean el estroma y mucosa uretral. El cilindro citado, se continúa hasta el segmento prostático de la uretra; es más grueso en la parte anterior de la misma y tiene la forma de un huso. Recientes investigaciones (56 ) conceden a esta capa muscular lisa, el valor de un esfínter, de manera que, desde el cuello vesical, toda la uretra prostática constituye un esfínter, nuevo concepto que borra el anterior de un esfínter interno y otro - externo. Desde la uretra membranosa, el esfín--ter estriado se extiende, en mayor o menor cuantía, hasta el cuello vesical, en forma de haces transversos que cubren la cara anterior de la - uretra. (Fotografías 19 y 20).

La inervación de la uretra y su musculatura, corre a cargo del plexo hipogástrico, incluyendo la musculatura estriada procedente del

esfínter externo. Es decir, lo mismo que la vejiga, la inervación de la uretra prostática está dada por el simpático y el parasimpático. Esta dualidad de la inervación se extiende al esfínter externo de la uretra, que, tradicionalmente, se admite estar inervado por el pudendo interno. Con base en sus estudios anatómicos, desde 1953, Gil Vernet (46) se opuso a la opinión generalizada de que el nervio somático pudendo interno gobernase la actividad del esfínter externo, Recientemente, otros investigadores han obtenido resultados que apoyan esta forma de pensar, incluyendo al pudendo interno en la inervación del rabdoesfínter externo. (El Badawi) (28) (31) (157).

Por medio de estudios farmacológicos, tanto en animales como en el hombre, Raz y Caine (104), Khana y colaboradores (63), han demostrado la presencia de neuroreceptores adrenérgicos y colinérgicos en la uretra prostática



y en el cuello vesical. Caine, Raz y Zeigler -- (20), los han encontrado en la llamada cápsula prostática en el hombre, por medio de estudios isométricos "in vitro" de fragmentos musculares de la misma tomados en el curso de intervenciones enucleativas del adenoma por vía retropúbica. Los receptores alfa-adrenérgicos tuvieron respuesta pronunciada a la noradrenalina; los beta-adrenérgicos sólo respondieron, parcialmente, al Isuprel, y los colinérgicos, mostraron una marcada respuesta a la acetilcolina, que -- fue bloqueada por la atropina. Estos hallazgos recientes, parecen corroborar lo que ya se había encontrado anteriormente por métodos anatómicos en disecciones: que la uretra prostática está inervada por el sistema autónomo, simpático y parasimpático (45).

#### LA PROSTATA

Según acabamos de ver, podemos dividir -

la uretra pélvica en dos partes: una proximal a la vejiga, la uretra preprostática, y otra distal, la prostática. Ambos segmentos provienen del seno urogenital, una estructura endodérmica, pero la parte proximal, es más compleja, por tener un componente mesodérmico procedente del mesonefros, que se extiende caudalmente desde la vejiga. Todavía en la unión de estos dos segmentos uretrales, aparece un tercer componente, el conducto de Wolf, también mesodérmico, que se sitúa como un islote en la cara uretral posterior. Como la próstata procede de yemas epiteliales de la uretra embrional, también es de origen endodérmico, pero, recientemente, se ha emitido la opinión, aún no bien comprobada, de que el origen de la próstata no es homogéneo, sino que una parte proviene del conducto de Wolf, que corresponde a la zona central de McNeal (75). Anteriormente Lowsley (73), sin mayores detalles, expuso la opinión de que el lóbulo posterior tenía otro origen diferente

del resto de los lóbulos prostáticos, aunque no señaló diferencias histológicas entre los mismos.

La descripción anatómica de la próstata que más aceptación ha tenido, es la de Lowsley ( 73), publicada en 1912. De sus observaciones embriológicas, estableció la existencia de cinco lóbulos, originados por cinco evaginaciones de la uretra profunda embrional, que aparecen en el tercer mes de la vida intrauterina. Estos lóbulos, constituidos por diferente número de túbulos, tienen la forma de cuñas con el ápex en el verumontanum y la base en la periferia de la próstata y fueron denominados lóbulo medio, posterior, dos laterales y uno anterior. Este último sufre, después, atrofia. Más tarde, desde los últimos meses de la gestación, ya no es posible encontrar la diferenciación lobular citada. Es aquí cuando nos encontramos con las descripciones anatómicas de Gil Vernet, Franks y -

McNeal ya mencionadas.

El epitelio de la próstata es columnar - alto, a veces con una capa basal de células planas. Las glándulas son tubuloacinales arracimadas, y terminan en un conducto, también colum--nar, que se abre en los surcos laterales de la cara posterior de la uretra prostática, apenas distalmente del verumontanum. El estroma está - formado por colágena y tejido elástico, con --- abundantes fibras musculares lisas, colocadas - alrededor de los acinis y túbulos y, en la periferie, forma una cápsula con haces de músculo - liso, colágena y fibras elásticas orientadas en forma circular, entre las cuales se pueden en--contrar fibras musculares estriadas en las ca--ras anterior y laterales de la próstata. Esta - sería la llamada cápsula prostática verdadera - de algunos autores, no reconocida, sin embargo, por Albarrán ( 2 ). (Fotografía 5)

En conjunto, la próstata tiene la forma de un cono aplastado de delante atrás, con una cara anterior, otra posterior, dos bordes laterales, una base hacia arriba y un ápex orientado a la uretra membranosa. Las medidas promedio de la próstata, en la tercera década de la vida, son de 3,3 cm de largo, 4,1 cm de ancho y 2,4 cm de grueso (Lowsley). Su peso varía de 16 a 20 gramos.

En cuanto a sus relaciones (Albarrán y Motz), la cara anterior está separada del plexo venoso de Santorini por una delgada laminilla aponeurótica descrita por Zuckerkandl. Por detrás de la cara posterior se encuentra la aponeurosis próstato-peritoneal de Denonvilliers, directamente aplicada a la glándula. En los bordes laterales, la aponeurosis lateral de la próstata que la separa de los músculos elevadores. La base de la glándula se adhiere íntimamente a la vejiga por la parte anterior, y por detrás, a -

los conductos eyaculadores y a la parte infe---rior de las vesículas seminales. El ápex de la próstata, en un corte transversal que pasa por el comienzo del verumontanum, tiene la figura - de una herradura muy cerrada, que rodea la cara posterior y las laterales de la uretra.

La irrigación sanguínea de la próstata - se describe con detalle en la anatomía de la hiperplasia. Su inervación está a cargo del plexo hipogástrico y, en cuanto a los linfáticos, también serán trazados en la presentación de la hiperplasia. (Fotografía 21)

### LA HIPERPLASIA BENIGNA

En la introducción de este capítulo, nos hemos asomado a la controversia que persiste sobre el origen de la hiperplasia benigna, y también hemos visto que la opinión dominante parece inclinarse a considerarla originada en el estroma de la uretra, en las glándulas periuretra

les o en ambos, sin haberse eliminado el parecer de la escuela con argumentos en favor de que la hiperplasia benigna se produce en la próstata verdadera (56 ). Una tercera posición, es la de los investigadores que admiten una dualidad patogénica, es decir, que la hiperplasia puede -- originarse en los nódulos y glándulas periuretrales y también en los lóbulos laterales y medio de la próstata ( 47). (Fotografías 10, 11, 12 y 13).

Macroscópicamente, la hiperplasia tiene una forma variable, y la mayoría de los casos - entran en uno de los tres grupos más frecuentes: 1) trilobar, con dos lóbulos laterales y uno me dio; 2) hiperplasia del lóbulo medio subcervical, y 3) la hiperplasia exclusiva de los lóbulos laterales. Nosotros hemos encontrado, con frecuencia, la hiperplasia en forma de lóbulo - medio comisural, a veces formando una barra media más que un lóbulo, y la combinación de una barra media con dos lóbulos laterales. Randall

(103) describió ocho tipos morfológicos, de los cuales los tres últimos son muy raros. (Fotog. 11, 12 y 13).

Los lóbulos laterales suelen unirse en la comisura anterior formando el ángulo de una V invertida. La comisura posterior o piso, puede ser gruesa cuando existe un lóbulo medio comisural muy desarrollado, que rechaza el trigono y, caudalmente, puede extenderse hasta el verumontanum. La hiperplasia, en conjunto, puede adoptar la forma de una esfera o la de un cuerpo ovoide, con su eje mayor transversal o longitudinal en relación con la dirección de la uretra prostática. En este caso, los lóbulos laterales tienen tendencia a alargar más la uretra, pudiendo la extramidad cefálica meterse en la vejiga, y la caudal rebasar, lateralmente, el verumontanum. El lóbulo medio subcervical de Albarrán ( 2 ) se localiza en la submucosa del labio posterior del cuello vesical. Puede aparecer como un lóbulo esferoidal unido a un pedícu



lo o, lo que hemos encontrado con más frecuen--  
cia, sesil, de base ancha, que borra el labio -  
posterior del cuello para formar a las 4 y a --  
las 8 de la esfera del reloj, una profunda y do  
ble hendidura. (Fotografía 8).

Los lóbulos de la hiperplasia bien desa-

rrollados, tienen un estroma rico en fibras musculares lisas, que se distribuye entre los lóbulos y dentro de los mismos. En general, las células epiteliales son de tipo columnar alto, pero, según Moore, alrededor del veinte por ciento de los casos, es columnar bajo o, inclusive, cuboidal. Para este autor el epitelio puede ser de tipo activo, con formación de falsas y verdadaderas papilas, y de tipo inactivo, en donde las papilas son raras y el citoplasma escaso y vesiculado.

La distribución de los vasos arteriales, tanto en la próstata como en la hiperplasia, -- fue estudiada magistralmente por Flocks (37) -- en un trabajo clásico publicado en 1937. Básicamente, las arterias tienen la misma proyección para la próstata y para la hiperplasia, por lo cual sirve la misma descripción para ambas. El conocimiento de la arterialización de la hiperplasia tiene importancia de primer orden, tanto

desde el punto de vista anatómicoquirúrgico, como farmacodinámico. (Fig. 21).

Los vasos proceden, de forma principal, de la arteria vesical inferior, rama de la ilia ca interna, que al llegar a la base de la vejiga, envía ramas a la misma, a las vesículas se- minales, porción inferior del uréter y a la --- próstata y uretra prostática. Otras arterias -- contribuyentes son la hemorroidal media y la pu denda interna. No hay una "arteria prostática" propiamente dicha. Se trata de un grupo de cu- tro o cinco arterias con la misma dirección, -- que se dividen en dos grupos: uno externo o cap sular y otro interno o uretral. El grupo capsu- larase reparte en la periferia de la próstata e

hiperplasia. Estas arterias suplen los dos tercios de la glándula prostática propiamente dicha mientras que en la hiperplasia, contribuyen en mucha menor cuantía y sólo a una capa externa del tejido, en el cual penetran de fuera a dentro con ramas cortas y oblicuas.

El grupo interno o uretral entra perpendicularmente a la superficie de la uretra en ambos lados del cuello vesical entre las 7 y las 11 y la 1 y las 5 del reloj. Desde ahí se extiende a lo largo de la uretra prostática y penetra tanto en los lóbulos de la próstata como en los de la hiperplasia, cuando existe, lóbulos laterales y medio. Este grupo arterial interno es de escasa magnitud en la infancia y se desarrolla notablemente en presencia de la hiperplasia. El tejido hiperplásico está irrigado por estas arterias, prácticamente en su totalidad. Entre los grupos arteriales capsular y uretral, hay algunas anastomosis. En los casos de carcinoma no se han encontrado alteraciones en

el modelo vascular descrito.

Como resumen, podemos decir que las arterias del grupo capsular y uretral proceden de las "prostáticas", y tienen una distribución similar en el niño, en el adulto sin hiperplasia, en el enfermo con hiperplasia y en los casos de carcinoma. La verdadera próstata recibe mayor - aportación del grupo capsular y la hiperplasia - del uretral, que casi totaliza su irrigación.

Los linfáticos de la próstata se inician en los acinos glandulares, para formar, alrededor de la glándula, una red abundante que drena en tres grupos: 1) a los ganglios ilíacos internos, 2) a los ganglios presacros y, 3) a los -- ilíacos externos. La red linfática periprostática es particularmente rica en la cara posterior, donde se ha descrito la presencia casi constante de dos a tres ganglios (Testut) ( 143). Esta distribución linfática, descrita por los anatomistas franceses coincide con las vías linfopor

tadoras del cáncer de próstata, señaladas por Flocks, Culp y Porto ( 36 ) en 411 pacientes explorados por cirugía, con carcinoma de próstata comprobado.

Las venas forman plexos abundantes alrededor de la próstata que se anastomosan con las venas vesicales, hemorroidales y del pene, para drenar en las venas hipogástricas.

Los nervios proceden del plexo hipogástrico. De acuerdo con Gil Vernet ( 46 ), los ganglios se pueden reunir en seis grupos, de los cuales, principalmente dos, los intervesicoprostáticos y los periprostáticos, envían ramos a la cara anterior y posterior de la próstata, desde el surco vesicoprostático y desde los ángulos postlaterales de la glándula.

III. INTRODUCCION A LA FARMACOCINETICA DE  
ANTIBIOTICOS

## INTRODUCCION

Cuando un medicamento administrado pasa a la sangre, después se distribuye a los distintos compartimentos hasta que alcanza una concentración equilibrada en todo el cuerpo. Pero hay que tener en cuenta, que la distribución del medicamento es, frecuentemente, un proceso muy rápido (ya que se establece rápidamente el equilibrio de difusión entre la sangre y los otros -- compartimentos del organismo), al que se asocia una constante de velocidad relativamente amplia. La distribución además está caracterizada por el hecho de ser reversible. Así, el medicamento en la sangre está en equilibrio de difusión con el medicamento presente en otros líquidos del organismo tejidos y organos. (43,150).

Esta distribución está supeditada al paso de dicho medicamento a través de las membranas biológicas que actúan como límites de los -



compartimentos citados. Hay varios mecanismos -- por medio de los cuales este se realiza y el -- más común es la DIFUSION PASIVA, donde el fármaco pasa a través de la membrana al disolverse -- en ella y se mueve cruzando a una velocidad proporcional al gradiente de concentración en la -- dirección de la difusión. A fin de disolverse -- en la membrana, la cual es de caracter lipídico, el fármaco debe ser liposoluble. Por lo tanto -- los compuestos que son neutros se difunden a -- través de las membranas mucho más fácilmente -- que los compuestos con carga polar. Estos atraviesan las membranas por un proceso mediado por transportadores, combinándose en la superficie exterior de la membrana a un portador formando un complejo que los cruza, liberándolos en el -- interior celular. Hay varios tipos de transporte mediado por portadores, en algunos casos se -- hace por DIFUSION FACILITADA, en el cual la --- fuerza de movimiento de la molécula es el gra--diente de concentración a través de la membrana

celular y en otros el movimiento se opone a un gradiente termodinámico, requiriéndose energía para mantener el transporte. Este es el TRANSPORTE ACTIVO.

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

La entrada de compuestos de alto peso molecular, como las proteínas y agregados moleculares, se logra por PINOCITOSIS, en la cual la célula incorpora el material por medio de apriamiento de la molécula (24).

No obstante, la razón de penetración de un compuesto en el interior de los tejidos es controlado por varios factores, incluyendo el flujo de sangre a través del tejido, la masa (volumen) del tejido, y los coeficientes de par

tición (solubilidad lipoidea relativa, pH, acoplamiento proteínico, ácidos nucleicos) de los componentes entre el plasma y los tejidos. (110)

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

Los principales compartimentos acuosos son:

- 1.- Agua plasmática, que es el plasma sanguíneo, aproximadamente 3 l.
  
- 2.- Agua intersticial: exudado del plasma fuera de los vasos sin penetrar en las células -- (plasma o linfa intersticial), aproximadamente 6 l.

- 3.- Agua intracelular. Aproximadamente 23 l.
- 4.- Agua inaccesible a la que no suelen llegar los medicamentos por estar resguardada por barreras casi infranqueables (de los huesos, de cartílagos, etc...) aproximadamente 8 l.
- 5.- Agua transcelular: acumulos acuosos en tejidos, órganos o cavidades que están fuera de la circulación general (saliva, bilis, líquido cefalorraquídeo, etc...) aproximadamente 2 l. (30).

(Datos de un individuo de talla normal de 70 Kgs., donde el agua total del cuerpo es --- aproximadamente el 58% del peso, unos 41 l. En los niños el agua corporal representa el 77% de su peso) (48).

Desde el punto de vista general de la -- distribución, interesa los tres primeros compar

timentos: Plasma, fluidos intersticiales y agua intracelular, que se encuentran separados entre sí por los endotelios y por las membranas celulares lipóideas.

- a) Por lo tanto, si un medicamento no puede --- atravesar los endotelios, quedará confinado en el plasma (compuestos de peso molecular - alto como las proteínas o compuestos de ex-- ceptional hidrofília como los productos sul-- fonados). Los medicamentos usuales no suelen ser así.
- b) Si atraviesa los endotelios pero no las mem-- branas celulares, más lipófilicas, solamente se distribuirá entre el agua plasmática y el fluido intersticial (Electrolitos o medica-- mentos muy hidrófilos).
- c) Si atraviesa la membrana celular se distri-- buirá en plasma, fluido intersticial e inte--

rrior celular (medicamento moderada fuertemente liposolubles). Es este caso el más fre---  
cuenta. (101).

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

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

de los procesos de eliminación, son significativamente menores que las constantes de velocidad asociadas a los procesos de distribución; es decir, significa el logro del equilibrio de difusión (43).

VOLUMEN DE DISTRIBUCION GENERAL APARENTE  
(VDG)

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

- a) Si una droga se fija a las proteínas plasmá-  
ticas, el VDG calculado, resulta inferior al  
VDG real.
- b) Si un medicamento se une a los componentes -  
proteínicos o lipídicos de las células, el -  
valor del VDG es superior al real.
- c) Si un compuesto presenta retardos en el equi-  
librio de distribución, debidos a su paso a  
tejidos profundos, el valor hallado del VDG  
será mayor que el VDG real, dependiendo del  
tiempo que transcurra en establecerse el ---  
equilibrio entre ambos compartimentos.



d) Si coinciden dos o tres de las circunstan---  
cias arriba descritas que es el caso más freu  
ente, el valor del VDG será el resultado -  
de las distintas influencias.

Sin embargo, los valores se acercan mu--  
cho a la realidad. Así, si hay una unión a las  
proteínas plasmáticas del medicamento leve y --  
una ligera retención en los constituyentes celul  
ares, este puede compensar por exceso la frac-  
ción de VDG que el primero falseó por defecto,  
al calcular el VDG.

Visto esto, cualquier método que utilicee  
mos para calcular el valor del VDG no nos mos--  
trará un VDG real sino que más bien será un va-  
lor aparente. Si las medidas se realizan cuando  
se ha alcanzado el equilibrio de distribución -  
entre los compartimentos el VDG aparente es basu  
tante aproximado al real.

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

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

La expresión matemática sería:

$$Vd = Q/C$$

Como Q se expresa en mg de medicamento y C en mg/l de plasma, el Vd será expresado en litros por peso total del individuo (19).

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

Cuando oscila entre 8-10 l. (150 ml/Kg) en el mismo individuo, el medicamento se ha distribuído entre el plasma y el fluído intersti--cial (ha penetrado en las celulas de algunos tejidos).

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

El volumen de distribución de los medicaca

mentos puede determinarse mediante diversos procedimientos. Uno de ellos, el de extrapolación, basado en el empleo de curvas de nivel en plasma que es ampliamente difundido. Antes diremos que dicho método da por supuesto que el compuesto se distribuye de acuerdo con un modelo mono-compartimental típico. (Fotografía 24).

Este modelo considera al organismo como un compartimento único, que estaría constituido por el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente asequible. También considera que el equilibrio de concentraciones de medicamento en dicho compartimento es instantáneo. -- Ello, permite prescindir de los procesos de distribución en los calculos usuales. Por otra parte, agrupa los procesos de liberación y absorción regidos por una constante de absorción ( $K_a$  o  $K_1$ ) y de metabolismo y excreción, gobernado por la constante de eliminación ( $K_{el}$ ,  $K_2$  o  $K$ ); resumiendo considera un proceso de entrada y --

otro de salida (101) ( Fig. 24).

El cálculo del volumen de distribución general da por hecho que se pierde poca droga durante la fase de distribución. Este supuesto es verdad en la mayoría de las ocasiones, pero algunas drogas son ampliamente metabolizadas o excretadas durante dicha fase y el valor de  $C$  es más bajo que si estuviera presente toda la droga. Este resultado sobreestima el valor del VDG (34).

Ha de tenerse en cuenta, también, que el VDG no es el verdadero volumen del espacio del organismo que contiene el medicamento. Es más bien, un volumen aparente medido para un compartimento de referencia que es, generalmente la sangre, debido a la accesibilidad de este compartimento para la toma de muestras (43).

Aunque se ha aplicado al estudio cinético de muchos medicamentos, salta a la vista que

el modelo monocompartmental introducido por -- WIDMARK en 1.924 (154) y generalizado por DOST (29) en la década de los cincuenta, es una su-- persimplificación de la realidad.

Considerar, sin embargo, al organismo co mo un sistema multicompartimental, parece más - razonable, ya que el modelo de compartimento -- simple no es aplicable a los medicamentos, por- que ninguna sustancia se distribuye uniformemente en el organismo (algunas parecen hacerlo por igual en todos los fluidos y tejidos del cuerpo y su VDG parece ser igual en toda el agua corporal. MARSHALL y cols. (76) en 1.937 lo demostraron en perros con sulfamidas y más tarde SOBER- MAN y cols. (133) con antipirina en perros y - humanos. No obstante, considerar al cuerpo como un compartimento único, parece absurdo ya que - este fenómeno no suele repetirse)(148). (Foto- grafía 26).

Visto esto, los modelos cinéticos pueden ser tan complejos como el que se expone en la -

figura 26 que incluye 11 compartimentos considerados abiertos (en realidad ocho más lugares de absorción y los emuntorios) (149).

En ella se asume que el medicamento pasa desde el lugar de absorción (primer compartimento) al plasma sanguíneo (segundo). Este paso es irreversible. Una vez en el plasma, el medicamento accede, en parte, a los fluidos intersticiales que bañan las células (tercer compartimento) a través de los endotelios capilares y de allí al agua intracelular, atravesando las membranas celulares lipóideas de los tejidos y órganos, rápidamente a la fracción bien vascularizada (cuarto compartimento) y más lentamente a la menos irrigada o profunda (quinto). Estos procesos de distribución son reversibles, de modo que el medicamento alcanza con mayor o menor rapidez el equilibrio en todos los compartimentos. En el plasma otra porción del medicamento, es captada por las proteínas plasmáticas circulantes (compartimento seis), estableciéndose un

equilibrio entre fracción disuelta y fijada. -- Otra parte del medicamento del plasma accede al agua transcelular del líquido cefalorraquídeo - (septimo) atravesando la barrera hematoencefálica. Parte del medicamento intracelular, es captado por las proteínas tisulares por adsorción y por los lípidos intracelulares por disolución directa (depósitos no acuosos, octavo compartimento) estableciéndose otro equilibrio entre fracción disuelta en el agua intracelular y fracción fijada en los depósitos. Otra fracción de un medicamento en el agua intracelular se -- biotransforma, pasando los metabolitos inmediatamente al plasma (noveno compartimento).

Por otra parte, desde su aparición en el plasma, el medicamento se excreta y accede a -- los excretorios o lugares de excreción (medicamentos en orina, décimo compartimento), a los -- que pasan así mismo los metabolitos (undécimo -- compartimento) (101).



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

Siguiendo la figura 25, el primero estaría formado por la suma de los compartimentos dos, tres, cuatro y seis y el periférico por la suma del cinco y del ocho, es decir, que el central sería la suma del agua plasmática, agua intersticial, agua intracelular rápidamente accesible y depósitos del interior del compartimento plasmático y el periférico englobaría el --- agua intracelular profunda y depósitos intracelulares en general (34,101).

Así simplificada, la teoría bicomparti-- mental, supone la existencia de dos constantes de distribución: La que rige el paso del medicamento del compartimento central al periférico y la que rige el paso inverso. Se representa de -

manera esquemática el modelo bicompartimental - que es una forma simplificada de exponer, el esquema convencional que muestra la multiplicidad de compartimentos en que se puede dividir el organismo. Hay seis razones que refuerzan la utilidad del modelo bicompartimental clásico, usado por primera vez por TEORELL en 1.937 (142) - que fué ignorado en un principio y puesto posteriormente en práctica por RIEGELMAN y cols. -- (111) en 1.968:

- 1) El plasma, el agua intersticial y la frac---ción acuosa de los tejidos bien irrigados, - forman un sistema homogéneo donde los medicacamentos se distribuyen de una forma muy rápida. En realidad es el compartimento central.
- 2) Los procesos de eliminación se realizan en - el seno del compartimento central. Ello es - lógico, pues los lugares de excreción más importantes (orina y bilis) y los órganos donde se realizan los principales mecanismos de

biotransformación (higado y riñón) se hallan en contacto directo con los elementos de dicho compartimento.

- 3) No hay razones para considerar a los depósitos intraplasmáticos como compartimentos --- aparte desde el punto de vista farmacocinético. La unión a las proteínas del plasma, modifica el volumen de distribución general -- aparente, pero no las características de distribución de la fracción libre de medicamento, con lo que considerando el volumen de -- distribución como una magnitud aparente y no real, no se introduce nuevos compartimentos. Las proteínas plasmáticas, actúan como reservorios del medicamento, por lo que la velocidad de eliminación de sustancias que tienen afinidad hacia ella es menor que las que no lo poseen. Por esta razón las curvas de nivel plasmático son iguales para los dos tipos de medicamentos, con la única diferencia que en los que no tienen dicha afinidad, la

velocidad de eliminación es mayor.

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

retardo en el equilibrio de distribución, razón que justifica que esta fracción acuosa - se considere como un compartimento aparte de gran importancia farmacocinética ya que los tejidos profundos representan el 70% del peso corporal.

Al hablar del modelo monocompartimental, ya se subrayó que el VDG no tiene significado real, sino que es un valor aparente, una nueva constante de proporcionalidad que permite relacionar la concentración plasmática de un medicamento con la cantidad del mismo que hay en el organismo en ese instante. Esto se cumple igualmente en el modelo bicompartimental en donde se consideran dos volúmenes de distribución: el que posee el medicamento en el compartimento central y el que posee en el periférico, siendo la suma de los dos, el volumen de distribución total. No obstante, este es también un valor aproximado. (34,150)

Así, utilizando cualquiera de los dos mo  
delos, se parte de la base que el error es pe--  
queño. A saber:

- Los factores que condicionan un VDG variable (unos por defecto y otros por exceso) se combinan, obteniéndose un valor bastante aproximado al real.
- El equilibrio de distribución, suele ser en la mayoría de los medicamentos bastante rápido.
- El error que se comete por exceso en la medida del VDG de los medicamentos, depende del tiempo que transcurra hasta que se establece el equilibrio de distribución. No obstante, es asimilable al real, ya que dicho error es menor que cuando se produce unión a proteínas plasmáticas o fijación a los constituyentes intracelulares de los tejidos. (101)
- Si las medidas se realizan cuando se ha alcan

zado el equilibrio de distribución entre los compartimentos, el VDG aparente mantiene con gran aproximación su carácter de constante para cada medicamento en cada especie animal, aunque la cinética de una droga puede ser perturbada por sustancias endógenas.

Para los puritanos, cada célula es un compartimento, pero esto haría un número inmenso de ellos. En la práctica se consideran: el plasma, el grupo de tejidos bien perfundidos y el grupo de los pobremente perfundidos. Es a menudo dificultoso demostrar una diferencia clara entre plasma y tejidos bien irrigados. Igualmente los tejidos de muy baja perfusión, pueden ser ignorados en farmacocinética (huesos, dientes, ligamentos, tendones, cartílago y pelo).

Es, pues, apropiado considerar dos compartimentos modelos: Central (plasma, células sanguíneas, pulmón, hígado, cerebro, bazo) y Periférico (tejido adiposo, músculo, piel)(150)

Es este, además, el modelo por el que se rigen la mayoría de los autores consultados ya que nosotros consideramos la próstata dentro -- del compartimento periférico, existe pués, evi-- dentemente diferencias entre la concentración - sanguínea y la concentración en próstata verdadera en el adenoma prostático.



### NIVELES SERICOS

Ya que la concentración de droga en plasma puede ser medida, es importante saber si los cambios en esta concentración reflejan cambios en la cantidad de droga en su lugar de acción. Si la concentración en plasma de una droga produce un efecto beneficioso en un enfermo, indicará que hay una relación directa entre la concentración en el lugar de acción y la concentra---ción en plasma. Sin embargo, dicha relación varía mucho de unos pacientes a otros y dentro -- del mismo paciente en diferentes estados patológicos y hasta dentro del mismo enfermo padeciendo una misma enfermedad, en el tiempo. Así, en 1.972 KOCH-WESER (64) dijo: "La dosis de droga necesaria para efectos terapéuticos óptimos difiere ampliamente entre los pacientes. La "do---sis usual" de la mayoría de las drogas, logra - pocos efectos en algunos de ellos, causando --- cierta toxicidad en otros".

Relación entre dosis, concentración sérica y efecto:

Las enormes diferencias individuales en la relación entre dosis de una droga y la intensidad de su acción farmacológica, no son sorprendentes cuando se consideran los muchos factores que influyen en dicha relación (Fig.27 )

La variabilidad de la relación dosis-efecto entre los enfermos, es más debida a las diferencias individuales en las concentraciones de suero logradas con una dosis dada que a una diferente intensidad de acción con la misma concentración sérica. No obstante, la intensidad de la acción farmacológica, tiene una relación directa con la concentración de droga libre en suero (15).

Los cambios en la concentración sérica de la mayoría de los medicamentos, son acompañados por cambios similares en la concentración

en el lugar de acción.

La relación dosis droga/concentración en suero, es muy variable porque está influenciada por la biodisponibilidad de la forma usada en la dosis, por factores del huésped que afectan los complementos de absorción gastro-intestinal, por la talla corporal y peso, por la distribución a través de los compartimentos fluidos, por la unión a lugares inactivos y por razones de metabolismo y excreción. Todos estos determinantes están sujetos a variaciones individuales y temporales a la vez, como factores genéticos y del medio ambiente, por enfermedades y a la administración concomitante de otras drogas. (14). Por lo tanto, la concentración de droga en suero, no es un índice perfecto del grado de respuesta farmacológica. Conociendo la concentración en suero de una droga, no se puede predecir exactamente cual será la acción terapéutica o tóxica en pacientes individuales; no obs--

tante, determinando las concentraciones en suero, se elimina la más amplia fuente de diferencias individuales en dicha relación dosis-efecto (146).

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

centraciones de droga en suero como guía de ---  
efectividad de dosis, ha sido ampliamente reco-  
nocida al utilizar antibióticos (23).

Excepto en casos de septicemia, la con--  
centración antibacteriana sanguínea, no es di--  
rectamente importante. Pero si lo es la concen-  
tración alcanzada y mantenida en el tejido o te-  
jidos infectados. Se ha demostrado, que el pico  
sanguíneo da poca indicación de la máxima con--  
centración alcanzada de los tejidos y que a pe-  
sar de niveles sanguíneos altos, algunos de ---  
ellos pueden no estar expuestos a una concentra-  
ción antibacteriana efectiva del fármaco. Por -  
otra parte, los agentes antibacterianos con un  
pico de concentración bajo y prolongado, pueden  
conseguir una distribución satisfactoria en los  
tejidos (144). Hay, aparentemente, una gran ten-  
dencia a considerar un antibiótico más efectivo  
que otro basándose en sus altos niveles en san-  
gre. Cuando se tiene en cuenta la distribución

tal suposición es de poco valor (43,66,114)

A fin de obtener y mantener niveles adecuados antibacterianos en los tejidos, los fármacos que se eliminan rápidamente, deben administrarse frecuentemente y en una dosificación suficientemente alta (126,144).

No obstante, es el perfil general de un antibiótico el que da las propiedades deseables, añadido a su falta de efectos tóxicos y actividad antibacteriana del mismo (94).

Cuando se ha considerado el carácter monocompartimental del organismo, hemos de tener en cuenta que esto no ocurre en la práctica, --pués el cuerpo humano no es un compartimento homogéneo, único y por lo tanto, el nivel hallado en plasma, no refleja exactamente el que existe en la totalidad del organismo. Varios factores influyen en este desigual reparto:

- Algunos medicamentos penetran en compartimentos no accesibles a otros (líquido cefalorraquideo).
- Otros se concentran de un modo selectivo en ciertos órganos o tejidos (por ejemplo, por formación de complejos con los constituyentes proteicos celulares) estando muy disminuídos en el resto.
- Algunos se excretan por la bilis o saliva y se reabsorven posteriormente.
- Otros se unen a las proteínas circulantes del plasma formando complejos, volviendo al mismo con dificultad.
- El equilibrio en toda el agua corporal, en ciertas ocasiones, se consigue después de un determinado tiempo transcurrido, pués hay órganos peor irrigados que otros.

En el proceso de DISTRIBUCION, además -- del triple equilibrio del medicamento entre --- plasma, flúidos intersticiales y agua tisular, hay que considerar, de acuerdo con las propieda des del medicamento en estudio, los siguientes subprocesos que interesa conocer por su impor-- tancia y frecuencia.

a) Unión a las proteínas plasmáticas

Las proteínas del plasma, albúminas so-- bre todo, aunque también pueden participar las globulinas (9 ), afectan la distribución de algunos fármacos al formar un complejo reversible fármaco-proteína. El fármaco del complejo, gene-- ralmente liposoluble, se comporta como una ma-- cromolécula y no se equilibra con otros tejidos ni interacciona con su sitio de acción. El complejo no se filtra a través de los glomerulos - del riñón, ni queda retenido por el hígado, de modo que la velocidad de eliminación de un fár--



maco también se reduce. Solo la droga libre está disponible para la filtración glomerular. -- Los procesos activos (secreción en tubulos renales o transporte a través de membranas celulares) no están restringido al fármaco libre (48).

Así pues, la fracción del compuesto unida a las proteínas, está en equilibrio con la fracción libre disuelta en plasma, pero es esta la única que se distribuye al resto del organismo; la primera, queda en forma de depósito y se va cediendo a la parte acuosa plasmática, a medida que se metaboliza o excreta la forma libre (147). Las proteínas plasmáticas, aquí actúan como un compartimento aparte. Altas concentraciones séricas de una droga, pueden ser debidas a la alta afinidad de la droga a las proteínas o por tener altas concentraciones de droga libre. Sin embargo, la eficacia clínica de ambos fármacos, es diferente (42).

Otro aspecto del enlace proteico que ha estimulado el interés, es la posibilidad de que pueda existir competición por las zonas de enlace sobre una molécula de proteína y de que la cantidad de medicamento copulada pueda ser reducida por la presencia de otro medicamento que esté también enlazado a las proteínas del plasma. Es evidente, que este desplazamiento ocasiona un aumento de biotransformación o eliminación ( 5 ).

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

b) Fijación a los elementos tisulares

Algunos compuestos tienen afinidad hacia los constituyentes proteínicos de las células de algunos tejidos (67). Otros, por su lipofilia, se disuelven en la fracción lipídica de las ce-

lulas (en tejido adiposo especialmente).

En general, muchas drogas ácidas (penicilinas, salicilatos) tienen una alta unión a proteínas o demasiada solubilidad en agua para difundirse libremente a través de las membranas celulares y entrar en el agua celular y tejido adiposo en cantidades suficientes. Estas drogas tienen bajo volumen de distribución, del orden de 10 a 20 l.

Las drogas básicas, sin embargo, pueden ser absorbidas por un gran número de tejidos del cuerpo, por la diferencia de pH entre el interior y exterior celular ya que la mayoría de las células tienen valores intracelulares menores a 7.4 y así los fármacos básicos tienen tendencia a acumularse en su interior (9). Las concentraciones plasmáticas de estas drogas son bajas y el volumen de distribución excede el volumen total de los fluidos del cuerpo.

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

c) Retardos en el equilibrio de distribución

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

Ya en 1.951 SHEPPARD y HOUSEHOLDER (128) expusieron la hipótesis: El organismo de los ma

míferos puede considerarse como un sistema de dos compartimentos. La diferencia en estos, consiste en el distinto aporte sanguíneo que reciben.

- Agua intracelular profunda: Tejido adiposo, gran parte del muscular y cutáneo, considerados poco irrigados (tejidos profundos).
- Agua intracelular asequible: cerebro, riñón, pulmón y corazón, considerados bien irrigados (tejidos normales), por lo que intercambio -- del medicamento con el plasma, sería mucho -- más rápido.

A efectos cinéticos, pues, en el plasma, los fluidos intersticiales y los tejidos normales alcanzaría rápidamente el equilibrio de distribución del medicamento: compartimento cen---tral. Se ha podido comprobar (24) que los riño--nes y pulmones son los tejidos más per---

fundidos y por lo tanto tiende a acumular más fármaco porque tienen mayor oportunidad de equilibrar la proporción de este con el plasma.

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

El tejido adiposo tiene una gran afini--dad por los fármacos lipofílicos. Su irrigación sanguínea es muy pobre, de tal modo que la velocidad de equilibrio con la concentración del -- fármaco plasmático es muy lenta. Sin embargo, - una vez que se acumula en la grasa, este tejido actúa como un depósito desde el cual, el fármaco regresa lentamente a la sangre (91).

El paso de los medicamentos a sectores - especiales acuosos, que están prácticamente fuera de la circulación general, es otro factor dig

no de tenerse en cuenta. Es el caso, por ejemplo, del líquido cefalorraquídeo, al que pueden acceder ciertos medicamentos. Este paso representa una disminución de la concentración del medicamento en el resto del agua corporal, que frecuentemente, hay que considerar.

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

B. MATERIAL



PACIENTES

Un total de 36 pacientes diagnosticados previamente de adenoma de próstata tributario - de cirugía abierta (transvesical ó transcapsu-- lar) han sido divididos al azar en tres grupos a los que se les administró respectivamente los antibióticos, Cefoxitina, Cefuroxima y Cefoperazona.

La edad para el primer grupo osciló en-- tre 57 y 83 años con una media de 70; el peso - osciló entre 86 y 61 Kgs. con una media de 73.

La edad media del segundo grupo fue de - 70 años y la media de peso de 77 Kgs. oscilando entre 99 y 55 Kgs.

La edad media para el tercero fue de 72 años y la media de peso de 70 Kgs.

No hemos querido introducir pacientes en los que se les ha practicado resección transuretral de la próstata por los motivos que aclaramos en el apartado de Discusión.

CEFOXITINA I -A

Nº CASOS	NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA
		AÑOS	Kg.	cms.
1	F.A.R.	57	86'5	170\
2	F.S.J.	72	61'5	165
3	M.Y.N.	70	54	161
4	F.R.V.	66	69	167
5	M.P.M.	77	66	169

igual anterior

8

CEFOXITINA I - B

Nº CASOS	NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA
		AÑOS	Kg.	cms.
6	A.S.C.	64	72	170
7	R.G.J.	62	65	162
8	A.S.E.	80	74'5	152
9	R.G.H.	75	70	178
10	E.M.R.	68	81	170

I final anterior

3

CEFOXITINA I - C

Nº CASOS	NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA
		AÑOS	Kg.	cms.
11	A.L.M.	70	63	1'70
12	A.C.G.	76	65	165
13	A.P.R.	75	81	160
14	J.R.S.	83	82	165

Va en Material  
de Paquetes

16

CEFUROXIMA I - A - 1

Nº CASOS	NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA
		AÑOS	Kg.	cms.
1	M.V.T.	66	70	164
2	F.T.R.	64	72	166
3	J.G.G.	69	99	177
4	J.G.G.	70	73	183
5	J.D.S.	74	71	176

1 final anterior

17

4

CEFUROXIMA I - B - 1

Nº CASOS	NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA
		AÑOS	Kg.	cms.
6	A.C.L.	67	66	1'80

igual anterior

18

CEFUROXIMA I - C - 1

Nº CASOS	NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA
		AÑOS	Kg.	cms.
7	F.O.M.	74	69'5	159
8	F.G.A.	76	75	162
9	F.D.S.	70	55	159
10	J.M.L.	68	61	161



igual anterior

31

CEFOPERAZONA I - B - 2

Nº CASOS	NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA
		AÑOS	Kg.	cms.
6	J.G.H.	67	70	165
7	P.J.A.	69	78	165
8	A.G.A.	79	75	168

*igual anterior*

CEFOPERAZONA I - C - 2

Nº CASOS	NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA
		AÑOS	KG.	Cms.
9	M.N.M.	64	84	170
10	A.C.C.	72	78	170
11	M.M.D.	69	50	150
12	M.B.S.	71	90	170

## 1.2. CEFOXITINA

### 1.2.1. Definición

Es un antibiótico,  $\beta$ -lactámico, derivado de la Cefamicina C (sustancia antibiótica natural aislada originalmente en España, producida por el *Streptomyces Lactamurans*) (139) y aunque relacionado con la Cefalosporina C (producida por el hongo *Cefalosporium Acremonium*), tiene rasgos estructurales diferentes. (Fotografía 28).

### 1.2.2. Estructura Química y relación estructura-acción:

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

El anillo B-lactámico (1), el grupo metoxi (2) y la cadena lateral carbamoiloxi (3), de origen natural, le otorgan las mismas características de la Cefamicina C. Es en la cadena lateral de tienilacetilo (4) agregada en lugar de la cadena lateral alfa-aminoadipoilo de Cefamicina C (Fig.29), donde reside su mayor actividad bacteriana (10).

1.2.3. Mecanismo de acción. Acción farmacológica:

Es un antibiótico de amplio espectro indicado para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de patógenos gram-positivos y gram-negativos, tanto aerobios como anaerobios. (17,40, 72,87).

Es moderadamente estable en presencia de

beta-Lactamasas bacterianas, tanto penicilinasas como cefalosporinasas. (109).

Está indicada en el tratamiento de infecciones mixtas causadas por cepas sensibles (137). El patógeno anaerobio encontrado con mayor frecuencia en este tipo de infecciones, Bacteroides fragilis, resistente a los aminoglucósidos, cefalosporinas y penicilinas, es sensible a Cefoxitina. (70).

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

#### 1.2.4. Farmacocinética:

- Absorción: no lo hace en el tracto gas

trointestinal, debiéndose administrar por vía intramuscular o intravenosa. - Alcanza un grado de fijación protéica del 60% (94). Para BRUMFITT y cols. -- (17) y SOONEVILLE y cols. (134), el -- grado de fijación protéica alcanza el 75% y SELWYN (126) indica ser de más - del 70%. (Cuando no se supera el 80% - no hay diferencia en la distribución). Más del 50% fue absorbido a los 60 min. y totalmente a las 3 horas.

- Distribución: Se encontraron concentraciones séricas de 22'5-30 ug/ml a los 20 min., con una vida media de 45 min. tras la administración intramuscular - de 1 gr. (17) de Cefoxitina.

Para O'CALLAGHAN (94) las cifras son - más bajas.

Cuando se recurre a la vía intravenosa tras la administración de 2 gr. para BRUMFITT y cols. (17) y SOONEVILLE y cols. (134) a la hora se consiguen 24'5 y 27 ug/ml y a las 2 horas 8'5 y 9 ug/ml respectivamente.

SOONEVILLE y cols. (134) a la hora obtiene 9'5 y 1'8 ug/ml a las 2 horas tras la administración de 1 gr. intravenoso. Sin embargo WEBB y cols. obtiene a la hora 14'4 ug/ml y FILLASTRE y cols. (35) tras inyectar por vía intravenosa 30 mg/Kg obtienen aproximadamente 40 ug/ml a la hora y 10 ug/ml a las 2 horas. Para GOODWIN y cols. (51), las constantes intercompartimentales (siguiendo el modelo bicompartimental), fueron de  $0'0223 \pm 0'0018$  (velocidad de transferencia del compartimento central al periférico) y de  $0'0199 \pm$  --

0'0014 (velocidad de transferencia entre compartimento periférico y central).

El volumen de distribución medio es de  $6'8 \pm 0'4$  litros, de 7'7 litros para FILLASTRE y cols. (35) y de 8 litros para SELWIN (126). A los 5 min. la concentración media en suero es de 110 -- ug/ml con una vida media por medio de 40-60 min. (124). WEBB y cols. (152) - observaron una concentración en parén- quima pulmonar de Cefoxitina entre 4 y 6'5 ug/ml entre una y dos horas des--- pués de la administración intravenosa de 2 gr. de Cefoxitina. Estas cifras - son la tercera parte de los niveles -- plasmáticos en el mismo tiempo (12'8- 20'4 ug/ml).

Biotransformación: Del 1'6 al 4'5% de la dosis administrada, se biotransforma en Descarbamoil-



**Eliminación:** Se elimina por riñón, por filtración glomerular y secreción tubular, encontrándose a las 6 horas en orina del 80-95% (a las dos horas de administrado 1 gr., hay en orina 3000 ug/ml). La vida media promedio tras inyección por vía intramuscular es de 65 min. y tras la vía intravenosa 43 min. (125). Para FILLASTRE y cols. (35) y KOSMIDIS y cols. (65), las concentraciones medias en orina son 46 ug/ml a las 12 horas después de 1 gr. intramuscular y tras la intravenosa 29 ug/ml, habiendo alcanzado -- concentraciones a la primera hora de hasta 4700 y 7000 ug/ml respectivamente.

BUSH y cols. (18) por cromatografía líquida observan que tras la administración de 1 gr. intravenosa el fármaco se encontraba en origina en forma activa en un 76'8% de la dosis y en un 1'7% transformado. Trás la misma dosis intramuscular el porcentaje fué de 71'1% y 0'2% respectivamente.

1.2.5. Espectro de acción:

Gran cantidad de bacterias aerobias gram negativas (Esterichia coli, Hæmophilus - influenzae, Klebsiella, Proteus Indol positivo, Neisseria (99), Salmonella, Serratia, Shigella, Enterobacter...) (119) (96) y grampositivos (Estafilo y estrep-tococos) (127) así como de anaerobios -- (97), gramnegativos (Bacteroides...) -- (70) y grampositivos (Peptococos, Glos-

tridium...) (---), son sensibles a Cefoxitina (12,105), JONES y cols. (59), --- efectuaron comparaciones de CMI (concentración de Cefoxitina necesaria para inhibir una cepa bacteriana) y CMB (concentración para destruir dicha bacteria). - La proporción CMI/CMB siempre fué menor de 1, menos en un sólo caso referido a - una cepa de Proteus mirabilis. (137).

BIRNBAUM y cols. (10), encuentran que el valor de la CMI para grampositivos: Estafilococos y Estreptococos, varía de 3'12 a 6'25 ug/ml. Los mismos autores al hacer el mismo estudio sobre gramnegativos dan valores de CMI para Escherichia coli de 6'25 ug/ml, para Klebsiella pneumoniae 3'12 ug/ml, Proteus (vulgaris) 1'32, Morganella y mirabilis 6'25 ug/ml), Neisseria gonorrhoeae 1 ug/ml (cifras que coinciden con PHILIPS (99) y Haemophilus in

fluenzae 1'56 (cifras también iguales a las de NORRBY) (89). Dentro de los anaerobios, BIRBAUM y cols. (10), ven valores para Bacteroides de 1'25 ug/ml (para SUTTER Y FINEGOLD (---) son más bajos -- 8 ug/ml). WILLSON y cols. (155), por fin, dan la CMI para Enterococos mayor de 16 ug/ml.

1.2.6. Uso terapéutico:

Está indicada en el tratamiento de infecciones intraabdominales é intrapélvicas causadas por microorganismos sensibles, (155) (153), endocarditis y septicemias (57), vías urinarias (22) vías respiratorias (122) óseas y articulares (98) piel y tejidos blandos (138).

La dosis usual para adultos es de 1-2 gr. cada 8 horas que con agua esteril o clor

hidrato de lidocaína (134,135) es soluble 1 gr. en 2 ml. Al escoger la vía intravenosa se deben utilizar 10 ml. y es aconsejable inyectar lentamente durante 3-5 min. ó puede ser usada como infusión intravenosa intermitente.

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

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

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

En caso de insuficiencia renal en un --  
adulto, se puede administrar una dosis -  
inicial de 1-2 gr. Cuando la alteración  
es leve (aclaramiento de creatinina de -  
50-30 ml/min) 1-2 gr. c/8-12h. Moderada  
(29-10 ml/min) 1-2 gr. c/12-24h. Grave -  
(9-5 ml/min) 0'5-1 gr. c/12-24h. Sin fun-  
ción (5 ml/min) 0'5-1 gr. c/24-48 h.

1.2.7. Resistencias:

No es activa sobre Pseudomonas, la mayo-  
ría de Enterococos, Estafilococos resis-  
tentes a meticilina y muchas cepas de En-  
terobacter cloacae, no por resistencia -  
adquirida sino por insensibilidad ya que  
carece de actividad sobre ellas. (155).

1.2.8. Efectos indeseables:

Por lo general es bien tolerada (no se -

debe administrar a pacientes hipersensibles a penicilinas y cefalosporinas).

Ha dado en ocasiones reacciones locales (tromboflebitis tras la administración intravenosa), alergias, alteraciones gastrointestinales, hemáticas (leuco y neutropenia, anemia hemolítica), alteraciones hepáticas (elevaciones de SGOT Y SGPT y fosfatasa alcalinas) alteraciones renales (elevaciones de los niveles de creatinina sérica y N. ureico). Estas alteraciones se presentan por orden de su frecuencia y para MASHIMO (77) es de 3'8% y para SHAH y cols. (127) del 6%.

Generalmente son efectos secundarios muy leves y pasajeros que en todos los casos la interrupción del antibiótico, fué suficiente para resolverlos (127).

### 1.3. CEFUROXIMA

#### 1.3.1. Definición:

Es un antibiótico semisintético, bactericida, perteneciente a las cefalosporinas, resistente a la mayoría de las beta-lactamasas (68) y activo contra una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas. (Fotografía 29).

#### 1.3.2. Estructura química y relación estructura-acción:

Cefuroxima es una sal sódica común, isomera sin del 4-carboxilato sódico (6R, -7R) -3- carbamoxil -oximetil -7 2Z-2-(fur-2-il) -2- metoximinoacetamido cef-3- em-4-carboxilate. (16).

Cefuroxima tiene un alfa-sustituyente en



el grupo 7 acilo (1) dándole mayor resistencia enzimática el grupo alfa metoximino (1) que posee. (92) (Fig. 30).

Dicha estructura (95) le da propiedades bactericidas más notables que el resto de las cefalosporinas frente a algunas cepas de Enterobacter, Neisseria gonorrhoeae y meningitidis, así como Haemophilus influenzae (6).

1.3.3. Mecanismo de acción. Acción farmacológica:

Cefuroxima actúa inhibiendo las enzimas transpeptidasas y carboxipeptidasas que intervienen en la biosíntesis de la pared celular.

Es un antibiótico de amplio espectro activo frente a patógenos grampositivos y

gramnegativos, tanto aerobios como anaerobios. (13).

Es estable ante la mayoría de betalactamasas bacterianas, tanto penicilinasas - como cefalosporinasas. (68).

1.3.4. Farmacocinética:

a) Absorción:

No se puede administrar por vía oral, (41) absorbiéndose bien por vía intra muscular (aconsejable por su alta solubilidad acuosa) e intravenosa.

Tiene una baja afinidad con las proteínas del suero, ligándose del 33 al 35% de la dosis administrada (126,131)

b) Distribución:

Trás la administración intramuscular se han encontrado niveles séricos que coinciden para la mayoría de los autores con ligeras variaciones. Así, --- trás la administración de 500, 750 y 1000 mg. por vía intramuscular, FOORD (38) encuentra a los 30 min. concentraciones de 26, 35 y 40 ug/ml respectivamente; DAIKOS y cols. (25), 21'2, 26'6 y 29'3 ug/ml y NAKAGAWA (86), -- 15'7, 22'2 y 23'2 ug/ml. Al escoger la vía intravenosa NAKAGAWA (86) trás dosis de 500, 750 y 1500 mg. encuentra a los 15 min. 32, 49 y 99'2 ug/ml siendo de 0'5, 0'6 y 1'6 a las 6 horas trás la administración de 750 - mg. 20'2 ug/ml en la primera hora y - 17'6 en la segunda.

Para FOORD (38) y DAIKOS y cols. (25),  
trás dosis de 1000 mg hay 99 y 143 --  
ug/ml a los 5 min. respectivamente y  
11 ug/ml a las 6 horas para el prime-  
ro y 0'52 a las 20 horas. También pa-  
ra DAIKOS y cols. (25) trás la inyec-  
ción intravenosa de 750 mg. hay en --  
suero entre 41'7 y 7'9 ug/ml en la --  
primera hora y entre 22'1 y 8'5 ug/ml  
la segunda hora. NAKAGAWA (86) obser-  
va que no hay acumulación, trás obte-  
ner las mismas cifras que con 750 mg.  
intramuscular cada 8 horas (18'9 ug/  
ml en la primera hora).

Los tres autores coinciden en que la  
vida media oscila alrededor de 1 hora  
(BERGOGNE-BEREZIN (8) y FOORD (38), -  
85 min.) DAIKOS (25) 63'7-115 min.) -  
(NAKAGAWA (86), 65-73 min.).

Para O'CALLAGHAN (93) el volumen de distribución aparente es de 14'5 litros tras la administración de 500 mg. y 18'8 litros tras la de 1000 mg., valores mayores que para FOORD (38) y para SELWIN (126) que es de 12 litros.

c) Biotransformación:

Es un fármaco estable en el organismo, detectándose cantidades mínimas de metabolitos. Se observa una concentración del 90% en orina (94).

d) Eliminación:

Cefuroxima es eliminada la mayor parte por la orina en las primeras 6 horas (y dentro de estas, casi todo en las dos primeras) (FOORD (38), NAKAGAWA (86)). Es eliminado el 50% a través

de los tubulos renales y el resto por filtración glomerular, siendo excretado en forma pura el 95% (41). Este mismo autor recoge tras la administración por vía intramuscular de 750 mg. el 65% a las 2 horas, el 98% a las 6 horas y el 103% a las 24 horas. Por vía intravenosa obtiene cifras parecidas. DAYKOS y cols. (25), con la misma dosis a las 8 horas encuentran que se ha eliminado el 70-80% tras administrar el antibiótico por vía intramuscular y el 97'1% después de utilizar la intravenosa. NAKAGAWA (86) --- tras la misma dosis recoge cifras parecidas y SIMON Y MALERCZYCK (131), - algo superiores.

1.3.5. Espectro de acción:

Cefuroxima es altamente activa frente a

Staphylococcus aureus (no contra los me-  
ticilin-resistentes), Staphylococcus epi-  
dermidis, Streptococos, Haemophilus in-  
fluenzae, Providencia, Klebsiella, Ente-  
robacter, Escherichia coli, Clostridium,  
Salmonella, Proteus (indol positivos), -  
Shigella, Neisseria y Bordetella pertu--  
sis (52,93).

DAIKOS y cols. (25) encuentran que la --  
CMI para cocos grampositivos, Hemophylus  
y Neisseria es de 0'5 ug/ml; de 2-10 ug/  
ml para Enterobacter, siendo resistente  
Serratia. GOTO (52) ve que la CMI para -  
cocos grampositivos, oscila entre 0'05 -  
ug/ml para Streptococos y 1'56 ug/ml pa-  
ra Estafilococos. Para gramnegativos ---  
6'25 ug/ml para Escherichia y Proteus --  
(12'5 ug/ml para Proteus vulgaris y 0'19  
ug/ml para Proteus mirabilis), 0'5 ug/ml  
Hemophilus influenzae, 0'39-0'78 ug/ml -

Sallmonella, 0'025 ug/ml Neisseria, 1'56 ug/ml Shigella, 100 ug/ml para Pseudomona aeruginosa y 200 ug/ml Enterobacter cloacae. Datos que se acercan mucho a -- los expuestos por BARRY y cols. (6). -- O'CALLAGHAN y cols. (92), obtienen menores CMI. Para la mayoría de los microorganismos, los niveles séricos alcanzados por el antibiótico superan durante 3-4 -- horas los valores de su CMI, siendo este periodo más corto para las especies de -- Proteus indolpositivos (93). Para BARRY y cols. (6) la CMB fué algo superior -- que las cifras de CMI.

#### 1.3.6. Uso terapéutico:

Cuando la infección está producida por -- bacilos sensibles, está indicada en in-- fecciones del aparato respiratorio (50. 90 ) (los niveles alcanzados en pulmón



superan durante 8 horas la CMI de Haemophilus influenzae) (61), del aparato digestivo (121) en otorrinolaringología -- (80) del aparato urinario (49,120,140) - del tejido óseo (53), gonorrea (82,100) (MIC de 0'08 ug/ml durante 8 horas para ROLAND y cols.) (113), septicemia (27) y meningitis (93).

La dosis recomendada en adultos es de -- 750 mg. cada 8 horas y cuando el proceso infeccioso es severo, se puede adminis-- trar una dosis total de 3-6 gr. al día. Si el paciente es pediátrico, SORIN y -- cols. (136) recomiendan 15 mg/Kg/8h. y - ROSACHINO (118), 50 mg/Kg/12 h.

La administración puede ser intramuscu-- lar (3 ml. de agua para dosis de 750 mg.) o intravenosa (la misma dosis en 6 ml. de agua) pudiéndose administrar directamen-

te en vena o por venolisis.

NORRBY y cols. (90) demuestran que el --  
70% curaron con tres días de tratamiento,  
el 15% de 4 a 7 y el 7% de 8 a 11 días,  
tiempo del que no se debe prolongar el -  
uso de Cefuroxima.

1.3.7. Resistencias:

Ciertas cepas de Proteus vulgaris y Bac-  
teroides fragilis (90), Pseudomonas (50)  
y Serratia (25), son resistentes a las -  
dosis usuales de Cefuroxima.

1.3.8. Efectos indeseables:

No hay alteraciones hepáticas ni renales  
como se especifica en los trabajos de CA-  
PEL-EDWARDS y cols. (21). NORRBY y cols.  
(90), observan transaminasas elevadas en  
el 23'5% de los pacientes, pero no creen

sea siempre imputable al antibiótico. En los enfermos de GOMME (50) la hemoglobina descendió en 7 casos. No hay alteraciones locales habiéndose visto sólo una flebitis, tras tratamiento intravenoso - (21).

CEFOPERAZONA

Definición

La Cefoperazona (T-1.551) es una nueva - cefalosporina inyectable sintetizada por Central Research Laboratories of Toyama Chemical Company.

Es una nueva sustancia en la cual el gru po amino de posición 7 del ácido 7-amino cefa-- losporínico es acilatado con alfa-(4 etil 2,3 - dioxo 1-piperacin carboxanido)- alfa-(4 hidroxy fenil) y el ácido acético junto con el metil -- dio-tetrazol es introducido en posición 3.

Estructura química y relación estructura acción

El nombre químico de la Cefoperazona es Sodio 7 - D(-) - (4 - etil - 2 - 3 dioxo 1 - piperacina carboxanido) - - (4 hidroxyfenil y acetamido - 3 - (1 - Metil - 1 H - tetra--

zol - 5 - yl) tiometil - 3 - Cefem 4 carboxi-  
lato.

El nombre genérico es Cefoperazona (nom-  
bre aceptado internacionalmente).

La fórmula química es  $C_{25} H_{26} N_9 Na O_8 S_2$ .  
El peso molecular es 667.65. Se trata de un pol-  
vo blanco cristalino. Es soluble en agua, en me-  
tanol, pobremente soluble en etanol y totalmen-  
te insoluble en ácido acético, cloroformo, eter,  
acetona y hexano.

El pH de la solución es de 5.0-a6.5 (25%).  
La presión osmótica es igual a ca.1 (25%).

Cuando es guardado durante 18 meses a --  
temperatura inferior a 15° y está encerrado her-  
méticamente la apariencia y la potencia de la -  
Cefoperazona no experimenta ningún cambio, pero  
cuando se expone al aire, de la misma manera --  
que otras penicilinas sintéticas y cefalospori-  
nas, llega a hacerse higroscópica y cambia gra-

dualmente de calor a humedad con una progresiva disminución de su potencia.

### Farmacocinética

Los resultados de la absorción, excreción, distribución, y metabolismo de la Cefoperazona se resume como sigue:

#### Concentración sérica:

Cuando se administra dosis de 0,25, 0,5 y 1 gr. intramuscular y 1 y 2 gramos intravenoso de Cefoperazona la concentración de la misma en el suero alcanza un pico y tiene una vida media alrededor de 120 minutos más que las otras cefalosporinas. La excreción urinaria es alrededor del 15 al 30% de cada dosis en las primeras 6 horas después de la administración, una cifra más baja que la cefazolina. Cuando la Cefoperazona es administrada a pacientes con insuficiencia renal hay menos cambios en la concentración sérica y urinaria que la observada en otras cefalosporinas.

Excreción biliar:

Una dosis única de 2 gr. de Cefoperazona produce una concentración biliar de 1.600 á --- 1.900 ug/ml comparado con la cefazolina, indi-- cando que posiblemente la Cefoperazona es excreta da en su mayor parte por la bilis. Sin embar- go la penetración de la Cefoperazona en otros - fluídos corporales es similar a la de otras ce- falosporinas.

La distribución de la Cefoperazona en el resto del organismo puede ser puesta de manifiesto mediante la autoradiografía de la sustancia marcada con carbono 14 con lo cual conseguimos determinar altas concentraciones de la droga en el hígado, riñón, e instentino. La unión a las proteínas séricas de la Cefoperazona es similar a la de la cefazolina. Alrededor de un 86,8% de la Cefoperazona se une a la albúmina humana. Sin

embargó no se han encontrado metabolitos en ---  
muestras de orina humana con el método empleado.

Se han determinado las concentraciones -  
séricas tras la inyección intramuscular de 0,25,  
0,5, 2, 4, 6 y 8 horas después de la administración. La máxima concentración se obtiene 1 hora  
después de la administración con dosis habitua-  
les, con valores que oscilan entre 21,8, 33,4,  
y 73.9 ug/ml para las respectivas dosis. Des---  
pués de 8 horas de la administración las concentraciones van de 2.1, 4.8, y 8.9 ug/ml; la vida  
media del producto en sangre es de 122, 154, y  
132 minutos.

Las muestras obtenidas tras la adminis--  
tración intravenosa de 0,5 gr. nos dan unos va-  
lores a los 15 minutos de 75.8, 152.4, y 243.7  
ug/ml. A la hora las cifras obtenidas son 32, -  
78.7 y 148.7 ug/ml aproximadamente la mitad de  
lo anterior.



La excreción urinaria de la droga ha sido así mismo determinada tras la recogida de -- muestras de orina usando las mismas dosis de ad ministración y la misma vía a las 1 hora de 1 a 2 horas y de 2 a 3 horas y de 4 a 6 horas post-administración. Los resultados han sido los siguientes: de 0 a 6 horas se ha obtenido el 32,8 % en comparación con el 93,7% de la cefazolina y del 89% de la carbenicilina, el uso combinado de la sustancia en cuestión con el probenecid -- dá como resultado la conclusión de que la fil-- tración glomerular es más importante en la eliminación de la Cefoperazona que la de otras cefalosporinas.

Cuando la Cefoperazona es administrada a pacientes con moderada hipofunción renal (aclaramiento de creatinina de 33 á 75 ml/minuto) -- las concentraciones séricas alcanzan de 9.6 á - 19 ug/ml 6 horas después de la inyección intravenosa de 1 gr. Estas cifras no difieren grande

mente de los 9.6 ug/ml obtenidos en pacientes - con normal función renal; lo cual quiere decir que la hipofunción renal tiene un escaso efecto en la excreción por la orina de la droga. De to do lo que antecede la dosis administrada y los intervalos entre ellas no produce un efecto crí tico en pacientes con alteraciones renales.

Finalmente la Cefoperazona es eliminada fundamentalmente en la bilis lo que demuestra - una probada eficacia en las infecciones de este tracto.

#### Espectro de Acción

La Cefoperazona es activa ante microorga nismos grampositivos tipo estafilococo aureus, aureus Smith, aureus Terajima, Neuman, E 46, -- epidermidis. Estraptococos pyogenes, pyogenes - Cook, faecalis, viridans, penumoniae tipo I, II, III, Micrococcus luteus, Bacillus subtilis, Baci

lus anthracis, Corynebacterium diphtheriae.

Entre los gramnegativos (los más interesantes en nuestra especialidad) encontramos Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, toda la gama E. Coli, salmonella, Shigella, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, -- aerogenes, Serratia marcescens, Proteus vulgaris, Proteus Mirabilis, Proteus Morganii, Proteus rettgeri, Proteus inconstans, Pseudomonas aeruginosa, y otros organismos grampositivos - anaerobios y gramnegativos anaerobios cuya enumeración será excesivamente prolija.

#### Uso Terapéutico

La Cefoperazona ha sido extensamente probada en infecciones quirúrgicas, infecciones -- urológicas, infecciones ginecológicas y obstétricas, dérmicas, oftalmológicas y odontobuc-- les. La edad de los sujetos sometidos a estudio

osciló en un 6,4% de 10 á 19 años, un 15.1% de 20 á 29 años, un 11.1% de 30 á 39 años, un 14,6 % de 40 á 49 años, un 12,9% de 50 á 59 años, un 14% de 60 á 69 años y finalmente un 15,7% de 70 á 79 años.

Los resultados obtenidos han sido excelentes en cirugía en el 83.8%, en urología el 65.2%, en obstetricia y Ginecología el 84,1% en Dermatología el 86.1% en oftalmología el 88%, y en cirugía bucal el 89.8%.

Por lo que a la urología concretamente - se refiere ha sido usada ampliamente en infecciones agudas de tipo cistítico, pironefrítico, y pironefritis complicada; la efectividad ha sido del 90%.

Las infecciones crónicas de tipo cistítico y pironefritis complicada, el éxito terapéu-tico ha sido del 64,9%. Sin embargo en el trata

miento de las prostatitis el resultado fué del 78,6%, en el tratamiento de las epididimitis -- fué del 100%.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en urología han sido el estafilococos aureus, epidermidis, faecalis y varios estirptococos, siendo su efectividad prácticamente del 90%. En las infecciones simples producidas por colicomas, pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Citrobacter, Proteus mirabilis, Proteus moorganii, vulgaris, y demás Proteus, la efectividad ha oscilado entre un 60 y un 91%. En infecciones mixtas de pseudomonas con otros microorganismos, Klebsiella con otros, Serratia con otros, Proteus con otros la efectividad ha variado de los 57 al 60%. En el uso hecho contra microorganismos no identificados la eficacia terapéutica alcanzaba hasta un 60%.

La dosis usual en urología varió de 2 do

sis de 1 gr. al día a una sola dosis de 1 gr. -  
al día: los éxitos terapéuticos variaron de ---  
69,2 á un 65,7% y fundamentalmente la vía de ad-  
ministración ha sido la intramuscular en un ---  
78,6% la intravenosa en un 59,2% y la combina--  
ción de ambas vías en enfermos fundamentalmente  
hospitalizados dan un 66,5%.

### Resistencias

La resistencia a la penicilinas medida  
mediante espectrofotometría ha sido evaluada no  
solamente de la sustancia en cuestión sino de -  
la misma en comparación con otras cefalospori--  
nas y concretamente beta-lactámicos.

En relación con el E. Coli W 3630 Rms --  
212, la resistencia ha sido de un 22%. Unos pun-  
tos por debajo de los otros antibióticos.

La resistencia a la Cefalosporinasa ha -  
sido un 27% en las experiencias llevadas a cabo

con el Coli NG 5482, de un 80% en las experiencias del Morganii y Gn 5402, y del 28% en el --  
cloacae.

Sin embargo la resistencia relativa a la hidrólisis de la droga ha sido de un 8% en ex--  
tractos de Proteus vulgaris, ha sido práctica--  
mente nula en el Proteus Rettgeri, y ha sido de  
un 2% en la pseudomonas aeruginosa.

#### Efectos indeseables

Los efectos indeseables aparecidos con -  
la administración de la droga han sido respec--  
tivamente de un 5,6% en medicina interna, un --  
2,7% en cirugía, un 0,7% en urología; un 4,8% -  
en obstetricia y ginecología y un 5% en cirugía  
oral.

La manifestaciones indeseables más frecuen--  
tes han sido las siguientes: Rash en un 2,9% de

los enfermos tratados, fiebre en un 1,02%, diarrea en un 0,39%, náuseas y trastornos gástricos en un 0,08% vómitos tras la inyección intravenosa en un 0,8%, dolor en el sitio de la inyección en un 0,08% y dolor vascular en los sitios de la inyección en un 0,8%.

De los 51 enfermos los que se ha llevado a término la experiencia los efectos indeseables han aparecido en un 3,99% e inmediatamente se suspendió la administración del antibiótico en 48 de ellos.

En cuanto a la vía de administración y el tipo de efecto indeseable de 1.277 casos tratados han sido 51 los efectos indeseables lo que representa un porcentaje de un 3,99% y de ellos el rash se presentó en 28, la fiebre en 13, la diarrea en 5, las náuseas en 1, malestar general en 1, los vómitos a raíz de la inyección en 1, el dolor en el sitio de la inyección en 1, y el dolor vascular en el lugar de la in-



yección en 1 caso.

En general los efectos indeseables aparecieron ó a raíz de la administración del medicamento ó en su mayoría en el primer día de la administración y a medida que han ido pasando los días los porcentaje de intolerancia han ido disminuyendo haciéndose prácticamente nulos al 14 día de las inyecciones, en los casos más conflictivos.

En cuanto a las alteraciones bioquímicas aparecidas se han encontrado una elevación de las transaminasas oxal-acética y glutamicopirúvica del 2,45% una elevación de la fosfatasa alcalina en 0,91% ó alteraciones en el hematocrito y la hemoglobina 0,09% una eosinofilia en un 1,35% de un total en general de 1.145 para las dos primeras, 1.101 para la segunda, 1.172 para la tercera, 886 para la cuarta.

### DOSIFICACION

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

#### CEFOXITINA

A los 10 primeros pacientes señalados en la Tabla (D) se les inyectó intramuscularmente una ampolla a las 8-16-24 horas del día anterior de la intervención de 1 gr. de la droga.

Al día siguiente a las 9 de la mañana - unos minutos antes de ser anestesiado se le inyectaba 1 gr. intravenoso directo a fin de que transcurriera el tiempo que hipotéticamente -- nos habíamos propuesto para la obtención de -- las muestras que en esta Tesis exponemos.

A los enfermos 11, 12 y 13 de la misma - Tabla les administramos exclusivamente 1 gr. in

travenoso el mismo día de la intervención. Así mismo unos minutos antes de ser anestesiado.

#### CEFUROXIMA

A los enfermos de la Tabla (E) marcados del nº 1 al 6 se les administró el día previo a la intervención a las 8-16-24 horas, 750 mg. de la droga en inyección intramuscular y el día de la intervención, unos minutos antes de ser anestesiado, se le inyectaba otros 750 mg. intravenoso directo.

En los enfermos 7, 8, 9 y 10 de la misma tabla se les administró exclusivamente una ampolla de 750 mg. intravenoso directo unos minutos antes de ser anestesiado.

#### CEFOPERAZONA

A los enfermos de la Tabla (F) marcados con los números del 1 al 8 se les administró -

1 gr. intramuscular de la droga. El día de la -  
intervención, unos minutos antes de ser aneste-  
siado, se les inyectaba una ampolla de 1 gr. in  
travenoso unos minutos antes de ser anestesiado.

A los enfermos señalados en la misma Ta-  
bla con los números 9, 10 y 11 se les adminis--  
tró exclusivamente 1 gr. intravenoso directo --  
unos minutos antes de ser anestesiado del día -  
de la intervención.

CEFOXITINA (Dosis)

Nº CASOS	NOMBRE	DIA ANTERIOR	DIA INTERVENCION
1	F.A.R.	8-16-24 Intramuscular	1 gr. I.V. Preoperatorio
2	F.S.J.	"	"
3	M.Y.N.	"	"
4	F.R.V.	"	"
5	M.P.M.	"	"

1 final antibiotic

14

CEFOXITINA (Dosis)

Nº CASOS	NOMBRE	DIA ANTERIOR	DIA INTERVENCION
6	A.S.C.	8-16-24 Intramuscular	1 gr. I.V. Preoperatorio
7	R.G.J.	"	"
8	A.S.E.	"	"
9	R.G.H.	"	"
10	E.M.R.	"	"

igual anterior

15

CEFOXITINA (Dosis)

Nº CASOS	NOMBRE	DIA ANTERIOR	DIA INTERVENCION
11	A.L.M.	NADA	1 gr. I.V. Preoperatorio
12	A.C.G.	"	"
13	A.P.R.	"	"
14	J.R.S.	"	"

Deter de Dosis  
en Material

CEFUROXIMA (Dosis)

Nº CASOS	NOMBRE	DIA ANTERIOR	DIA INTERVENCION
1	M.V.T.	8-16-24 Intramuscular	750 mgr. I.V. Preoperatorio
2	F.T.R.	"	"
3	J.G.G.	"	"
4	J.G.G.	"	"
5	J.D.S.	"	"
6	A.C.L.	"	"



1 final anterior

CEFUROXIMA (Dosis)

Nº CASOS	NOMBRE	DIA ANTERIOR	DIA INTERVENCION
7	F.O.M.	NADA	750 mgr. I.V. Preoperatorio
8	F.G.A.	"	"
9	F.D.S.	"	"
10	J.M.L.	"	"

*Historia*  
*Doctores*

300

CEFOPERAZONA I - A - 2

Nº CASOS	NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA
		AÑOS	Kg.	cms.
1	F.P.P.	72	53	163
2	A.C.C.	71	79	159
3	L.P.R.	69	76	170
4	A.C.P.	66	75	170
5	M.M.R.	67	67	169

Deliberar en Natural

CEFOPERAZONA (Dosis)

Nº CASOS	NOMBRE	DIA ANTERIOR	DIA INTERVENCION
1	F.P.P.	8-16-24 Intramuscular	1 gr. I.V. Preoperatorio
2	A.C.C.	"	"
3	L.P.R.	"	"
4	A.C.P.	"	"
5	M.M.R.	"	"
6	J.G.H.	"	"
7	P.J.A.	"	"
8	A.G.A.	"	"

*Datos de Dosis  
en Material*

CEFOPERAZONA (Dosis)

Nº CASOS	NOMBRE	DIA ANTERIOR	DIA INTERVENCION
9	M.N.M.	NADA	1 gr. I.V. Preoperatorio
10	A.C.C.	"	"
11	M.M.D.	"	"
12	M.B.S.	"	"

### 1.5. MUESTRAS

A todos los pacientes se le extrajeron - cinco biopsias de tejidos, subcutáneo, músculo, adenoma prostático, uretra prostática y capsula prostática.

Las muestras se introdujeron cuidadosa-- mente en tubos de ensayos de polietileno estériles, de cierre hermético marcados y rotulados - con el nombre del paciente.

La extracción de sangre periférica coincidió en el tiempo con la toma de tejidos prostático y fué de 10 cc en cada una de ellas. Así - en el momento que se tomaba la biopsia el anestesista extraía de la vena mediana la toma y la introducía en un tubo de las mismas características que el usado para los tejidos.

Los seis tubos (Fig.--) eran llevados in

mediatamente de terminar la intervención (tiempo que osciló entre una y dos horas) al Servicio de Microbiología en donde se procedía a separar mediante centrifugación el suero, numerar convenientemente las seis muestras e introducir las en un congelador a menos 30°C. (Fotografías 3, 4, 5, 6 y 7).

C. METODOS

Los niveles séricos y tisulares se deter-  
minan por método microbiológico Washington (151).

CEPAS BACTERIANAS, MEDIOS DE CULTIVO Y SOL-  
VENTES:

En los tres antibióticos se usó como ce-  
pa patrón Sarcina lutea A.T.C.C. 9341. El medio  
de cultivo para la fabricación de placas fué --  
agar Mueller-Hinton (0252-01 Difco Laboratories,  
Detroit Michigan USA) preparadas según las indi-  
caciones del fabricante y con la siguiente com-  
posición:

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

Siendo el pH igual después de autoclave  
de 7'3  $\pm$  0'1.



Para el inóculo se usó el caldo Mueller-Hinton que tiene la misma composición.

Como solvente de las muestras de tejido prostático, agua destilada esteril.

#### PREPARACION DE LAS PLACAS

##### Preparación del inóculo

La cepa patrón, Sarcina lutea A.T.C.C. - 9341, la inoculamos en 10 ml de caldo Mueller-Hinton incubándolo en baño María con agitación a 35°C hasta que alcanza una turbidez igual al nº 1 de la escala de McFarland 0'17 absorvancia, medida que hacemos en un nefelómetro (Spectronic 20, Bausch and Lomb), a una longitud de ondas de 460 manómetros (Fig.34) ( ).

### Fabricación de las placas

Preparamos 98 ml de medio agar Mueller-Hinton en matraz de 200 ml.

Una vez el medio esterilizado lo mantenemos en baño María a 50°C. (Fig. 30 ). Añadimos a estos 98 ml de medio, 2 ml. de inóculo y mezclamos hasta conseguir una completa homogenización.

Con pipeta de 25 ml. repartimos 9 ml. de este medio inoculado en placas Petri estériles de 100 mm. de diámetro. Colocadas sobre una superficie horizontal para que queden distribuí--dos con igual altura en toda la superficie de la placa; esperamos a que se solidifiquen (aproximadamente 5 min.) poniéndolas posteriormente en nevera a 4°C hasta el momento de su uso, que no exceda de 1 día.

Realización de la recta patrón

Realizamos dos rectas patrón con concentraciones de 2, 20 y 200 ug/ml de los tres antibióticos estudiados, una en agua destilada estéril y otra en pool de suero humano, sin haber recibido tratamiento antibiótico. Cada recta se hace por triplicado.

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

Invertimos estas placas y las incubamos 12 horas en estufa a 35°C (Fig..35)

PROCESAMIENTO DE LOS SUEROS Y TRATAMIENTO  
DE LOS TEJIDOS

Los sueros los diluímos en pool de suero humano sin tratamiento antibiótico, en proporciones de 1/2, 1/4 y 1/8. (Fotografía 36)

Para el tratamiento de los tejidos, seguimos como método una modificación de KAPLAN - ( 62 ).

Pesamos los tejidos y los diluímos a 1/10 en agua destilada esteril añadiendo 1 ml. de -- agua por cada 0'1 gr. de tejido. A continuación procedemos a la trituración, que se realizó durante 5 min. a 8.500 r.p.m. en un triturador Om nimixer Sorvall (Ivan Sorvall, Norwalk, Conneti cut) (Fig. 33 ), consiguiéndose un homogenizado que seguidamente se centrifugó a 2.500 r.p.m. - durante 20 min. en centrífuga Jannetzki T-23 -- (Fig. 32 ). Retiramos la grasa que se acumula en

la parte superior del tubo. Posteriormente recogemos el sobrenadante y lo repartimos en dos -- partes, una de ellas se utilizó para determinar la cantidad de hemoglobina y la otra para determinar los niveles de antibiótico. (Fotografías 32 y 33).

Preparadas así las muestras procedemos - de igual manera y al mismo tiempo que para la - realización de la recta patrón, realizando 4 de terminaciones por cada muestra.

Utilizando los mismos discos descritos - anteriormente, impregnamos 4 de ellos en el so- brenadante obtenido de cada tejido y los depósi- tamos sobre dos placas fabricadas como indica-- mos anteriormente. Igualmente impregnamos 2 discos por cada una de las 3 diluciones que hici-- mos al suero, depositándolos en 2 placas dife-- rentes que previamente rotulamos indicando las diluciones a que corresponden. (Fig.36 ).

Dichos discos impregnados se apoyan ligeramente en el momento de ser retirados contra la pared del tubo que contiene cada muestra para evitar un exceso de líquido que aumentaría engañosamente el halo. La colocación de los discos en la placa se hizo depositando primeramente los de concentración menor y luego los de concentración mayor para no tener falsos resultados al poder arrastrar antibiótico en la pinza de un disco de mayor concentración a otro de concentración menor; y flameando la pinza de uno a otro. Así, se colocan primero los discos pertenecientes al tejido; luego los del suero, desde la mayor dilución a la menor dilución del mismo y por último los de concentración de antibiótico conocida de menos a más, 2, 20 y 200 ug/ml.

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

### LECTURA DE LAS PLACAS

En el lector de halos (Leebrook Microbiological zone reader) medimos los producidos por las 3 concentraciones conocidas de antibiótico en cada una de las tres placas de la recta patrón, tanto en la realizada en agua destilada - esteril como en pool de suero humano. (Fig. 30). (Fig. 31).

Se halla la media de las tres determinaciones por concentración y con estos valores -- confeccionamos sobre papel semilogarítmico la -- representación gráfica de estas dos rectas, poniendo en abscisas el valor de los halos y en -- ordenadas las concentraciones de antibióticos.

Sobre esta gráfica señalamos en abscisas la media de los halos que produjeron los discos impregnados en las tres diluciones de cada suero y la media de los 4 halos originados por los discos impregnados en el sobrenadante de cada --

tejido. Proyectamos el punto de conexión de estos valores con la recta patrón sobre el eje de ordenadas dándonos las concentraciones que les corresponden a cada uno de ellos.

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

#### DETERMINACION DEL CONTENIDO DE HEMOGLOBINA

Para saber la hemoglobina que tenía la - sangre del paciente y el tejido, se envió al laboratorio de Hematología la sangre con anticoagulante EDTA di-K y una alícuota del sobrenadañ



te del tejido después de homogenizado, ambos en sus respectivos tubos de ensayo.

Ambos se agitaron en un agitador eléctrico The Coulter Mixer (Coulter Electronic Limited) durante 3-5 min. tiempo suficiente para que se homogenice la mezcla. Posteriormente se introduce en un autoanalizador Coulter Counter modelo S (de la Coulter Electronic Limited), hiza las diluciones correlativamente dando los resultados a los 22 segundos en una tarjeta impresa. Estos son: Leucocitos, hematíes, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), volumen corpuscular medio (VCM) concentraciones de hemoglobina medis (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). (Fotografía 33).

La precisión del aparato es muy grande ya que realiza tres contajes a la vez y halla la media de ellos. Así, calcula hematíes, leucocitosis y hemoglobina. El hematocrito (número de

hematíes X VCM) se determina por medio de un fo  
tocolorímetro.

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

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

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

De todos estos datos, el que nos intere-  
sa para nuestro trabajo es la Hb, tanto del te-  
jido como del suero.

FACTOR DE CORRECCION EN FUNCION DEL CONTENI-  
DO DE HEMOGLOBINA

Siguiendo el método descrito por A.J. --  
Roncoroni (117) aplicamos la fórmula:

$$(\text{ug/g}) = \frac{\text{Hb en tej.}}{\text{Hb en suero}} \times K \times S \times \frac{(100-\text{Ht})}{100}$$

en la que:

K = Factor dilución del tejido que en nuestro caso es 10 y

S = La concentración de antibiótico en suero - expresado en ug/ml.

Así se calcula la concentración de antibiótico correspondiente a la hemoglobina de cada tejido que se restará de la cantidad total de antibiótico (valor que denominamos no corregido) determinado en el sobrenadante del tejido obteniendo así la concentración real de antibiótico alcanzada en tejido prostático, (valor que denominamos corregido).

METODO ESTADISTICO

El problema fundamental consiste en la - comparación de los volúmenes de distribución de los tres antibióticos en los diferentes medios considerados. En principio, pensamos aplicar -- una técnica paramétrica de Análisis de la Varianza, (comparación de las medias de más de dos poblaciones), pero previamente son necesarias verificar tres hipótesis: Normalidad de las poblaciones, Independencia entre ellas y finalmente Igualdad de Varianzas. Nos encontramos con el - problema de que la primera y tercera hipótesis es evidente según los datos, que no se verifi-- can. En vista de lo cual, ha sido necesario --- aplicar una técnica no paramétrica, que además tiene la ventaja de poseer mayor potencia para pequeños tamaños muestrales (Siegel, 1.956) --- (130). Hemos utilizado el test de Kruskal-Wa-- llis que consiste en lo siguiente:

- 1) Se ordenan todas las observaciones de los -- tres grupos en una sola serie asignando rangos ( $n^{\circ}$  de orden).
- 2) Se determina el valor de la suma de los rangos para cada uno de los grupos.
- 3) Calcular H:

$$H = \left[ \frac{12}{n(n+1)} \right] \sum_{i=1}^K \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

donde:

$n_i$   $x_x$  : Tamaño de cada grupo

$n$  : Suma de los  $n_i$

$R_i$  : Suma de los rangos de cada grupo

$K$  :  $N^{\circ}$  de grupos

H se distribuye según una  $\chi^2$  con  $K-1$  grados de libertad.

- 4) Si el valor de  $H$  es mayor que  $\chi^2_{K-1, 1-\alpha}$  se aceptará que existen diferencias significativas entre los tres grupos, es decir que los grupos no proceden de una misma población.

En los casos que hemos obtenido diferencias significativas para comparar dos a dos los grupos, hemos aplicado el test de la  $U$  de Mann-Whitney.

Este contraste consiste en:

- 1) Se ordenan todas las observaciones de los dos grupos en una sola serie asignando rangos.
- 2) Se determina el valor de la suma de los rangos para cada uno de los dos grupos.
- 3) Se determina  $U$  de la siguiente forma:

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1 (n_1 + 1)}{2} - R_1$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2 (n_2 + 1)}{2} - R_2$$

$$= \min (U_1, U_2)$$

$n_1, n_2$  : Tamaño de los grupos

$R_1, R_2$  : Suma de los rangos

- 4) El valor de  $U$  se compara con un valor obtenido de la tabla del contraste. Si el valor de  $U$  es menor que el de la tabla existen diferencias entre las dos poblaciones o sea que no siguen la misma distribución.

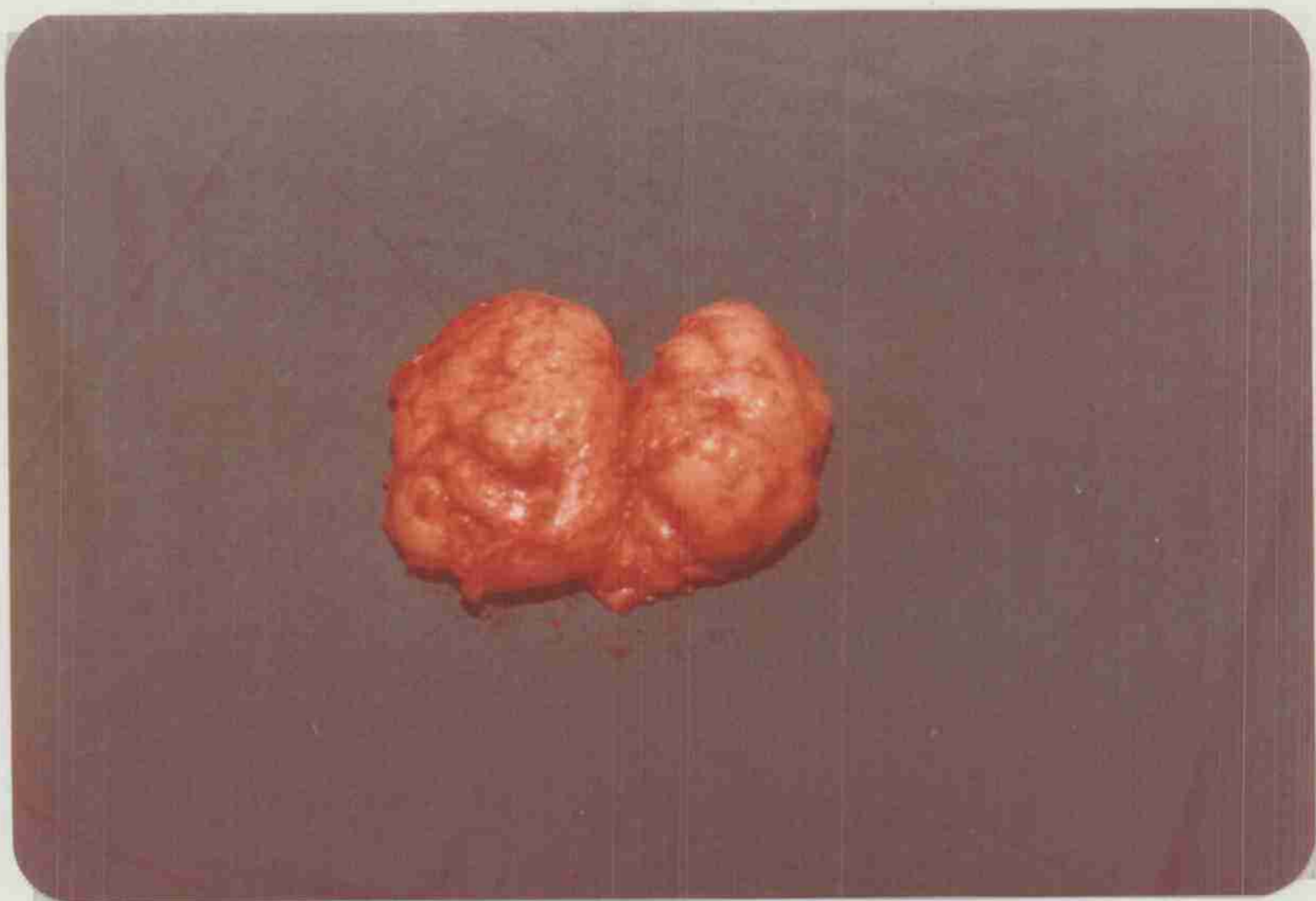


Fig. 1 - Adenoma prostático cara anterior





Fig. 2 - Adenoma prostático cara posterior

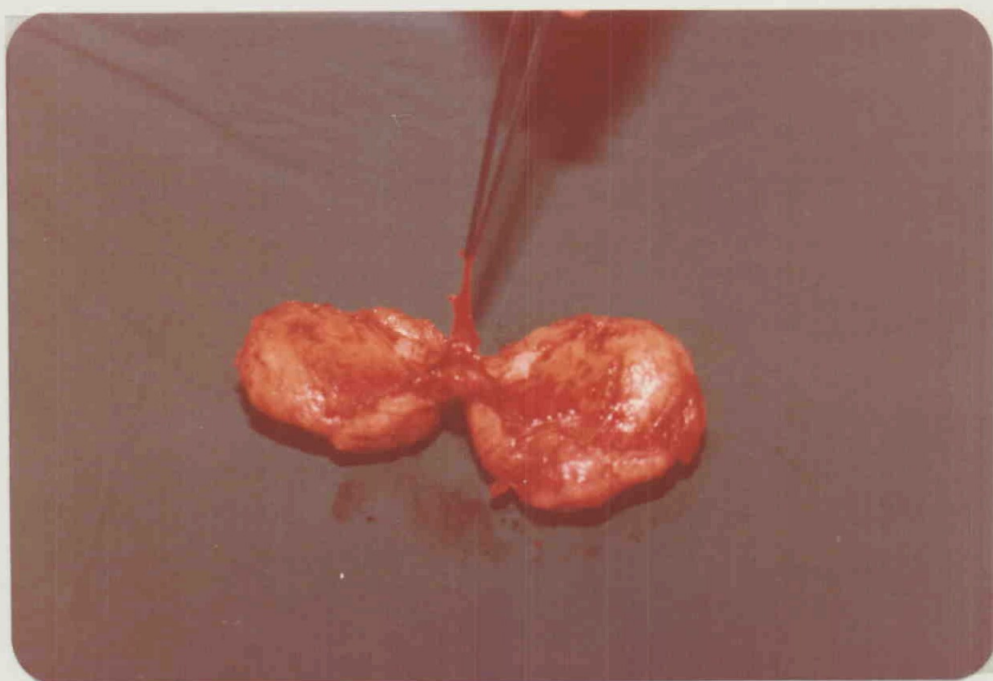


Fig. 3 - Uretra prostática. Extracción de muestra.

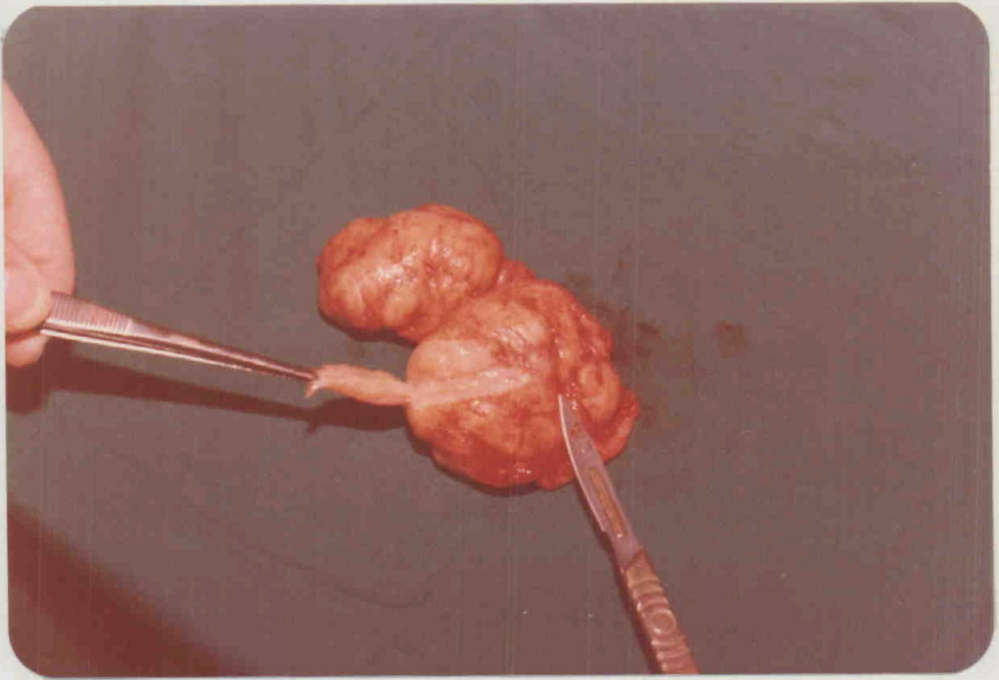


Fig. 4 - Adenoma prostático. Extracción de muestra.

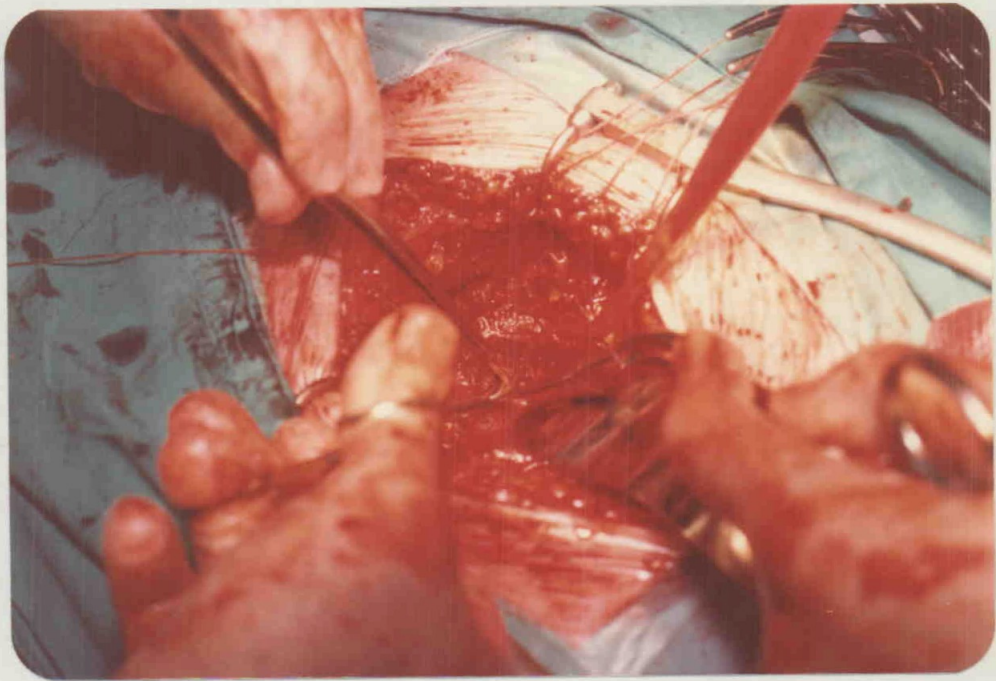


Fig. 5 - Próstata verdadera (cápsula). Ex-  
tracción de muestra.



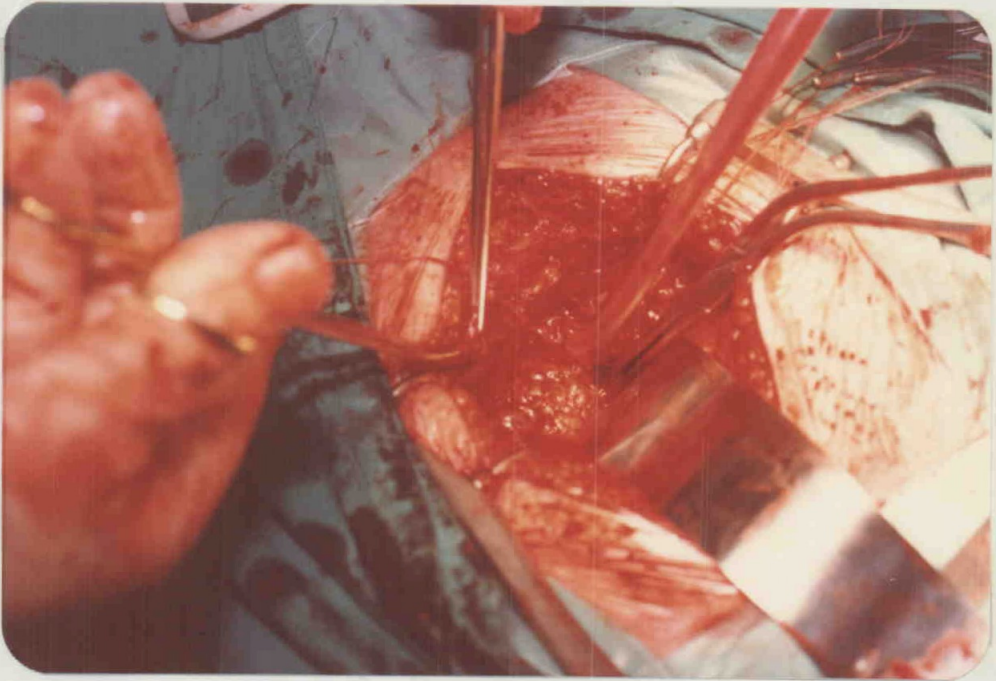


Fig. 6 - Músculo piramidal. Extracción de muestra.

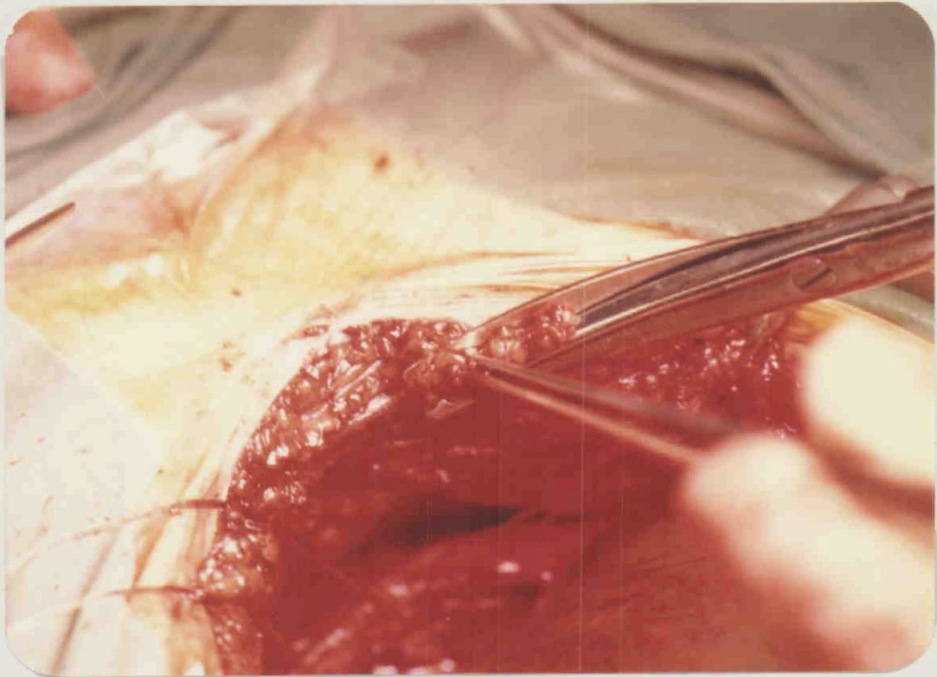


Fig. 7 - Toma de muestra subcutáneo.

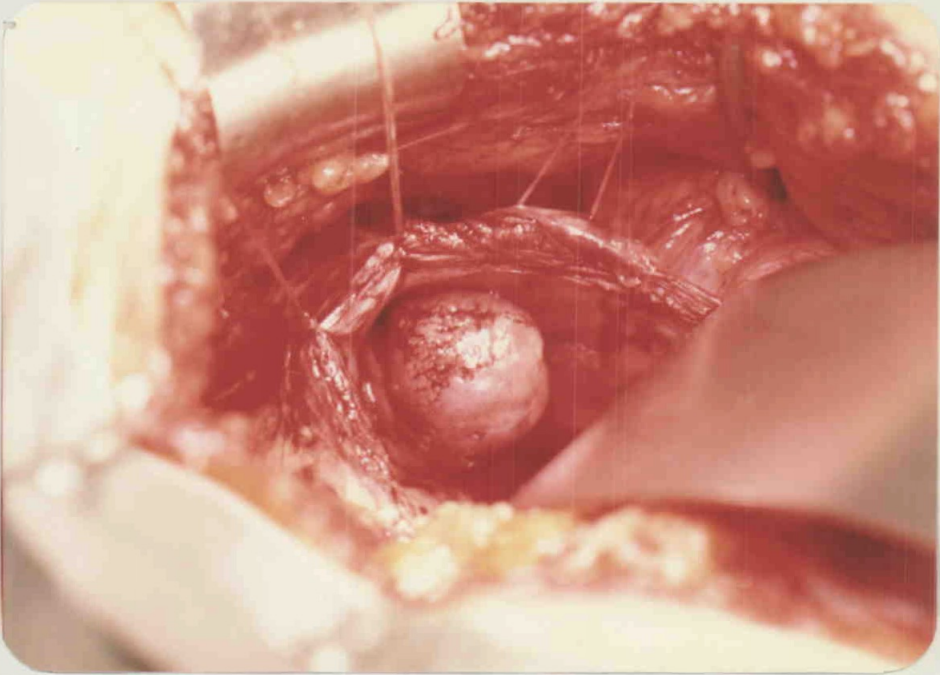


Fig. 8 - Adenoma de próstata. Lóbulo.



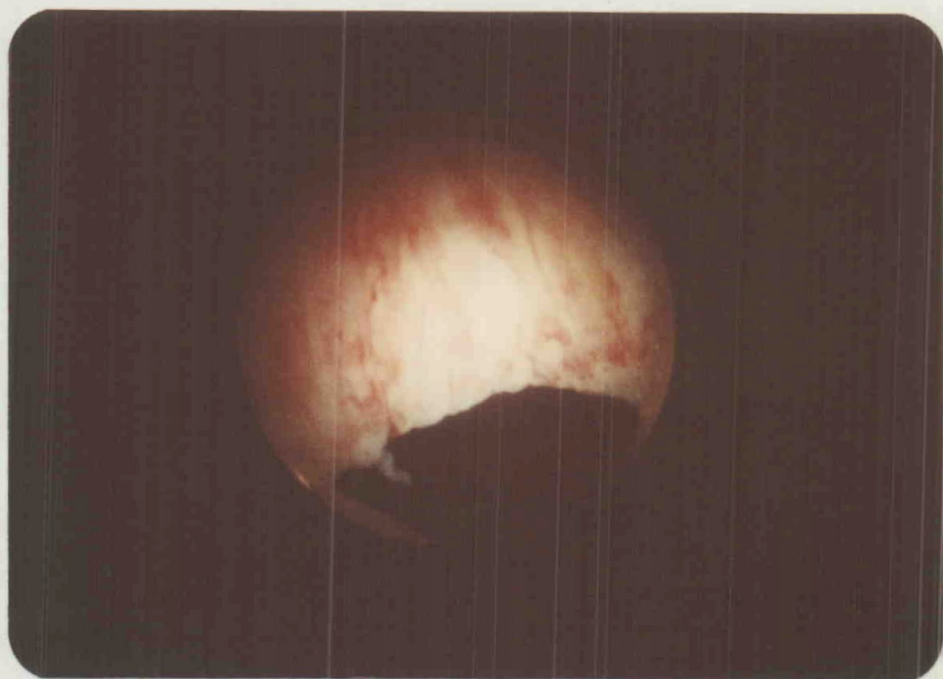


Fig. 9 - Adenoma de próstata labio superior



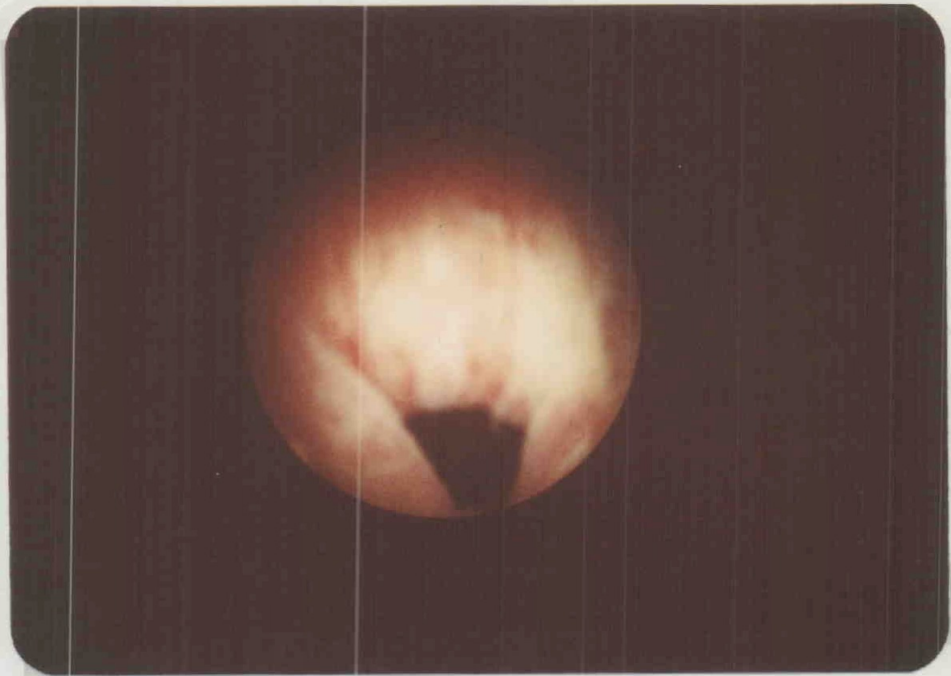


Fig. 10 - Adenoma bilobulado. Detalle.

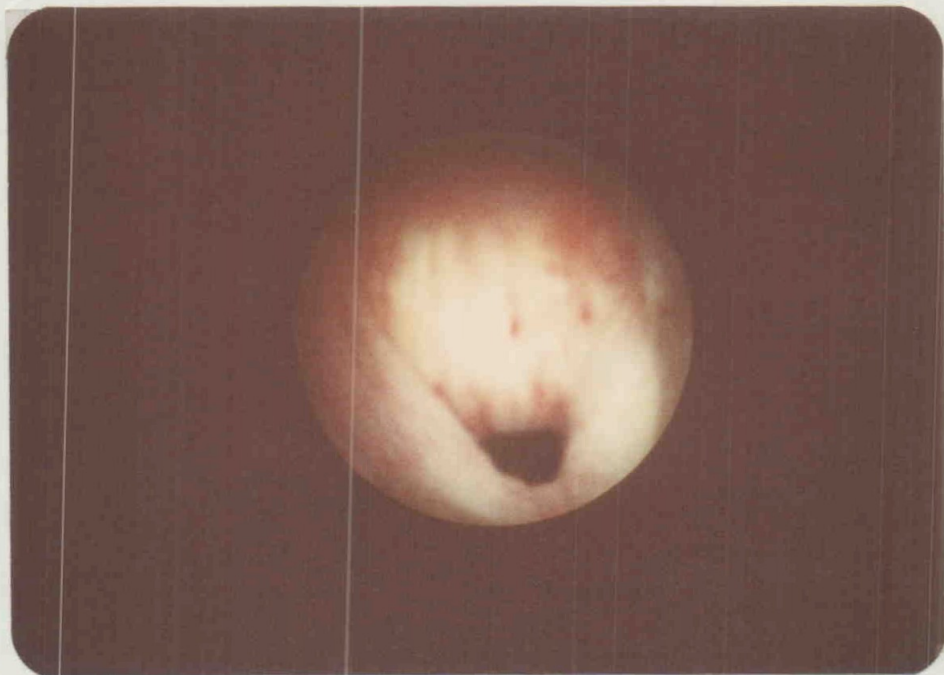


Fig. 11 - Fotografía endoscópica. Adenoma  
bilobulado labio posterior.

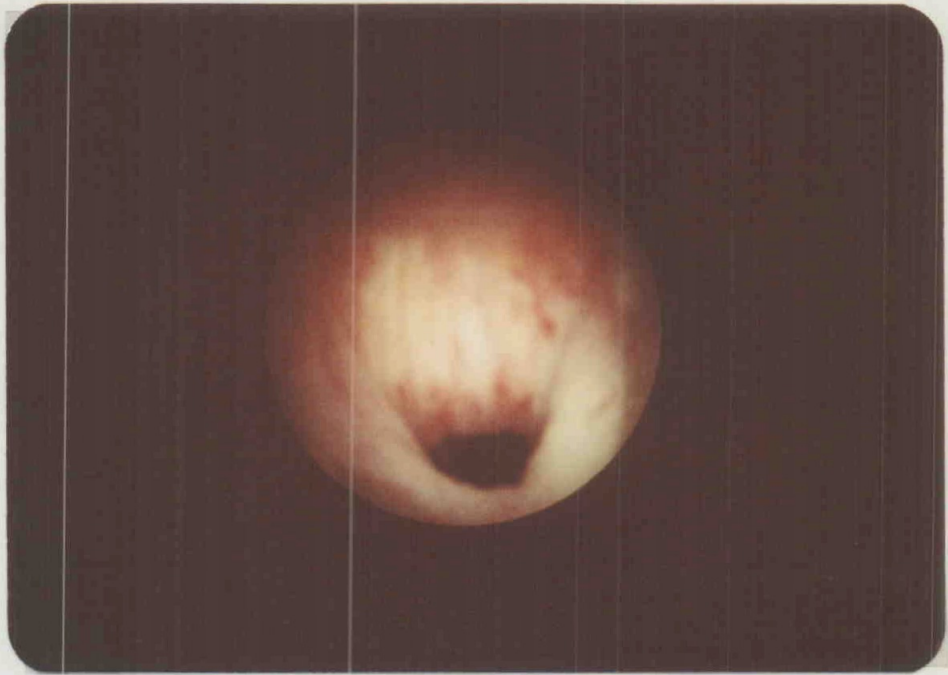


Fig. 12 - Adenoma bilobulado comisura anterior.

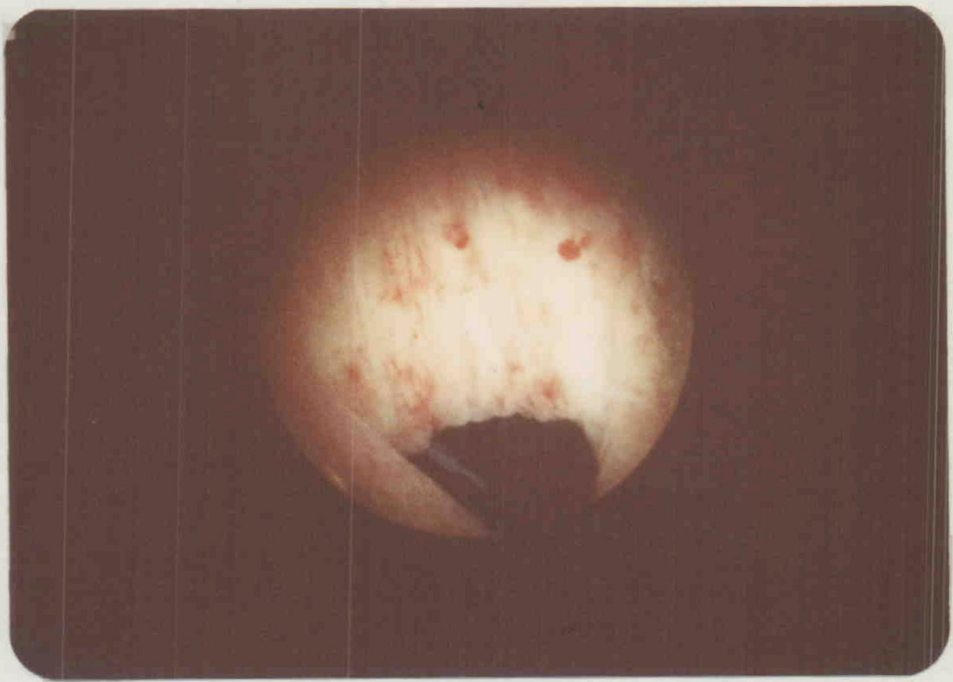


Fig. 13 - Adenoma de próstata labio superior.  
Dos lóbulos laterales.



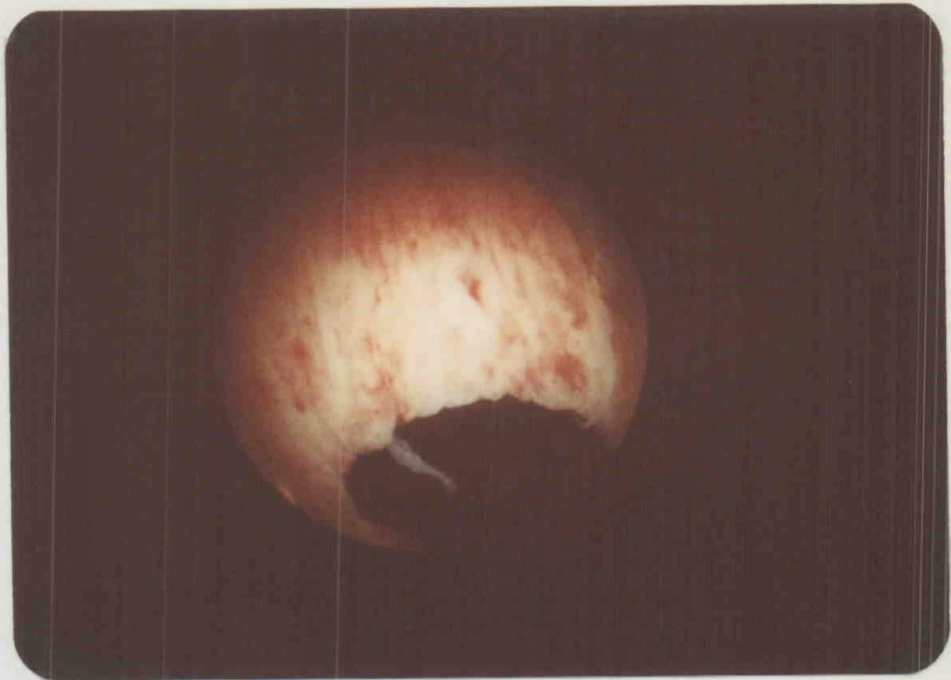


Fig. 14 - Adenoma de próstata labio superior.  
Detalle.



Fig. 15 - Verum muntanun normal.

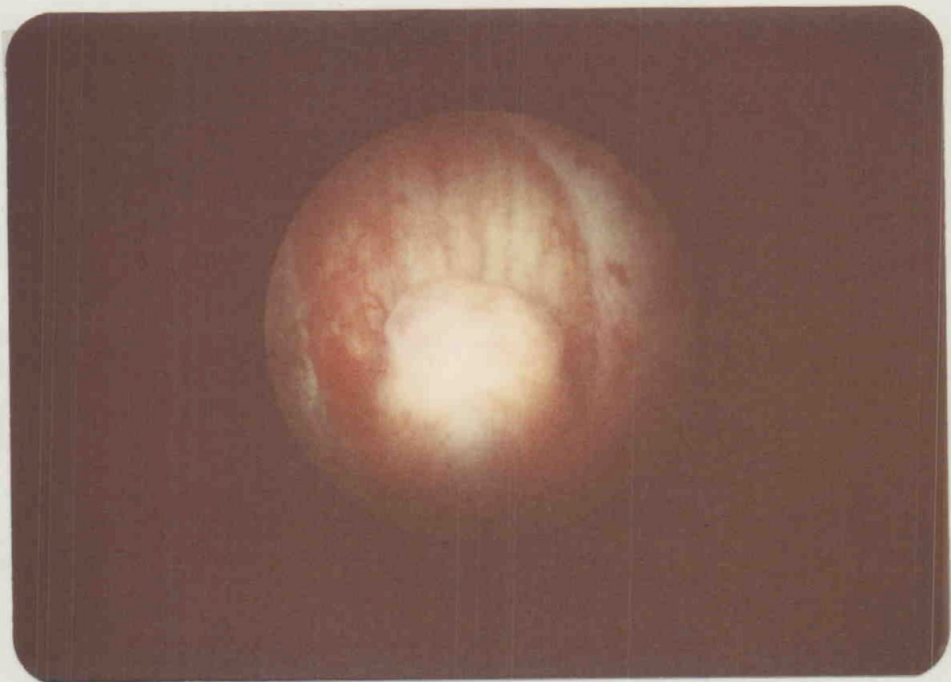


Fig. 16 - Verum. Detalle.



Fig. 17 - Esfinter externo. Verum montanitis.



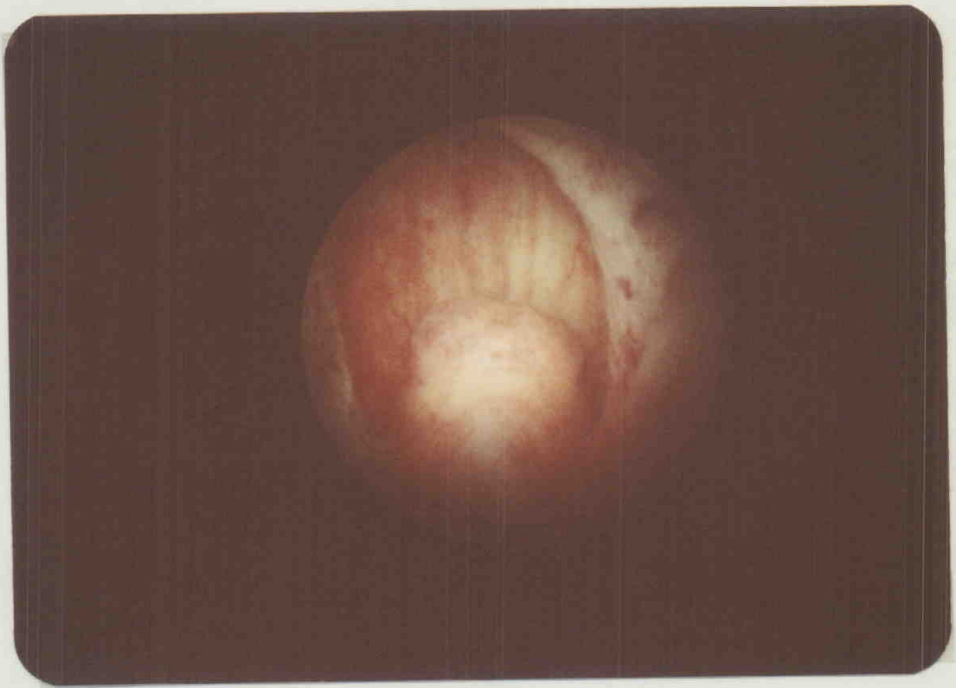


Fig. 18 - Verum montanitis.



Fig. 19 - Esfinter externo. Al fondo Verum.

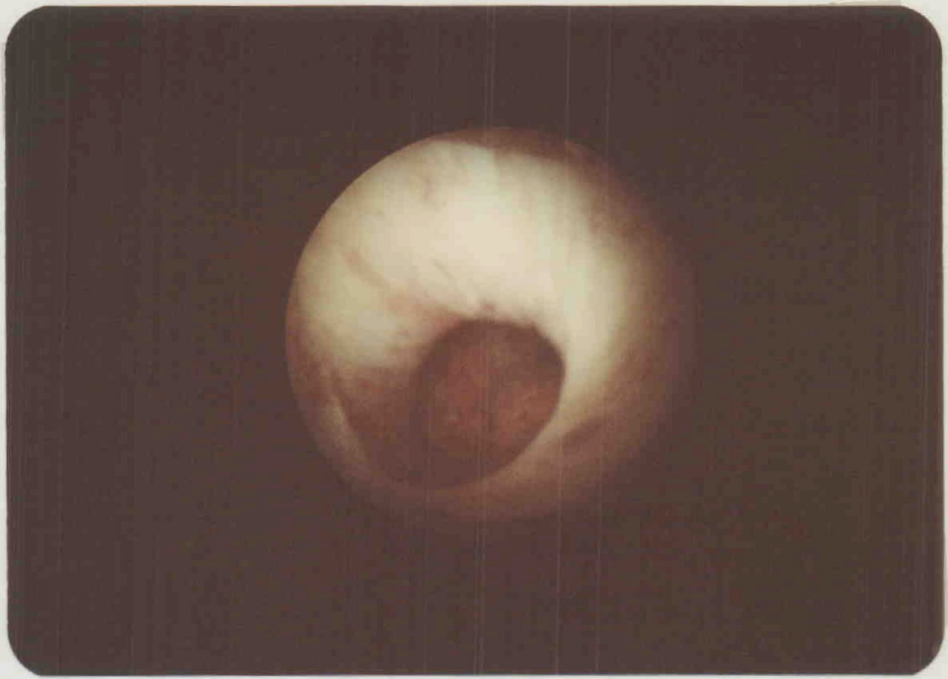
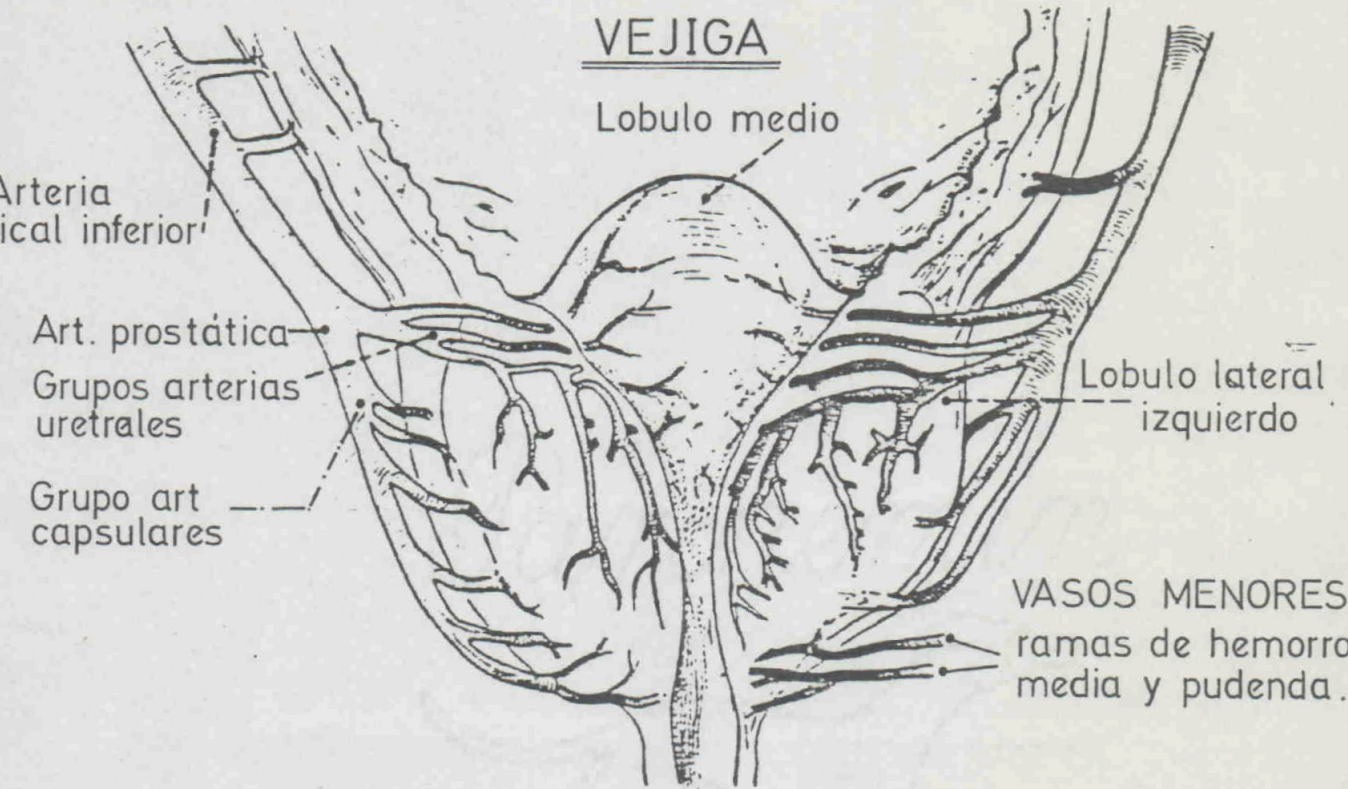


Fig. 20 - Uretra membranosa normal, al fondo  
Verum.

Fig 21



Esquema de la vascularización prostática.

TABLE 4-1. Comparative Pharmacokinetic Parameters of Cephalosporin Antibiotics\*

PARAMETER	ORAL CEPHALOSPORINS				
	<i>Cephalexin</i>	<i>Cephadrine</i>	<i>Cefadroxil</i>	<i>Cefaclor</i>	<i>Cephalexin</i>
Half-life (min)	90	50	47	90	42
Protein binding (%)	24	12	15	20	40
Peak serum level ( $\mu\text{g/ml}$ ) with 500 mg oral dose	1.5	15	16	16	12
Peak serum level ( $\mu\text{g/ml}$ ) with 1.0 g IM dose	—	—	—	—	—
Peak serum level ( $\mu\text{g/ml}$ ) with 1.0 g IV dose †	—	—	—	—	—
Apparent volume of distribution (liters/1.73 m <sup>2</sup> )	—	16	21	—	15
Amount metabolized (%)‡	90	0	0	0	0
Renal excretion at 6 hr (%)‡	20	80	80	70	60

\*Data represent averages of values reported in different studies.

†Level measured at end of IV infusion for 30 minutes.

‡Percentage of administered dose.

Fig. 22-

Farmacocinética de cefalosporinas orales



TABLE 4-1. Comparative Pharmacokinetic Parameters of Cephalosporin Antibiotics\* (Continued)

Cephalothin	Cephaloridine	PARENTERAL CEPHALOSPORINS					
		Cefazolin	Cephapirin	Cephacetrile	Cefamandole	Cefoxitin	Cefuroxime
37	74	106	38	48	58	45	67
68	20	80	47	31	72	72	33
—	—	—	—	—	—	—	—
18	37	61	20	22	26	22	36
70	—	140	70	75	85	70	100
18	20	10	15	17	15	14	13
33	0	0	40	22	0	< 2.0	0
50	80	85	50	80	80	85	85

Fig. 23 -

Farmacocinética de cefalosporinas  
intravenosa.

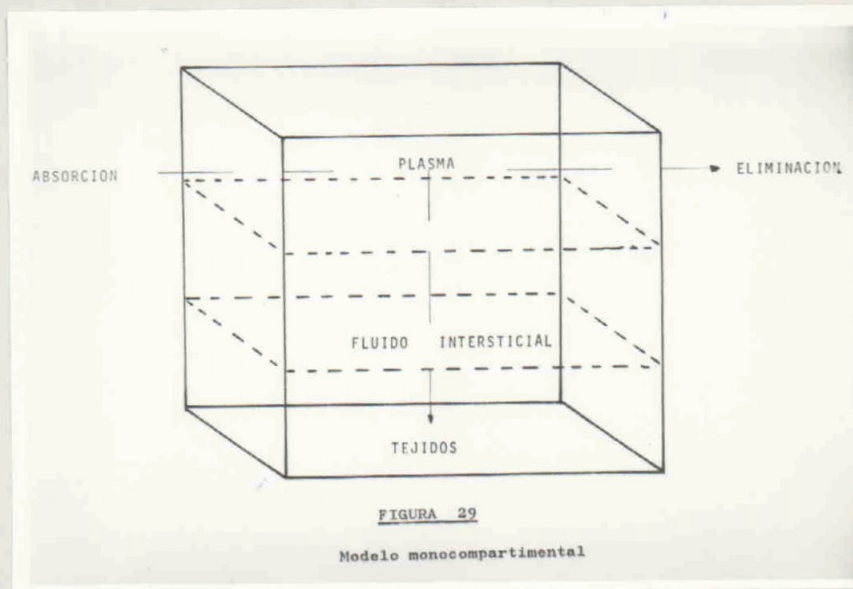


Fig.24 = Modelo monocompartimental

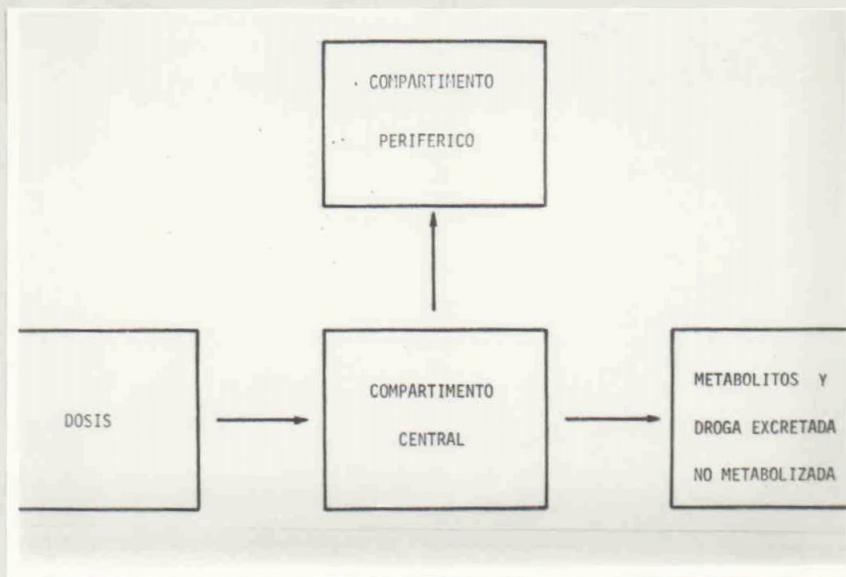


Fig.25 - Modelo bicompartimental





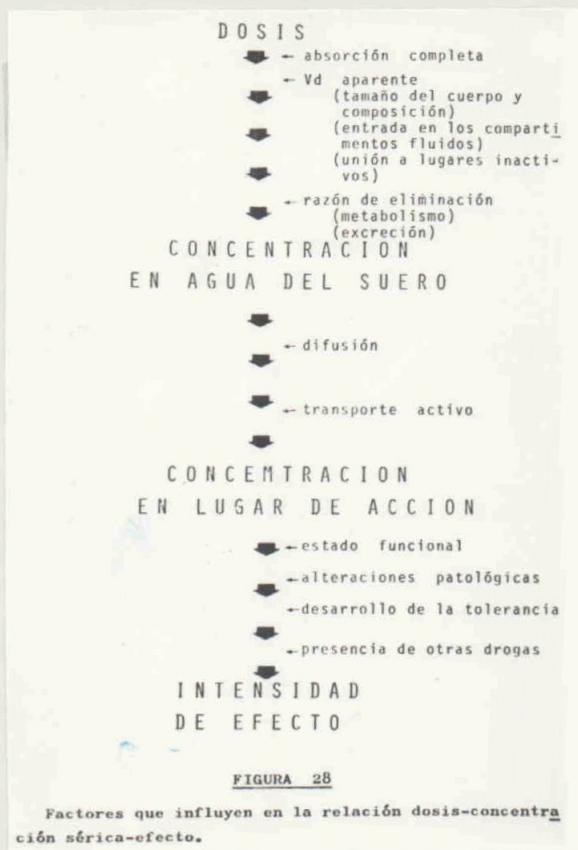


Fig. 27 - Factores que influyen en la relación Dosis-Concentración-sérica-efecto.

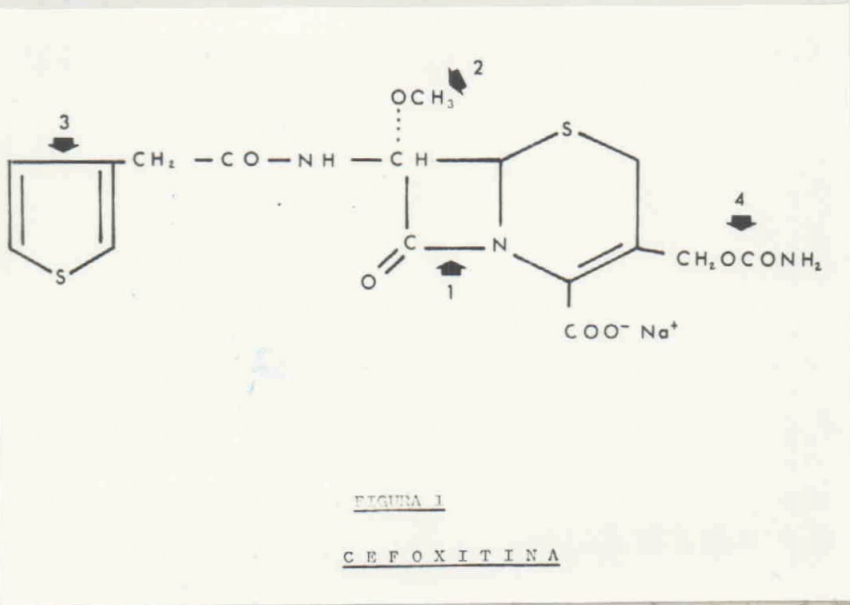


Fig. 28 - Cefoxitina

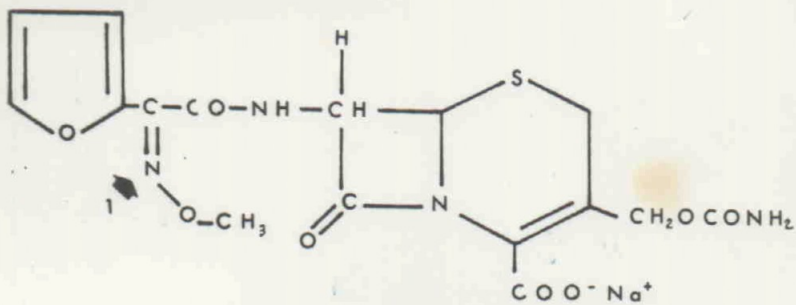


FIGURA 2

CEFUROXIMA

Fig. 29 - Cefuroxima



Fig. 30 - Baño María





Fig. 31 - Lector de Halos



Fig. 32 - Centrifuga



Fig. 33 - Triturador





Fig. 34 - Nefelómetro

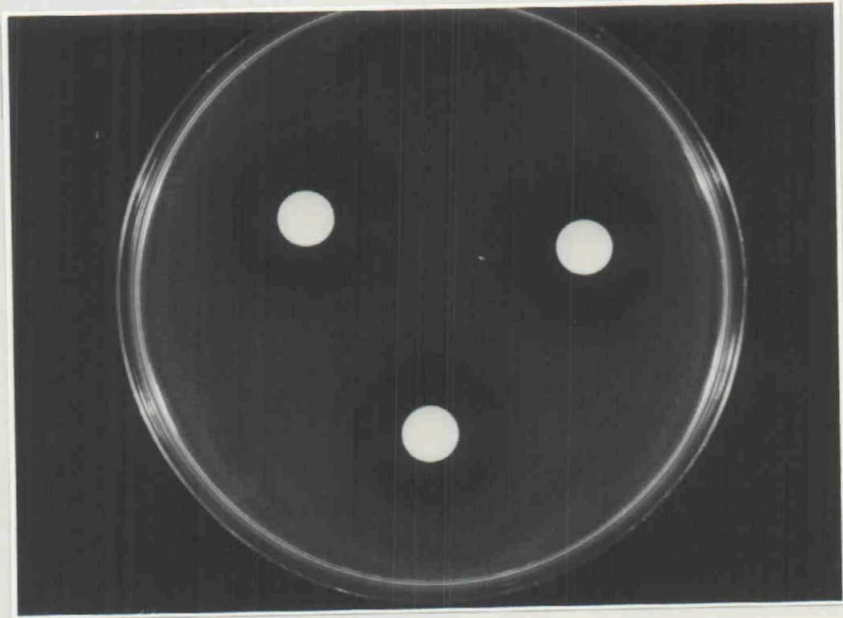


Fig. 35 - Recta Patrón

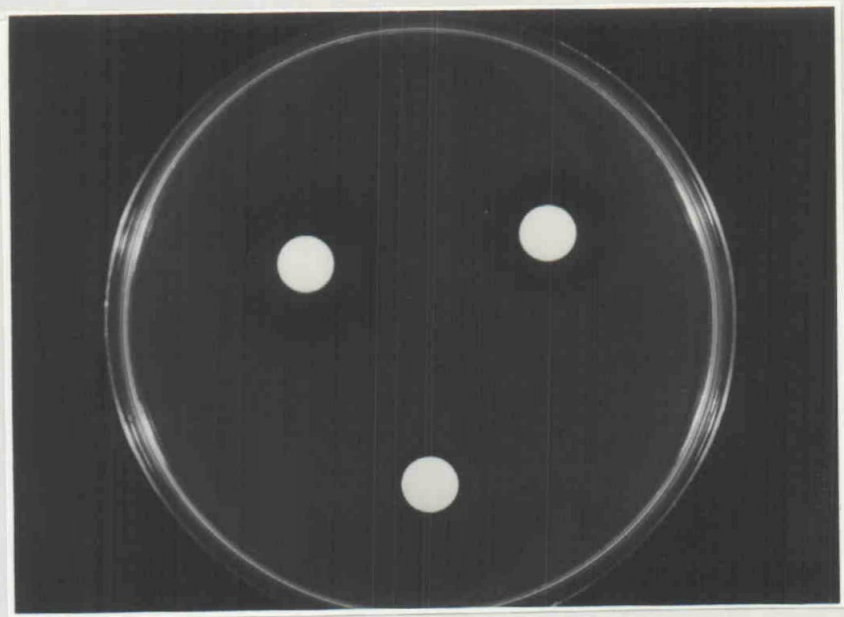


Fig. 36 - Tres muestras de tejido.

D. RESULTADOS

## RESULTADOS

### Cefoxitina

Los resultados obtenidos en suero, cápsu-  
la prostática, músculo, subcutáneo, adenoma y --  
uretra prostática, están expresados en la Tabla  
G correspondiendo los casos numerados del 1 al -  
10 a los enfermos que se les suministró 4 dosis  
y del 11 al 13 a los que se les administró 1 so-  
la dosis.

Así mismo en esta Tabla constan la hemo--  
globina del suero y de todas las muestras y el -  
hematocrito del paciente.

Trás la administración de 4 dosis de Cefoxi  
tina (la última, inmediatamente antes de la in--  
tervención) hemos obtenido unas concentraciones  
séricas medias de 30.22 ug/ml a la media hora de  
la inyección; y 11,65 ug/ml con una sola dosis -

preoperatoria a la media hora de la inyección.  
En ambas el valor promedio ha sido de 26.1 y la  
desviación standard de 5.66.

Cefuroxima

Los resultados obtenidos en suero, cápsula prostática, músculo, subcutáneo, adenoma y uretra prostática están expresados en la Tabla H y en ella constan junto con la hemoglobina y el hematocrito del paciente, el peso y la hemoglobina de cada una de las muestras.

Los casos numerados del 1 al 6 corresponden a casos de 4 dosis y los del 7 al 10 a los casos de 1 sola dosis.

Trás la administración intramuscular de 750 mg. cada 8 horas de Cefuroxima y otros 750 mg. intravenoso preoperatorio, hemos obtenido una concentración sérica de 23.48 ug/ml a los 50 minutos de la inyección. Trás la administración de 1 sola dosis de Cefuroxima, preoperatoria, hemos obtenido una concentración sérica de 25,78 ug/ml. El valor promedio ha sido de 24.51 y la desviación standard de 6.62.

Cefoperazona

Los resultados obtenidos con Cefoperazona en suero, cápsula prostática, músculo, subcutáneo, adenoma y uretra prostática están expresados en la Tabla I y comprende los casos del 1 al 8 (4 dosis) y del 9 al 12 (1 sola dosis).

Así mismo constan la hemoglobina y el hematocrito del paciente junto con el peso y la hemoglobina de cada muestra.

Trás la administración de 4 dosis de Cefoperazona hemos obtenido un valor sérico a la media hora de 48.21 ug/ml y trás la administración de 1 sola dosis hemos obtenido un valor a los 75 minutos de 45.12 ug/ml. El valor promedio ha sido 47.37 ug/ml y la desviación standard de 5.76.



Valores no corregidos y valores corregidos

Los valores no corregidos y corregidos - junto con el peso de las muestras y la hemoglobina de las mismas consta en la Tabla G para la Cefoxitina y comprende los resultados obtenidos en suero, cápsula prostática, músculo, subcutáneo, adenoma y uretra prostática. Así mismo en la 1ª y 2ª columna constan la hemoglobina y el hematocrito de los pacientes.

Los valores no corregidos y corregidos - de la Cefuroxima constan en la Tabla H y comprende: peso de las muestras, hemoglobina de las mismas y los resultados obtenidos en suero, cápsula prostática, músculo, subcutáneo, adenoma y uretra prostática. Así mismo en la 1ª y 2ª columna constan la hemoglobina y el hematocrito del paciente.

Los valores no corregidos y corregidos - de la Cefoperazona constan en la Tabla I y com-

prende el peso de las muestras, la hemoglobina de las mismas y los resultados obtenidos en -- suero, cápsula prostática, músculo, subcutáneo, adenoma y uretra prostática. Así mismo en la - columna 1ª y 2ª constan la hemoglobina y el hematocrito del paciente.

TABLA G

CEFOXITINA

CASO	HEMOG% HEMAT% SUERO			CAPSULA PROSTAT.				MUSCULO				SUBCUTANEO				ADENOMA				URET.PROST.			
				PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C
1	14.10	41.40	5.80	1.08	.54	.00	.00	.21	1.96	.00	.00	2.32	.70	.00	.00	1.50	.15	.00	.00	.18	.31	.00	.00
2	15.40	45.10	30.00	.30	.31	47.00	43.68	.10	1.01	125.00	114.19	.50	.39	.00	.00	.30	.31	40.00	36.63	.28	.47	29.50	24.47
3	13.20	38.00	101.00	1.21	.31	33.00	18.29	2.20	1.72	23.00	58.59	4.52	.54	.00	.00	.59	.31	26.50	11.79	.10	.39	47.00	28.49
4	13.20	40.00	34.00	.01	.42	26.50	20.00	.04	1.21	.00	.00	.01	.64	.00	.00	.08	.27	52.00	47.32	.01	.39	450.00	443.97
5	13.30	39.00	19.80	.42	.54	75.00	70.27	.92	.15	.00	.00	2.62	.94	.00	.00	.68	.31	.00	.00	.20	.39	64.00	60.58
6	14.90	46.70	16.70	.50	.15	.00	.00	.18	.23	29.50	28.12	.65	.31	.00	.00	.93	.54	.00	.00	.27	.23	.00	.00
7	16.90	46.90	67.00	.26	.47	66.00	56.10	.36	.15	90.00	86.84	.51	.23	.00	.00	1.50	.07	.00	.00	.20	1.01	90.00	68.73
8	13.10	39.90	33.50	.10	.47	42.00	34.77	.34	.07	.00	.00	.38	.15	.00	.00	.33	.23	34.00	30.46	.14	.31	46.50	41.73
9	15.60	43.10	4.70	1.15	.23	.00	.00	.19	.07	.00	.00	.28	.23	.00	.00	.61	.15	.00	.00	.14	.23	.00	.00
10	16.60	49.00	10.60	1.49	.07	.00	.00	.51	.15	.00	.00	.28	.15	.00	.00	.40	.23	.00	.00	.10	.15	29.50	29.01
11	15.50	46.40	5.60	.04	.31	.00	.00	.20	.23	38.00	37.55	.32	.07	29.50	29.36	.35	.70	57.00	55.64	.16	.78	40.00	38.48
12	14.60	43.90	13.40	.29	.47	23.00	20.58	.46	.15	.00	.00	.40	.07	.00	.00	.50	.15	.00	.00	.14	.70	23.00	19.39
13	13.60	41.20	9.90	.30	.47	120.00	117.98	.20	.31	95.00	93.67	.60	.15	.00	.00	.23	1.01	38.00	33.67	.54	.31	44.00	42.67
				.55	.36			.45	.57			1.03	.35			.61	.34			.18	.43		

Valores No Corregidos y Corregidos de Cefoxitina. Hemoglobina y Hematocrito del Paciente. Peso y Hemoglobina de las muestras.

NC : Valores no corregidos ug/g de Cefuroxima/g de tejido

C : Valores corregidos ug/g.

TABLA H

CEFUROXIMA

CASO	HEMOG%	HEMAT%	SUERO	CAPSULA PROSTAT.				MUSCULO				SUBCUTANEO				ADENOMA				URET.FROST.			
				PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C
1	15.90	47.00	13.00	.33	.31	.98	.36-	.14	.31	5.90	4.55	.33	.39	.56	1.13-	.49	1.64	1.70	5.40-	.13	.15	.97	.32
2	16.80	48.00	10.50	1.66	.78	.93	1.60-	1.81	.15	.00	.00	3.50	.07	.00	.00	3.46	.78	1.50	1.03-	.50	1.72	3.40	2.19-
3	14.60	40.00	6.16	.71	.31	2.40	1.61	1.35	.31	.09	.69-	1.75	.15	.00	.00	3.71	.31	.95	.16	.75	.15	1.90	1.52
4	16.90	52.00	14.00	.18	.78	53.00	49.89	.70	.07	.91	.63	1.10	.31	.22	1.01-	.25	.07	11.50	11.22	.10	.94	180.00	176.26
5	16.10	45.00	19.40	.48	1.72	18.00	6.60	.33	.13	.97	.10	.64	.54	.73	2.84-	.50	.15	5.40	4.40	.10	.15	20.00	19.00
6	10.10	33.60	60.50	.36	.39	12.50	3.01-	.15	.31	3.00	9.33-	.43	.31	.97	11.36-	.48	.39	13.00	2.51-	.47	1.25	20.00	29.71-
7	9.50	28.20	10.15	.10	.47	.98	2.62-	.24	.62	.89	3.86-	.18	.86	.09	6.50-	.34	.15	.76	.39-	.36	1.17	3.40	5.57-
8	15.40	45.00	13.60	.52	2.19	2.70	7.93-	.60	.07	.76	.42	1.22	.54	.09	2.53-	2.60	.31	1.00	.50-	.28	.31	2.40	.89
9	16.90	48.00	17.30	.19	.03	20.00	19.84	.20	.01	.97	.91	.24	.04	.97	.75	.15	.04	16.00	15.78	.01	.65	130.00	126.54
10	16.00	47.00	62.10	.72	.01	.90	.69	.15	.03	.50	.11-	.96	.02	.62	.20	2.40	.02	2.40	1.98	.10	.02	7.50	7.08
				.52	.69			.56	.20			1.03	.32			1.43	.38			.28	.65		

Valores No Corregidos y Corregidos de Cefuroxima. Hemoglobina y Hematocrito del Paciente.

Peso y Hemoglobina de las muestras.

NC : Valores no corregidos ug/g de Cefuroxima/g de tejido.

C : Valores corregidos ug/g.

TABLA I

**CEFOPERAZONA**

CASO	HEMOG%			HEMATZ			SUERO			CAPSULA PROSTAT.			MUSCULO			SUBCUTANEO			ADENOMA			URET.PROST.					
										PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C	PESO	HEMOG%	NC	C		
1	15.90	51.90	60.00	.12	.15	23.00	20.27	.17	.31	6.30	.67	.21	.54	1.50	8.30-	.13	.15	30.00	27.27	.11	.47	23.00	14.45				
2	14.20	43.00	63.30	.27	.94	9.50	14.38-	.43	.62	14.50	1.25-	.65	.39	1.50	8.40-	.81	.15	6.30	2.48	.40	.07	7.30	5.52				
3	13.10	41.00	22.00	.21	.31	53.00	49.92	.39	.31	8.50	5.42	.54	.62	3.10	3.04-	.90	.07	14.50	13.80	.09	.31	30.00	26.92				
4	15.90	46.70	41.70	.10	.31	.13	4.20-	.79	.15	1.50	.59-	.54	.47	.90	5.66-	1.00	.07	2.70	1.72	.22	.31	11.00	6.66				
5	14.50	43.60	35.40	.34	.54	17.00	9.56	.26	.07	7.30	6.33	.61	.31	1.30	2.96-	1.12	.07	4.00	3.03	.21	.31	26.00	21.73				
6	15.50	42.60	81.60	.35	.15	5.50	.96	.46	.15	2.30	2.23-	.59	.15	2.00	2.53-	1.05	.94	.25	28.15-	.19	1.17	15.60	19.75-				
7	14.50	46.20	20.30	.49	.31	21.00	18.66	.40	.15	6.50	5.37	.70	.23	5.50	3.76	.41	1.56	3.20	8.54-	.14	.23	5.00	3.25				
8	16.90	49.00	61.40	1.00	1.49	2.80	24.80-	.28	.39	3.20	4.02-	.42	.15	1.60	1.17-	.80	.54	2.10	7.90-	.19	.78	10.00	4.45-				
9	17.60	50.00	44.60	.08	.47	36.00	30.04	.13	.39	5.00	.05	.24	.23	1.20	1.71-	.35	.15	3.80	1.89	.11	.23	24.00	21.09				
10	10.20	35.00	63.70	.64	.15	9.00	2.91	.08	.23	5.50	3.83-	3.20	.39	.87	14.96-	.56	.15	13.50	7.41	.44	.31	4.40	8.18-				
11	13.80	41.00	101.00	.28	.15	28.00	21.52	.61	.07	7.50	4.47	.88	.15	5.50	.97-	.61	.39	12.00	4.84-	.25	.23	42.00	32.06				
12	15.00	43.90	27.06	.78	.86	9.00	.29	2.09	.23	.97	1.45-	.58	.15	.90	.61-	.26	1.01	4.40	5.82-	.20	1.33	15.60	2.13				
				.38	.48			.50	.25			.76	.31			.66	.43			.21	.47						

Valores No Corregidos y Corregidos de Cefoperazona. Hemoglobina y Hematocrito del Paciente. Peso y Hemoglobina de las muestras.

NC : Valores no corregidos ug/g de Cefoperazona/g de tejido.

C : Valores corregidos ug/g.

Volumen de Distribución General

El Volumen de Distribución General de la Cefoxitina consta en la Tabla D, dividido así mismo y con las medias correspondientes los casos del 1 al 10 para 4 dosis y los casos 11 al 13 para 1 sola dosis. El método que se ha usado para el cálculo del Volumen de Distribución General ha sido el Exponencial según se indica en el apartado de Método.

El valor del Volumen de Distribución General para la Cefoxitina en casos de 4 dosis ha sido de 28.79 litros.

El Volumen de Distribución General de la Cefuroxima está expresado en la Tabla E dividido y con sus medios correspondientes para los casos de 4 dosis (casos 1 al 6) y para 1 sola dosis (casos del 7 al 10).

El método usado ha sido así mismo el Exponencial como se indica en el apartado de Método.

El valor del Volumen de Distribución General en casos de 4 dosis ha sido de 23.48 litros.

El Volumen de Distribución General de la Cefoperazona se expresa en la Tabla F y está dividido así mismo para casos de 4 dosis (1 al 8) y para casos de 1 sola dosis (9 al 12).

El método usado ha sido el Exponencial, según se expresa en el apartado de Método.

El valor promedio del Volumen de Distribución General para casos de 4 dosis con Cefoperazona ha sido de 17.74 litros.

Volumen de Distribución Relativo Histo específico

Cefoxitina

El Volumen de Distribución Relativo Histo específico no corregido y corregido de la Cefoxitina se expresa en las columnas 7 y 8 respectivamente de la Tabla D, dividido así mismo para casos de 4 dosis (1 al 10) y para casos de 1 sola dosis (casos 11 al 13).

Los valores han sido respectivamente (no corregidos y corregidos) en cápsula prostática - 1.19 y 1.06, en músculo 1.03 y 0.96, en subcutáneo sin concentración alguna, en adenoma 0.55 y 0.50 y en uretra prostática 3.28 y 3.13.

Cefuroxima

El Volumen de Distribución Relativo Histo específico no corregido y corregido de la Cefuroxima se expresa en las columnas 7 y 8 respectiva



mente de la Tabla E, dividido así mismo en casos de 4 dosis (del 1 al 6) y de 1 sola dosis (del 7 al 10).

Los valores obtenidos (no corregidos y corregidos) han sido en cápsula prostática 0.36 y 0.07, 0.05 y - 0.07 en músculo, 0.02 y - 0.19 en subcutáneo, 0.27 y 0.21 en adenoma y 2.03 y - 1.73 en uretra prostática.

#### Cefoperazona

El Volumen de Distribución Relativo Histo específico no corregido y corregido de la Cefoperazona consta en la Tabla F en sus columnas 7 y 8 respectivamente y dividido en casos de 4 dosis (1 al 8) y de una sola dosis (9 al 12).

Los valores obtenidos (no corregidos y corregidos) han sido respectivamente 0.42 y 0.24 - cápsula prostática, 0.07 y - 0.03, músculo, 0.02

y - 0.09 subcutáneo, 0.15 y 0,01 en adenoma y -  
0,39 y 0.14 respectivamente en uretra prostática.

TABLA D

**CEFOXITINA**

CASO	TIEMPO	SUERO	VDG	CAPSULA PROSTAT.			MUSCULO			SUBCUTANEO			ADENOMA			URET. PROST.							
				PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC	PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC	PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC	PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC				
1	25.00	5.80	129.01	1.08	.54	.00	.00	.21	1.96	.00	.00	2.32	.70	.00	.00	1.50	.15	.00	.00	.18	.31	.00	.00
2	25.00	30.00	24.94	.30	.31	1.56	1.45	.10	1.01	4.16	3.80	.50	.39	.00	.00	.30	.31	1.33	1.22	.28	.47	.38	.31
3	25.00	101.00	7.40	1.21	.31	.32	.18	2.20	1.72	.22	.58	4.52	.54	.00	.00	.59	.31	.26	.11	.10	.39	.46	.23
4	20.00	34.00	23.32	.01	.42	.77	.58	.04	1.21	.00	.00	.01	.64	.00	.00	.08	.27	1.52	1.40	.01	.39	13.23	13.05
5	30.00	19.80	35.66	.42	.54	3.78	3.54	.92	.15	.00	.00	2.62	.94	.00	.00	.68	.31	.00	.00	.20	.39	3.23	3.05
6	45.00	16.70	35.52	.50	.15	.00	.00	.18	.23	1.76	1.68	.65	.31	.00	.00	.93	.54	.00	.00	.27	.23	.00	.00
7	25.00	67.00	11.16	.26	.47	.98	.83	.36	.15	1.34	1.29	.51	.23	.00	.00	1.50	.07	.00	.00	.20	1.01	1.34	1.02
8	30.00	33.50	21.07	.10	.47	1.25	1.03	.34	.07	.00	.00	.38	.15	.00	.00	.33	.23	1.01	.90	.14	.31	1.38	1.24
9	44.00	4.70	127.71	1.15	.23	.00	.00	.19	.07	.00	.00	.28	.23	.00	.00	.61	.15	.00	.00	.14	.23	.00	.00
10	55.00	10.60	49.84	1.49	.07	.00	.00	.51	.15	.00	.00	.28	.15	.00	.00	.40	.23	.00	.00	.10	.15	2.78	2.73
	32.85	30.22	28.79	.44	.34	1.19	1.06	.35	.42	1.03	.96	.70	.40	.00	.00	.60	.28	.55	.50	.17	.42	3.28	3.13
11	60.00	5.60	89.03	.04	.31	.00	.00	.20	.23	6.78	6.70	.32	.07	5.26	5.24	.35	.70	10.17	9.93	.16	.78	7.14	6.87
12	30.00	13.40	52.69	.29	.47	1.71	1.53	.46	.15	.00	.00	.40	.07	.00	.00	.50	.15	.00	.00	.14	.70	1.71	1.44
13	35.00	9.90	67.30	.30	.47	12.12	11.91	.20	.31	9.59	9.46	.60	.15	.00	.00	.23	1.01	3.83	3.40	.54	.31	4.44	4.31
	32.50	11.65	59.99	.29	.47	6.91	6.72	.33	.23	4.79	4.73	.50	.11	.00	.00	.36	.58	1.91	1.70	.34	.50	3.08	2.87

..... 26.1 [VALOR PROMEDIO]

..... 5.66 [DESVIACION STANDAR]

(/3' +)

? SE HA FRESCINDIDO DE LOS CASOS NUMEROS 1 - 3 - 9 - 11

Volumen de Distribución General. Volumen de Distribución Relativo Histo específico No corregido y Corregido de Cefoxitina.

TABLA E

CEFUROXIMA

CASO	TIEMPO	SUERO	VDO	CAPSULA PROSTAT.			MUSCULO			SUBCUTANEO			ADENOMA			URET. PROST.							
				PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC	PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC	PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC	PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC				
1	30.00	13.00	40.73	.33	.31	.07	.02-	.14	.31	.45	.35	.33	.39	.04	.08-	.49	1.64	.13	.41-	.13	.15	.07	.02
2	45.00	10.50	42.38	1.66	.78	.08	.15-	1.81	.15	.00	.00	3.50	.07	.00	.00	3.46	.78	.14	.09-	.50	1.72	.32	.20-
3	30.00	6.16	85.96	.71	.31	.38	.26	1.35	.31	.01	.11-	1.75	.15	.00	.00	3.71	.31	.15	.02	.75	.15	.30	.24
4	30.00	14.00	37.82	.18	.78	3.78	3.56	.70	.07	.06	.04	1.10	.31	.01	.07-	.25	.07	.92	.80	.10	.94	12.85	12.59
5	21.00	19.40	30.30	.48	1.72	.92	.34	.33	.13	.05	.00	.64	.54	.03	.14-	.50	.15	.27	.22	.10	.15	1.03	.97
6	37.00	60.50	8.07	.36	.39	.20	.04-	.15	.31	.04	.15-	.43	.31	.01	.18-	.48	.39	.21	.04-	.47	1.25	.33	.49-
	32.60	23.48	31.86	.60	.79	1.01	.73	.62	.19	.12	.04	1.20	.32	.02	.09-	1.03	.60	.31	.09	.26	.84	2.92	2.57
7	27.00	10.15	54.02	.10	.47	.09	.25-	.24	.62	.08	.38-	.18	.86	.00	.64-	.34	.15	.07	.03-	.36	1.17	.33	.54-
8	60.00	13.60	27.49	.52	2.19	.19	.58-	.60	.07	.05	.03	1.22	.54	.00	.18-	2.60	.31	.07	.03-	.28	.31	.17	.06
9	50.00	17.30	24.27	.19	.03	1.15	1.14	.20	.01	.05	.05	.24	.04	.05	.04	.15	.04	.92	.91	.01	.65	7.51	7.31
10	60.00	62.10	6.02	.72	.01	.01	.01	.15	.03	.00	.00-	.96	.02	.00	.00	2.40	.02	.03	.03	.10	.02	.12	.11
	49.25	25.78	27.95	.38	.67	.36	.07	.29	.18	.05	.07-	.65	.36	.02	.19-	1.37	.13	.27	.21	.18	.53	2.03	1.73
.....		24.51	[VALOR PROMEDIO]																				
.....		6.62	[DESVIACION STANDAR]																				
		(2115)																					
SE HA FFESCINDIDO DEL CASO NUMERO 3																							

Volumen de Distribución General. Volumen de Distribución Relativo Histo específico No corregido y Corregido de Cefuroxima.

CEFOPERAZONA

CASO	TIEMPO	SUERO	VDG	CAPSULA PROSTAT.			MUSCULO			SUBCUTANEO			ADENOMA			URET.PROST.							
				PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC	PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC	PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC	PESO	HEMOG%	VDRH	VDRHC				
1	30.00	60.00	11.76	.12	.15	.38	.33	.17	.31	.10	.01	.21	.54	.02	.13-	.13	.15	.50	.45	.11	.47	.38	.24
2	30.00	63.30	11.15	.27	.94	.15	.22-	.43	.62	.22	.01-	.65	.39	.02	.13-	.81	.15	.09	.03	.40	.07	.11	.08
3	35.00	22.00	30.28	.21	.31	2.40	2.26	.39	.31	.38	.24	.54	.62	.14	.13-	.90	.07	.65	.62	.09	.31	1.36	1.22
4	30.00	41.70	16.93	.10	.31	.00	.10-	.79	.15	.03	.01-	.54	.47	.02	.13-	1.00	.07	.06	.04	.22	.31	.26	.15
5	35.00	35.40	18.82	.34	.54	.48	.27	.26	.07	.20	.17	.61	.31	.03	.08-	1.12	.07	.11	.08	.21	.31	.73	.61
6	30.00	81.60	8.65	.35	.15	.06	.01	.46	.15	.02	.02-	.59	.15	.02	.03-	1.05	.94	.00	.34-	.19	1.17	.19	.24-
7	36.00	20.30	32.44	.49	.31	1.03	.91	.40	.15	.32	.26	.70	.23	.27	.18	.41	1.56	.15	.42-	.14	.23	.24	.16
8	27.00	61.40	11.90	1.00	1.49	.04	.40-	.28	.39	.05	.06-	.42	.15	.02	.01-	.80	.54	.03	.12-	.19	.78	.16	.07-
	31.62	48.21	17.74	.36	.52	.57	.38	.39	.26	.17	.07	.53	.35	.07	.06-	.77	.44	.20	.04	.19	.45	.43	.27
9	60.00	44.60	8.86	.08	.47	.80	.67	.13	.39	.11	.00	.24	.23	.02	.03-	.35	.15	.08	.04	.11	.23	.53	.47
10	90.00	63.70	5.52	.64	.15	.14	.04	.08	.23	.08	.06-	3.20	.39	.01	.23-	.56	.15	.21	.11	.44	.31	.06	.12-
11	20.00	101.00	7.85	.28	.15	.27	.21	.61	.07	.07	.04	.88	.15	.05	.00-	.61	.39	.11	.04-	.25	.23	.41	.31
12	55.00	27.06	19.52	.78	.86	.33	.01	2.09	.23	.03	.05-	.58	.15	.03	.02-	.26	1.01	.16	.21-	.20	1.33	.57	.07
	75.00	45.12	11.30	.50	.49	.42	.24	.76	.28	.07	.03-	1.34	.25	.02	.09-	.39	.43	.15	.01-	.25	.62	.39	.14

..... 47.37 [VALOR PROMEDIO]

..... 5.76 [DESVIACION STANDAR]

(1975)

SE HA PRESCINDIDO DEL CASO NUMERO 11

Volumen de Distribución General. Volumen de Distribución Relativo Histo específico No corregido y Corregido de Cefoperazona.

Resultados Estadísticos

Los resultados estadísticos basados en -  
la fórmula:

$$\bar{X} = T_{\alpha} n-1 \cdot \frac{S}{\sqrt{n}}$$

a la que  $\bar{X}$  (la media es igual a  $T_{\alpha} n-1$  (Valor -  
de la T de Student) multiplicado por el cociente  
de S (desviación standard)  $n$  (raiz cuadrada del  
número de casos). Se expresan en las Tablas J pa-  
ra Suero, K para cápsula prostática, L para adeno-  
ma, M para uretra prostática, N para músculo y O  
para subcutáneo.

Solo existen diferencias significativas en  
sangre y subcutáneo y no existen en las demás --  
muestras.

TABLA J

SUERO

Cefoxitina	$\bar{X}$	$T_{\alpha, n-1}$	NC/S	D.S.
	27'07 ±	2'179	$\frac{27'01}{12}$	(10'15, 43'99)
Cefuroxima				
	22'671 ±	2'262	$\frac{19'63}{9}$	(7'87, 37'47)
Cefoperazona				
	51'83 ±	2'201	$\frac{23'55}{11}$	(36'2, 67'46)

$\bar{X}$  = Media

$T_{\alpha, n-1}$  = Valor T de Student

NC = Número de casos

S = Desviación Standard

Intervalos de confianza

TABLA K

CAPSULA PROSTATICA

Cefoxitina	$\bar{X}$	$T_{\alpha, n-1}$	NC/S	D.S.
	33'27 ±	2'179	$\frac{35'39}{12}$	(11, 55'53)
 Cefuroxima				
	10'239 ±	2'262	$\frac{15'83}{9}$	(0, 22.17)
 Cefoperazona				
	18'9 ±	2'201	$\frac{18'9}{11}$	(6'297, 31'5)

$\bar{X}$  = Media

T n-1= Valor T de Student

NC = Número de Casos

S = Desviación Standard

Intervalos de confianza



ADENOMA

TABLA I

Cefoxitina	$\bar{X}$	T <sub>n-1</sub>	NC/S	D.S.
	19'038 ±	2'179	$\frac{21'74}{12}$	(5'36, 32'71)
Cefuroxima				
	5'421 ±	$\frac{5'53}{9}$	2'262	(1'25, 9'59)
Cefoperazona				
	8'06 ±	2'201	$\frac{7'999}{11}$	(2'75, 13'37)

$\bar{X}$  = Media

T n-1 = Valor T de Student

NC = Número de Casos

S = Desviación Standard

Intervalos de confianza

URETRA PROSTATICA

TABLA M

Cefoxitina	$\bar{X}$	T <sub>n-1</sub>	NC/S	D.S.
	66'42	± 2'179	$\frac{113'51}{12}$	(0, 137'82)
Cefuroxima				
	36'957	± 2'262	$\frac{60'44}{9}$	(0, 82'53)
Cefoperazona				
	18'658	± 2'201	$\frac{11'12}{11}$	(6'28, 26'037)

$\bar{X}$  = Media

T n-1 = Valor T de Student

NC = Número de Casos

S = Desviación Standard

Intervalos de confianza

MUSCULO

TABLA N

Cefoxitina	$\bar{X}$	$T_{\alpha, n-1}$	NC/S	D.S.
	30'8	± 2'179	$\frac{42'29}{12}$	(4'19, 57'4)
Cefuroxima				
	1'39	± 2'262	$\frac{1'69}{3}$	(0'11, 2'66)
Cefoperazona				
	5'7475	± 2'201	$\frac{3'55}{11}$	(3'39, 8'1)

$\bar{X}$  = Media

T n-1 = Valor T de Student

NC = Número de casos

S = Desviación Standard

Intervalos de confianza

SUBCUTANEO

TABLA 0

Cefoxitina	$\bar{X}$	$T_{\alpha, n-1}$	NC/S	D.S.
	2'27	$\pm$ 2'179	$\frac{7'86}{12}$	(0, 7'214)
Cefuroxima				
	0'4261	$\pm$ 3693	$\frac{2'262}{9}$	(0'1476, 0'704)
Cefoperazona				
	2'155	$\pm$ 2'201	$\frac{1'6}{11}$	(1'09, 3'217)

$\bar{X}$  = Media

T n-1 = Valor T de Student

NC = Número de Casos

S = Desviación Standard

Intervalos de confianza

E. DISCUSION

a) DE LOS PACIENTES

No hemos hecho selección alguna de los enfermos que hemos estudiado. Todos han sido admitidos en el Hospital Universitario (Sevilla), con el diagnóstico de adenoma de próstata tributario de cirugía abierta. Despreciamos los ingresos para cirugía transuretral por considerar que la obtención de muestras de cápsula prostática por esta vía, si bien no es imposible es al menos bastante arriesgada pues la perforación capsular es un accidente grave en dicha cirugía. Así mismo necesitaríamos una incisión para la obtención de las muestra de subcutáneo y músculo, lo que no consideramos ético.

De los pacientes estudiados 10 eran portadores de cateter permanente y a todos se les practicó el estudio preoperatorio cardiopulmonar y analítico que incluye hematología, bioquímica, y orina completa.

Salvo alguna medicación que por motivos extraurológicos tomaran preoperatoriamente, no se les administró más que los antibióticos y dosis que señalamos en el apartado de Material.

Una vez intervenidos la medicación a la que se les sometió fue Sueroterapia continua durante 24-48 horas, espasmolíticos y Acetil-coenzima-A.

En 4 Pacientes (un 11'1%) hemos tenido - complicaciones como 1 epididimitis (no practicamos vasectomía ni previa ni intraoperatoria) y 3 casos de infección de la herida operatoria demostrada microbiológicamente (2 Pseudomonas y - un Proteus) que fueron tratadas según aconsejó el resultado del Antibiograma correspondiente.

Despreciamos los seromas banales que aparecieron en el subcutáneo por su escasa inciden

cia en la evolución del enfermo.

Ninguno de los enfermos notó dolor tras la inyección intramuscular en la Sala y a todos se les practicó previamente prueba de sensibilidad.

A excepción de un Rash que apareció en - un caso de Cefuroxima intravenosa preoperatoria en quirófano y que cedió con antihistamínicos - intravenosos rápidamente, no tuvimos ningún --- efecto indeseable.

La estancia media de un enfermo adenomec- tomizado en nuestro Servicio oscila entre 9 y - 11 días.

La administración previa de los antibióticos que nos ocupan no supuso ni acortamiento - ni alargamiento del tiempo de estancia postope ratoria en Sala.



No seguimos administrando los mismos antibióticos postoperatoriamente pues nuestro propósito fue exclusivamente valorar la penetración de los mismos en las sucesivas muestras y a --- la vez servían de tratamiento profiláctico.

b) DE LOS ANTIBIOTICOS

Hemos usado 3 antibióticos Beta-Lactámicos aparecidos últimamente en el Mercado cuyo mecanismo de acción (inhibición en la biosíntesis de dipeptidoglican, elemento fundamental en la pared bacteriana) supone un avance fundamental en la terapéutica antimicrobiana, y además por su mayor resistencia a las betalactamasas bacterianas.

Las beta-lactamasas son enzimas bacterianas cuyo mecanismo de acción es la hidrólisis amídica a nivel del anillo beta-lactámico; están inducidas por un plásmido ó gen cromosómico ante la presencia de sustratos beta-lactámicos (antibióticos), especialmente ante bajas concentraciones de éstos.

Las beta-lactamasas de gérmenes gram positivos son secretadas extracelularmente y destruyen el antibiótico antes de que entre en contac-

to con la pared celular. Las producidas por gérmenes gram negativos están en el espacio periplásmico e interfieren el paso del antibiótico del exterior al interior de la bacteria.

En determinados casos, aunque los antibióticos no sean inactivados por estas enzimas, no son activos ante gérmenes gram negativos; el mecanismo intrínseco, se explica por la incapacidad de la barrera celular en permitir el paso del antibiótico en concentración suficiente para inhibir la síntesis de peptidoglican.

Precisamente la resistencia a las betalactamasas es la que hace dividir las cefalosporinas en tres generaciones y estas que nos ocupan son de la tercera (Cefoxitina, Cefuroxima y Cefoperazona).

La Cefuroxima tiene un espectro similar a Cefamandol (2ª generación) aunque es menos efec-

tiva ante la especie *Enterobacter* y *Proteus* Indol positivos; sin embargo es más efectiva ante la *Neisseriae gonorrhoeae* (prostatitis gonococicas).

La Cefoxitina es más potente que el Cefamandol ante la especie *Enterobacter*, hecho discutible según algunos autores, pero al parecer en lo que todos están de acuerdo es que es más efectiva ante Anaerobios e infecciones mixtas Aerobios-Anaerobios (postoperatorios de cirugía pelviana). (Perea, Aznar, Borobio y García Iglesias) (97).

En cuanto a la Cefoperazona por ser antibiótico de reciente introducción hay escasa literatura al respecto y nos ha parecido importante su estudio farmacocinético en adenomas de próstata.

Nada hay descrito en la literatura por --  
nosotros revisada del uso preoperatorio de Cefa-  
losporinas en cirugía abierta o endoscópica de -  
próstata. Nuestro propósito ha sido estudiar la  
farmacodinamia de las drogas y únicamente las he  
mos administrado según indicamos en el apartado  
de Material.

A excepción de un Rash que apareció en un  
enfermo de Cefuróxima (2'8%) con dosis única, no  
hemos tenido problema de intolerancia a las dro-  
gas.

Los tres antibióticos han demostrado te--  
ner unos excelentes resultados clínicos, ya que  
en ninguno de los enfermos tratados con estas do  
sis antibióticas hemos conocido ningún tipo de -  
reacción adversa; solo hubo 4 infecciones en el  
postoperatorio, 2 por Pseudomonas, 1 por Proteus  
(de herida operatoria) y 1 epididimitis inespecí  
fica, mientras que en el resto de los pacientes  
intervenidos en nuestra Sección y a los que --

no se les administró preoperatoriamente antibiótico alguno, surgieron infecciones en un 15% limitadas a la pared y al epididimo.

Las dosis administradas de cada uno de ellos fueron las recomendadas, porque nuestro fin era conocer la farmacocinética de los mismos y si tenían ó no poder profiláctico en cuanto a la aparición de posibles infecciones.

El hecho de hacerlo con relación al tejido prostático, es porque hasta la fecha no hay ningún trabajo publicado, de los revisados, que demuestre la farmacocinética de estos antibióticos en dicho tejido. Sólo se han publicado las concentraciones en secreciones prostáticas o en tejidos de ratas o conejos y en todo caso de otros antibióticos betalactámicos.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS ESTADISTICOS

Hemos determinado las concentraciones de los antibióticos: Cefoxitina, Cefuroxima y Cefoperazona, a través de sus volúmenes de distribución general (no corregidos) en suero, músculo, subcutáneo, adenoma prostático, uretra y cápsula.

Se realiza mediante el test de Kruskall-Wallis la comparación de los volúmenes definidos dando únicamente diferencias significativas en suero y en subcutáneo y no dando diferencias significativas en músculo, cápsula prostática y adenoma.

Para poder determinar sus diferencias en suero y subcutáneo, se utiliza el test de comparación múltiple de Mann-Whitney; En suero no existe diferencia significativa entre la Cefuroxima y la Cefoxitina y sí existe entre la Cefo-

perazona y la Cefoxitina con una probabilidad  $p < 0,01$ .

Para Subcutáneo se utiliza la misma técnica y demuestra que existe diferencia significativa entre la Cefoperazona y la Cefuroxima -- con una probabilidad  $p < 0,002$ ; entre la Cefoxitina y la Cefuroxima con un  $p < 0,01$  y entre la Cefoxitina y la Cefoperazona con un  $p < 0,02$ .

Posteriormente realizamos el cálculo de los intervalos de confianza; el intervalo de -- confianza indica entre qué límites se puede encontrar el valor promedio. Los valores están expresados en las tablas que incluimos en el capítulo de Resultados.

En aquellos intervalos que existe un cero en algunos de los extremos es debido a que -- el valor dado puede ser negativo y entendemos -- que no puede existir un valor cuantitativo para



un volumen con negativo y entonces el intervalo de confianza varía desde 0 hasta un valor determinado.

### METODO EXPONENCIAL

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

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

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

Siendo  $dC/dt$  la disminución de la concentración del medicamento en el plasma por unidad de tiempo, es decir la velocidad de eliminación;  $k$  es la constante de eliminación del medicamento y  $C$  la concentración de medicamento en el plasma medida en un instante  $t$ . El signo de la ecuación es negativo porque se trata de un proceso de desaparición que presupone la "pérdida" de medicamento en el compartimento plasmático.

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

La ecuación anterior, define la concentración de medicamento que existe en el plasma

en un momento dado  $t$ , es decir:

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

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

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

que no es otra que la ecuación de la curva re--presentativa del proceso de eliminación desde el punto  $C$  hasta el fin. Se trata de términos --gráficos cinéticos de una curva exponencial.

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

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

DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DEL VOLU-  
MEN DE DISTRIBUCION GENERAL - CEFOXITINA

Tal como se indica en las tablas (D,E y F) hemos usado exclusivamente para obtener el cálculo del volumen de distribución general el método exponencial. No hemos usado el método de extrapolación ni el de regresión lineal por considerarlo inadecuado para nuestros propósitos.

Sooneville y Colab. (134), publican un volumen de distribución general tras la administración por vía intravenosa de 1 gr. de la droga de  $6'8 \pm 0'4$  litros.

Schrogie y Colab. (124), Brunfitt y Col. (17), Goodwin y Colab. (51), tras la misma dosis y vía que es de  $10'8 - 6'3$  litros y para Fillastre y Colab. (35) que es de  $7'7$  litros. Nosotros sin embargo hemos obtenido unos valores

9

que oscilan entre 4'95 en el caso nº 3 hasta --  
106'40 en el caso nº 9 empleando 4 dosis y de --  
37 , 50 , y 89 litros usando una sola dosis, lo  
que nos da una media de 40.83. No obstante, lla  
ma la atención como ninguno de los autores revi  
sados explica la forma de conseguirlo y de es--  
tos últimos sorprende como pueden dar un valor  
de distribución tan bajo obteniendo niveles sé-  
ricos bastante aproximados a los nuestros.

**Schrogie** y Colab. (125) reconocen una ten  
dencia a la unión de las proteínas séricas del  
73% y **Sooneville** y Colab. (135) del 68%, por lo  
que nos extraña que obtengan valores séricos --  
tan bajos cuando lo normal es que quedara en --  
gran parte retenido y aún así no comprendemos -  
como esos valores séricos se pueden obtener unos  
volúmenes de distribución tan pequeños y a la --  
vez tan sumamente distantes de los obtenidos por  
nosotros.

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

Sin embargo es necesario destacar que al tener una gran afinidad de unión a las proteínas séricas es normal que su distribución no sea muy elevada, lo que contrasta en el volumen de distribución obtenido por nosotros, explicable exclusivamente por el fenómeno de la eliminación rápida del mismo.



DISCUSION DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCION GENERAL -  
OBTENIDO CON CEFUROXIMA

El cálculo obtenido con este antibiótico por el método exponencial han sido de 29.79 litros. Las oscilaciones en este antibiótico han sido bastante escasas en relación con la Cefoxitina; y los valores encontrados por nosotros -- son bastante semejantes aunque indudablemente -- superiores a los encontrados por otros autores.

Foord (38) obtiene un volumen de distribución general que oscila entre 9'3 y 12'8 litros. Daikos y Colab. (25) obtiene 15'4 litros ambos tras la administración de 700 mg. por vía intravenosa. O'Callaghan(94 ) publica un volumen de distribución general que oscila de 14'5 á 16'1 litros tras la administración intravenosa de 50 mg. y 18'8 á 20 litros tras la administración de 1 gr. Ninguno de ellos explica cual es el método con el que consiguen dichas cifras.

Simon y Malenczyck (131) exponen un volumen de distribución general de 8 litros trabajando por un método que nosotros no hemos usado (extrapolación). Brogard y Colab. ( 16) obtiene un valor de 15'1 litros por el método nuestro (exponencial).

Conviene recalcar que tanto Brogard y -- Colab. ( 16), Gómez Luz y Colab. (49 ) demuestran no haber acumulación tras las dosis repetidas, por lo que solo se toma una dosis para ocupar el numerador del quebrado al aplicar el método exponencial obteniendo unos resultados finales de 18'05 los cuales se aproximan bastante a los nuestros (23'79).

Fijándonos igualmente en los valores obtenidos por el método exponencial vemos que la Cefuroxima tiene un volumen de distribución general más bajo que la Cefoxitina, lo cual indica que aquella hace su distribución por igual -

en el agua plasmática intersticial e intracelular.

Conviene recordar que para fines de distribución se considera solamente el agua accesible pues los medicamentos no suelen penetrar en los compartimentos del agua transcelular o inaccesible.

DISCUSION DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCION GENERAL -  
OBTENIDO CON CEFOPERAZONA

Viendo la tabla F, los resultados obtenidos con este antibiótico referido a un volumen de distribución general nos da una media de 12'20 litros usando como hemos dicho anteriormente el método exponencial.

Kihachiro Shimizu y Colab. (129) obtiene un volumen de distribución general de 6.5 si -- bien no explica el método usado para llegar a esa cifra.

Willian A. Craig (156) usando los mismos métodos que nosotros y tras la inyección de 1 gr. intravenoso de la sustancia obtiene un volumen de distribución general de 11.00 litros bastante semejante al nuestro (12'20 litros).

No hemos encontrado ningún otro trabajo

que nos hable del volumen de distribución de es  
te antibiótico por ser de reciente aparición y  
aún no comercializado en España.

Al tener en cuenta el valor obtenido por  
el método exponencial llegamos a la conclusión  
de que la Cefuroxima y la Cefoperazona demues--  
tran tener una buena distribución en el líquido  
extracelular, introduciéndose en menor **cantidad**  
en el líquido intracelular.

Discusión de los valores séricos obtenidos

CEFOXITINA

Hemos obtenido valores muy dispares en -- los distintos pacientes. Sin embargo una vez eli-- minados los valores extremos (casos 1, 3, 9 y 11) por no considerarlos representativos desde el -- punto de vista estadístico, la media de los pa-- cientes a los que se administró 4 dosis ha sido de 30.22 ug/ml y la media de los que se les admi-- nistró una sola dosis ha sido de 11,65 ug/ml. Lo que nos lleva a la conclusión de que hay un cier-- to efecto de acumulación. Estos valores contras-- tan enormemente con los obtenidos por SCHROGIE y cols. (125) en los cuales obtienen unos valores de 10 ug/ml lo que nos parecen extraordinariamen-- te bajos. Igualmente KOSMIDIS y cols. (65) encuen-- tran 22 ug/ml a la primera hora con la misma do-- sis y vía teniendo una tendencia a la unión con las proteínas plasmáticas del 60% lo que está --

más de acuerdo con nuestros resultados. Así mismo FILLASTRE y cols. (35) tras la administración de 1 gr. de Cefoxitina por vía intravenosa obtiene 50 ug/ml a la hora, cifras que nos parecen excesivamente altas pues aunque nosotros hemos obtenido en algún caso valor superior a 100 (caso nº 13) en la media final no hemos querido tenerlo en cuenta por creer que no son representativos.

El valor promedio de los valores obtenidos ha sido de 26.1 ug/ml con una desviación standard de  $\pm$  5.66 cifras que nos parecen bastante aceptables y que en general no difieren de todos los autores consultados. (L)

#### CEFUROXIMA

Administrando 750 mg. cada 6 horas de Cefuroxima por vía intramuscular la última de las cuales se inyecta en el momento de iniciarse la operación, los niveles séricos que hemos obtenido han sido de 23,48 ug/ml; usando una sola dosis hemos obtenido un valor medio de 25,78 ug/ml lo cual nos da un valor promedio de 24,51 y

una desviación standard de  $\pm$  6.62.

Estos resultados son más altos discretamente que los obtenidos por Ayarra en su Tesis Doctoral. (5-bis).

DAIKOS y cols. (25) obtienen tras administrar 1 gr. de Cefuroxima por vía intravenosa una concentración de 41.7 ug/ml los cuales nos parecen excesivamente altos, si bien el autor usó más antibiótico que nosotros (0,25 gr. más) y no explica el método con el que obtuvo estos resultados.

NACAGAWA y cols. (86) obtienen tras inyectar 750 mg por vía intravenosa, 20,2 ug/ml a la hora, cifras bastante semejantes a las obtenidas por nosotros, pues su desviación standard es así mismo bastante similar a la nuestra. Con este antibiótico hemos llegado a la conclusión que no hay poder de acumulación puesto que



los valores promedios entre los pacientes a los que se les administró 4 dosis y los pacientes a los que se les administró 1 sola dosis son de - 31.86 ug/ml para el primer grupo y 27,95 ug/ml para el segundo grupo, diferencia inapreciable. O'CALLAGHAN (93) con la misma dosis y vía que - hemos empleado nosotros obtiene 23 ug/ml a la - hora, cifra que coincide prácticamente con las nuestras; sin embargo en otra publicación poste<sub>r</sub>ior de la misma autora obtiene una cifra de -- 35 ug/ml cifra similar a la media nuestra. Tanto para la autora como para SIMON y MALERCZYCK (131) la unión a las proteínas plasmáticas de la Cefuro<sub>x</sub>ima es del 35% refiriendo estos últimos que con la misma dosis y vía obtiene unos niveles de --- 17,02 ± 0,92 ug/ml a la hora de la inyección. - GOMEZ-LUS y cols. (49) encuentran una unión a -- las proteínas plasmáticas del 33%.

Por tanto según hemos visto, es normal - que nos den valores séricos bastante semejantes

a los obtenidos con la Cefoxitina; lo que no es tan lógico es que habiendo una diferencia de -- unión a las proteínas plasmáticas tan diferente entre uno y otro antibiótico las cifras finales obtenidas sean prácticamente iguales.

RENLUND y cols (108) administrando a pacientes cuyo peso al nacer era de menos de 1 Kg. hasta 4 Kg. una dosis de Cefuroxima de 10 mg/Kg. obtiene unas concentraciones medias entre media y 1 hora de 20.7 ug/ml con una desviación standard de 7,3. Estas concentraciones son prácticamente similares a los nuestros. (M)

#### CEFOPERAZONA

Hemos obtenido unos valores bastante uniformes y nuestra media ha sido de 48,21 ug/ml - con una dosis repetida cada 6 horas y de 45.12 ug/ml con una sola dosis preoperatoria. Hemos - de tener en cuenta que en los casos de 4 dosis

las muestras se tomaron a una media de 31,62 minutos de la última inyección y en las de 1 dosis las muestras se obtuvieron a una media de 75 minutos de la inyección única. Como consecuencia de este hecho vemos que a la media hora la concentración de Cefoperazona es mayor que a los 75 minutos, cosa totalmente lógica y explicable pues el proceso de eliminación en el segundo de los casos ya se ha instaurado y a su vez está más avanzado que a la media hora.

SHIMIZU y cols. (129) utilizando nuestra misma sistemática y en casos de una sola dosis intramuscular, obtienen unos valores a la media hora de la inyección de 1 gr. de 65.6 ug/ml cifras que nos parecen extraordinariamente elevadas máxime cuando el método usado por el autor (*Sarcina lutea* A.T.C.C. 9341) es el mismo usado por nosotros. El mismo autor obtiene un valor de 73.9 ug/ml a la hora de la inyección siendo este su pico más alto pues a las dos horas en -

las muestras obtenidas hay una disminución dentro de la concentración del antibiótico pasando a 59.4 ug/ml. Sin embargo los resultados son -- bastante más discordantes para nosotros en el momento en que la vía de administración es como la nuestra intramuscular en los 8 primeros casos, --pués se obtiene unos valores a la media hora de la inyección de 107 ug/ml y a la hora sus valores son de 78,7 ug/ml. Nosotros tan solamente -- hemos obtenido un valor superior en un caso que ulteriormente eliminamos para obtener el valor promedio puesto que al considerarlo excesivo no lo hemos considerado representativo de la muestra. Nuestro promedio ha sido de 48.21 ug/ml en los casos en los que se les administró 4 dosis y de 45.2 ug/ml en los casos en que se les administró una sola dosis, siendo así mismo la desviación standard de 5.76.

Lógicamente el volumen de distribución -- general aparente según el autor antes citado es

6.5 † 0,6 litros lo que contrasta con el nuestro que ha sido de 17.74 para los casos de 4 dosis y 11.30 para los casos de una sola dosis, - este fenómeno es totalmente explicable puesto - que las concentraciones séricas obtenidas por - el autor son bastante superiores a las obteni-- das por nosotros.

WILLIAN CRAIG (156) obtiene una concen- tración de 100 ug/ml tras la inyección intrave- nosa de 1 gr. de Cefoperazona a la hora. Estos valores en comparación con los nuestros nos pa- recen así mismo excesivamente altos y no nos ex plicamos como el autor encuentra un volumen de distribución general de 11.0 que es bastante si milar al nuestro en los casos de una sola dosis (11.30 litros) pues en su trabajo no explica el método de cálculo del volumen de distribución - general y nosotros creemos que el exponencial - es el método más comúnmente aceptado en la lite- ratura.

VALORES CORREGIDOS

Como hemos visto al exponer en la Discusión los trabajos revisados sobre los niveles de antibiótico obtenido en tejido prostático, ningún autor menciona el método que usa, si lo usa, para eliminar el contenido de hemoglobina de la muestra y por ende el contenido de antibiótico del suero que corresponde a esa hemoglobina.

De ellos coincidimos en parte con el método expuesto por LOWRY (72) (al que le incluimos alguna modificación ya que es un método enormemente complicado) para evaluar y deducir la hemoglobina que contiene el tejido, obteniendo así valores mas reales, a los que llamamos valores corregidos.

Ayarra, ( 5 - bis ), tiene en cuenta la hemoglobina del paciente , la hemoglobina que contiene cada muestra de tejido, ---

y la concentración del antibiótico en el suero, hace una simple regla de tres y los resultados - los restamos de la concentración antibiótica obtenida del sobrenadante del tejido (valor no corregido), dándole el valor corregido de la concentración antibiótica tisular una vez deducida la parte de antibiótico que corresponde al suero que contiene el homogeneizado.

Nosotros empleamos para la determinación de la concentración de hemoglobina en la muestra el método empleado por Roncoroni (117) quién determina el contenido de hemoglobina por la fórmula:

$$\text{ugr/g} = \frac{\text{Hb en suero}}{\text{Hb en tejido}} \times K \times S \cdot \frac{100 - \text{Ht}^{\circ}}{100}$$

en la que dividiendo la concentración de hemoglobina en el suero por la concentración de hemoglobina en el tejido, multiplicado por K que es una

constante de dilución y que en nuestro caso es -  
igual a 10, multiplicando por la concentración -  
del antibiótico ensuero y a su vez multiplicando  
por el cociente de dividir 100 menos el hematocri-  
to partido por 100, nos da unos valores que res-  
tados de los valores no corregidos nos dan unas  
cifras que corresponden al valor real del antibió-  
tico que debería haber en las distintas muestras  
que obtuvimos en todos y cada uno de los pacien-  
tes.

No obstante tras la obtención del valor -  
del antibiótico que corresponde a la hemoglobina  
por este método y tratar de restarlo del valor -  
no corregido nos dá un valor negativo en algunos  
casos. Este resultado final tiene difícil explica-  
ción en esos casos y a nosotros se nos ocurre co-  
mo teoría hipotética el hecho de que en esos pa-  
cientes por su peculiar idiosincrasia el medica--  
mento se distribuye en el compartimento extrace-  
lular fundamentalmente tal como ocurre en algunos



pacientes a los que se le ha practicado el reemplazo de una válvula cardíaca que ulteriormente se infectan. El corazón es quizás uno de los órganos mejor irrigados del organismo y el hecho de que los antibióticos no lleguen a estas zonas del mismo (válvulas cardíacas) tiene a nuestro juicio esta única explicación.

El concepto de valor corregido supone un avance notable en Farmacocinética; es la máxima expresión de la exactitud de penetración en el tejido de un determinado fármaco y del que podemos sacar conclusiones interesantes a la hora de valorar su acción.

No nos explicamos como ninguno de los --- autores consultados hace alusión a estos valores excepto Ayarra (5-bis) en pulmón y Roncoroni --- (117) en hueso.

Pensamos que en un futuro es un valor del que difícilmente se puede prescindir en investigación clínica.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS DE LA CONCENTRACION

"IN SITU"

Si entre los trabajos realizados son escasos aquellos que tratan de las propiedades farmacocinéticas de los antibióticos en relación con los tejidos en general, es realmente difícil encontrar alguno que las estudie específicamente - en el tejido prostático; no se pueden considerar como tales los que se refieren al estudio de las secreciones prostáticas obtenidas por masaje.

Valores no corregidos

Como ya se ha explicado, hemos llamado así al antibiótico obtenido del sobrenadante de los tejidos sin deducir el antibiótico correspondiente a la hemoglobina que contienen dichos tejidos.

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

Por lo tanto pensamos que las cifras que se exponen en la mayoría de las publicaciones - revisadas se corresponden con los valores que - nosotros llamamos "no corregidos".

NIELSEN y RASMUSSEN (88), filtran el homogeneizado de enfermos tratados con trimeto---prin y sulfametoazol, admitiendo niveles más - altos en los tejidos que en el plasma, en el -- primero de ellos.

No estamos de acuerdo con la forma de -- preparar el sobrenadante pues por dicho filtro puede pasar así mismo sangre del tejido.

Por otra parte BLANCHARD y colaboradores (11) y FABRE y colaboradores (33) estudian el comportamiento de la Cefalotina y Cefalexina -- respectivamente secando el tejido con gasa esteril repetidas veces el primer autor y despreciando el valor de la hemoglobina tisular el segundo, técnica que nosotros no podemos admitir.

#### Cápsula prostática

M. Rodriguez Creixems y colaboradores -- (112) obtienen valores de Cefotaxima en pacientes prostatectomizados en cápsula prostática -- con una media de 16'80 ug/ml. Nosotros hemos obtenido de Cefoxitina en cápsula prostática valores muy diversos. Tanto en pacientes a los que se les administró una dosis única como a los -- que se les administraron 4 dosis en total, ha -- habido en algunos de ellos donde no hemos obtenido concentración alguna y en otros en los que hemos llegado a tener 120 ug/g, si bien los medios han oscilado entre los márgenes 23 para el

caso nº 12 de la Cefoxitina y 75 para el caso nº 5. La media nuestra de concentración ha sido de 33'08 ug/g en cápsula prostática de Cefoxitina. En Cefuroxima hemos obtenido valores menos irregulares que con la Cefoxitina si bien han variado desde 0'93 el caso nº 2 á 53 el caso nº 4 ambos de 4 dosis y 0'98 á 20 entre los casos 8 y 9 con una sola dosis. La concentración media nuestra ha sido de 11'23 ug/g. En Cefoperazona los valores que hemos obtenido han variado así mismo desde 0'13 el caso nº 4 hasta 53 el caso nº 3, si bien los valores medios han oscilado entre 20 y 36 al final la concentración media obtenida ha sido de 18'2 ug/ml.

#### Uretra prostática

Los valores obtenidos por el autor M. Rodríguez Creixems (112) tienen una media de 13'89 ug/ml; nosotros hemos obtenido sin embargo valores con la Cefoxitina muy dispares desde el ca-

so nº 9 en que no hemos obtenido absolutamente nada hasta el caso nº 4 que hemos obtenido 450 ug/ml, pero sin embargo los valores han estado, en general, en los casos que aportamos bastante equiparados oscilando normalmente entre 25 y 70, no obstante la media final nuestra es de 65'6 - ug/g; dudamos mucho de la veracidad de esta última media ya que lógicamente se eleva extraordinariamente al haber encontrado 450 ug/g. La media final corregida queda en 40'5, cifra francamente buena. En Cefuroxima los valores han sido más homogéneos que en la Cefoxitina y si bien no ha habido ningún caso donde la concentración haya sido cero hemos obtenido desde 1'90 en el caso nº 3 hasta 180 en el caso nº 4. Nuestra media ha sido pues de 36'7.

En cuanto a la Cefoperazona los valores que hemos obtenido han sido los más bajos aunque asimismo han sido bastante más homogéneos -

habiendo oscilado entre 4 del caso nº 10 hasta 30 en el caso nº 3. Nuestra media ha sido 17'8 ug/g que está más de acuerdo con la expuesta -- por Rodriguez Creixems (112).

### Músculo

La media del autor (M. Rodriguez Creixems) (112) ha sido 14'62 ug/g y nosotros hemos obtenido valores bastante elevados con la Cefoxitina - (30'8 ug/g) si bien ha habido casos dispares en los que no se ha obtenido ninguna concentración y otros, su índice más alto, (como el caso nº 2) 114'19. No le damos mucho valor a este resultado nuestro, dados los amplios márgenes entre los -- que oscilan. En cuanto a la Cefuroxima los valores que hemos obtenido han sido bastante bajos; el más alto corresponde al caso nº 1 y es 5'90 - habiendo obtenido siempre pequeña cantidad y solamente en el caso nº 2 no hemos obtenido concen--



tración alguna; la media nuestra es de 1'39. La Cefoperazona tiene una deficiente penetración en el músculo en comparación con los otros dos si bien mejora a la Cefuroxima, es bastante inferior que la Cefoxitina; nuestra media ha sido de 5'75 ug/g y los valores han oscilado entre 0'87 el caso nº 12 y 14'50 el caso nº 2, si bien los valores medios han oscilado entre 5 y 7.

#### Subcutáneo

En los tejidos subcutáneos, Rodriguez Creixems (112) dá una media de 9.01 ug/g para la Cefotaxima y nosotros hemos obtenido valores muy dispares; en el caso de la Cefoxitina prácticamente no ha habido penetración en ninguno de los casos excepto el caso nº 11 donde ha aparecido 29.50 ug/g ; este valor lo desestimamos totalmente y llegamos a la conclusión de que en el subcutáneo la Cefoxitina no alcanza prácticamente concentración alguna.

En el caso de la Cefuroxima la concentración ha sido, así mismo, muy pobre no habiéndose llegado en ninguno de los casos a la unidad; --- nuestra media ha sido de 0'42 y en todos los casos la escasa cantidad de antibiótico que ha llegado al tejido no ha tenido unos límites oscilatorios muy marcados. En la Cefoperazona ha sido la que mayores concentraciones hemos obtenido de nuestros tres antibióticos con una media de 2'15 ug/g.

Adenoma prostático

K. Schalkhäuser y D. Adam (123) tras la inyección intravenosa de 2 gr. de Cefotaxima encuentran una concentración en tejido prostático a los 30 minutos de 8'8 ug/g y a los 60 minutos 15'3 ug/g. Nosotros sin embargo hemos obtenido valores un tanto dispares con los tres antibióticos. En el caso de la Cefoxitina o bien se -- han encontrado valores francamente altos o no -- se ha encontrado absolutamente nada; nuestra me dia sin embargo es de 19'03 ug/g. Con la Cefuroxima los valores han sido sin embargo más homogéneos y la media ha sido de 5'42 y con la Cefoperazona los valores han sido así mismo bastante -- homogéneos y nuestra media es de 11'5. Hemos de tener en cuenta que el autor inyecta 2 gr. de -- una sola vez preoperatoria y nosotros solamente inyectamos 1 gr. intravenoso preoperatorio y si tenemos en cuenta que ninguno de los tres antibióticos que estudiamos tiene poder de acumulación nuestros hallazgos son bastante superiores a los suyos. (Gráfica VIII).

Adenoma prostático

Torben B. Kjær (145) administrando a dos grupos de pacientes 1 gr. por vía oral de Cefadroxil y Cefalexina dos horas antes del inicio de la anestesia y usando para las determinaciones en la concentración de los tejidos obtenidos Sarcina lutea ATCC 9843 y Staphylococcus aureus ATCC 6538 obtiene una concentración en adenoma prostático de 13.2 ug/ml de Cefadroxil oscilando entre 5.67 y 15'35 ug/ml cifras inferiores a las obtenidas por nosotros en Cefoxitina pues él en todas las muestras que encontró valores positivos y nosotros sin embargo de los 13 casos estudiados en 6 no encontramos absolutamente nada detectable por el método microbiológico que fué en el mismo caso Sarcina lutea. La media obtenida por nosotros fué de 5.42 ug/g en el caso de la Cefuroxima, valores inferiores a los del autor y de 11'05 en el caso de la Cefoperazona, valor bastante similar; tanto en uno como en otro antibiótico nosotros obtuvimos concentración en todos los casos

si bien los valores oscilaron grandemente entre 0'76 ug/g a 16 ug/g para la Cefuroxima y 0'25 a 30 ug/g para la Cefoperazona.

En el caso de la Cefalexina (145) el --- autor obtiene una media de 9'03 ug/ml oscilando entre 3'43 a 9'45 ug/ml lo que supone una dife-- rencia que prácticamente es la mitad en relación de este antibiótico con el Cefadroxil y que es - muy próximo al nuestro obtenido con la Cefopera- zona superior al de la Cefuroxima y notablemente inferior al de la Cefoxitina cuyos valores antes hemos mencionado. Hemos de tener en cuenta que - el autor obtiene las muestras aproximadamente en tre 1 hora y 2 horas después de la administra--- ción oral de los antibióticos y la media horaria de obtención de muestras por nosotros ha sido -- aproximadamente 50 minutos. (Gráfica IX).

Adenoma prostático

Plomp (102) tras la administración en 11 pacientes de 1 gramo intravenoso de Tiamfenicol una hora antes de la adenomectomía prostática - obtiene concentraciones del antibiótico con un método personal de cromatografía de gases y con muestras obtenidas a una media de 48 minutos -- después de la administración de la droga unas - concentraciones en adenoma que oscilan entre -- 8'5 y 51'2 ug/g, lo que supone una media de --- 32.04 ug/g. Esta media a nuestro juicio es altí sima y rebasa con mucho a todas las medias que hemos obtenido nosotros; esta enorme diferencia así mismo nos hace dudar de la fiabilidad del - método empleado por el autor pués de todos los trabajos revisados por nosotros si bien ha habi do casos en los que las concentraciones en de-- terminados enfermos se elevan más, las medias de Beta-lactámicos usados no han rebasado los 20, 6 y 12 respectivamente. (Gráfica X).

Adenoma prostático

Plomp (102) basándose en una derivación - de la fórmula de Herderson-Hasselbach sobre la - presumible difusión de una droga de la sangre al tejido prostático encuentra una relación de concentración en tejido a concentración sanguínea - de 3'1 : 1 ; Sin embargo las cifras que obtiene no confirman esta hipótesis y lo explica por las recientes investigaciones de Ptau y Sachs (102 - bis): el fenómeno inflamatorio que casi siempre acompaña al adenoma de próstata puede elevar el pH prostático hasta 7.6 ; el logro de la máxima difusión teórica puede estar modificada por varios factores discutidos por Winninghan y Stamey (159).

Nosotros con un volumen de distribución - relativo histo específico por encima de la unidad en valores no corregidos y corregidos, de Cefoxitina y Cefuroxima e inferiores a la unidad aunque muy próximos a ella de Cefoperazona, estamos de acuerdo con el autor y si en las descripciones -

anatomopatológica de las piezas extirpadas junto al fenómeno hiperplásico existe en un 90% un fenómeno inflamatorio evidente, esto debe condicionar un aumento del pH prostático que haga variar la relación de la teóricamente calculada - (3:1) según Ptau y Sachs (102-bis) (Henderson - Hasselbach) hasta 1:1 que hemos obtenido nosotros.



Adenoma prostático

J. MESZAROS (79) administrando 200 mg. - cada 12 horas de netilmicina 1 día antes de la intervención obtiene unas concentraciones en -- adenoma prostático que oscilan entre 2 y 9 ug/g obteniendo así mismo una media sanguínea entre 8 y 9 ug/ml. Estos resultados son bastante más aproximados a los nuestros, aparte de que la -- administración fué oral, un día antes de la intervención y la nuestra fué intravenosa en la - que al no existir proceso de absorción se ins-- taura en el mismo momento de la administración el proceso de eliminación. (Gráfica XI).

### Adenoma prostático

Finalmente B.ROMEO y colab. (116) tras la administración oral de una dosis única de -- 900 mg. de Rifampicina asociado a 240 mg. así -- mismo por boca de trimetoprim en enfermos prostatactomizados a las 6, 8 y 14 horas de la administración de las drogas obtiene unas concentraciones en tejido prostático respectivamente de 8'6, 5'7 y 3'9 ug/g respectivamente. (Gráfica XII).

El autor no hace alusión a los métodos -- usados para la determinación de las concentra-- ciones en tejido prostático pero los resultados teniendo en cuenta a las horas en que las mues-- tras son obtenidas y la vía de administración -- son aceptables, no podemos discutir con ellos -- porque nuestra metodología ha sido totalmente -- diferente. De 4.9, 3.6 y 2.7 ug/g de trimeto--- prin son lo suficientemente elocuentes para ha-- blar de la difusión de este compuesto en tejido prostático.

Sin embargo los valores obtenidos por --  
nosotros en Cefuroxima y Cefoperazona (5'42 y  
11'05) están más acordes con los del autor.

Hensle y colab. (54) administrando a --- tres series de pacientes minociclina intravenosa de la siguiente forma:

1º grupo: 8 pacientes 500 mgr. preoperatoriamente.

2º grupo: 3 pacientes 700 mgr. (500 el día anterior intervención, y 200 preoperatoriamente).

3º grupo: 12 pacientes 300 mgr. preoperatoriamente.

Obtiene las concentraciones que se indican en las tablas XIII, XIV, XV, respectivamente en el adenoma prostático, músculo y subcutáneo, usando un método microbiológico especial para tetraciclinas. Y con una relación concentración en tejidos/concentración sérica (5.72, 8.69 y 3.11) próximo a la unidad.

Nuestras medias en términos absolutos -

son francamente superiores en el adenoma prostá-  
tico en Cefoxitina (19'3), cuando hubo una úni-  
ca dosis preoperatoria y prácticamente el doble  
cuando hubo dosis fraccionada (las tetraciclinas  
a nuestro juicio tienen mayor poder de acumula--  
ción que los beta-lactámicos).

Con Cefuroxima las diferencias con el --  
primer y tercer grupo fueron inapreciables y --  
las del segundo fueron mayores las concentracion  
es de minociclina en el adenoma.

La Cefoperazona, sin embargo, alcanza ma  
yor concentración (prácticamente el doble) que  
el 1º y 3º grupo y superior, aunque con menos di  
ferencia al segundo, en el adenoma. (Gráfica XIII).

En músculo nuestros valores no han sido  
valorables dado la disparidad de los mismos ( o -  
muy altos o nulos) para Cefoxitina y el autor ob  
tiene 4,84 ug/g. La Cefuroxima tiene escasa pene  
tración en músculo con valores medios de 1.39 -

ug/g. claramente inferiores al 1º y 2º grupo y con escasa diferencia al tercero. La Cefoperazona, no obstante, obtiene mayor concentración que la minociclina aunque con escasa diferencia (5'7 - ug/g). (Gráfica XIV)

En subcutáneo nuestros valores son superiores a los del autor en una diferencia apreciable a favor de la Cefuroxima (4'22 ug/g), casi el doble con Cefoperazona (2'15). La Cefoxitina en esta ocasión también apenas tiene penetración en este tejido. Las concentraciones del -- autor son 0'80, 1'10 y 0'68 ug/g. (Gráfica XV).

Es de destacar que teniendo la minociclina una unión a las proteínas plasmáticas entre el 70-80% bastante similar a la Cefoxitina, ésta penetra en mayor concentración en el tejido prostático tanto en dosis única como fraccionada.

El autor, en su método, lava repetidamente las muestras con solución salina para eliminar la posible contaminación urinaria de las -- mismas pero no determina valores "corregidos". Nosotros pensamos que es más fiel extraer la -- cantidad de antibiótico que corresponde a la he moglobina que eliminar la posible contaminación urinaria de las muestras a parte de que, las -- muestras de subcutáneo y músculo han sido tomadas antes de incindir vejiga y la contaminación urinaria es, pues, nula.

La Cefuroxima, con un porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (30%) bastante inferior a la minociclina penetra en el adenoma con escasa diferencia al 1º y 3º grupo y claramente inferior al 2º. Es de difícil explicación pues -- el pKa de la Cefuroxima es así mismo similar a -- la minociclina.

Pensamos, no obstante, que el tiempo re--

querido desde la dosis inicial, con los betalac-  
támicos hasta su penetración en tejido prostáti-  
co tanto en dosis única como repetida es menor.  
Hensle determina un tiempo mínimo de 10 horas pa-  
ra la penetración y nosotros obtenemos valores -  
más altos con una media de 50 minutos. (54).



Discusión del volumen de distribución relativo  
histoespecífico (VDRH)

Es este un parámetro poco usado en los trabajos realizados de farmacodinamia pero que, en nuestra opinión, tienen un gran valor ya que indica el volumen de distribución de un compuesto específicamente en el tejido elegido. Es, en realidad, el único método por el cual relacionamos la cantidad de antibiótico administrado con la cantidad de este antibiótico absorbida por el tejido prostático, uretra prostática, cápsula prostática, músculo, subcutáneo.

Como ya se indicó en el Método para calcular el volumen de distribución relativo específico hemos de usar la fórmula siguiente-

$$\text{VDRH} = \frac{\text{Concentración en tejidos (ug/g)}}{\text{Concentración sérica (ug/ml)}}$$

Dado que nosotros hemos obtenido la muestra sanguínea a la vez que la muestra de los sucesivos tejidos la exactitud horaria es similar a la exactitud de los valores, puesto que incluso el resultado del volumen de distribución general lo hemos hecho ajustándonos exactamente a los minutos en los que la muestra de sangre y de tejido fué obtenida.

Cuando el resultado es igual a la unidad - indica que la distribución del antibiótico es uniforme entre tejidos totales y suero. El resultado superior a uno indicará que la concentración es - mayor en los tejidos y el inferior a uno que el - antibiótico alcanza mayor concentración en el suero que en el resto del organismo.

Así pues como nosotros hemos obtenido valores no corregidos y valores corregidos el volumen de distribución relativo histoespecífico nos dará así mismo dos valores uno para los no corregidos y otro para los corregidos. Realmente a nosotros lo

que nos interesa para llegar con la máxima exactitud a determinar las concentraciones de los tres antibióticos que hemos obtenido es el volumen de distribución relativo histoespecífico corregido.

Analizando los valores en cápsula prostática para Cefoxitina encontramos un valor promedio de 1.19 ug/g para los casos de 4 dosis y -- 6.91 ug/g para los casos de una sola dosis. Una vez hecha la corrección correspondiente a la determinación del contenido del antibiótico que va unido a la sangre de la muestra que queda en el sobrenadante nos da un valor final de 1.06 y 6.72 ug/g lo que nos demuestra que la Cefoxitina se concentra excelentemente en la cápsula prostática lo cual conlleva una gran capacidad antibacteriana puesto que la localización de la infección es determinantemente en este lugar.

El volumen de distribución relativo histoespecífico en Cefuroxima, nos da un promedio de 1.01 no corregido y 0.73 corregido para los casos de 4 dosis y 0.36 que queda reducido a -- 0.07 para los casos de una sola dosis. Teniendo estos antibióticos un volumen de distribución general aparente bastante similar, tenemos que pensar que la penetrabilidad de la Cefoxitina es mayor que la de la Cefuroxima y por tanto tiene mayor capacidad antibacteriana a nivel de la -- cápsula prostática.

El volumen de distribución relativo histoespecífico no corregido y corregido de Cefoperazona, en cápsula prostática, tienen un valor de 0.57 que tras la corrección nos queda en --- 0.38. Estos datos están bastante mas de acuerdo con el volumen de distribución general del anti biótico que es mucho menor que los de Cefuroxi- ma y Cefoxitina. La administración de una sola dosis realmente no conlleva una gran diferencia

en los valores obtenidos puesto que la desviación standard así mismo tiene una variación inapreciable.

En cuanto al músculo los resultados obtenidos con Cefoxitina nos da un valor promedio de 1.03 que queda finalmente en 0.96, para los casos de 4 dosis y varían enormemente con los obtenidos en los casos de 1 sola dosis en los que obtenemos 4.79 que corregidos nos queda en 4.73. Estos valores contrastan enormemente con los obtenidos en Cefuroxima que nos da un valor de 0.12 que corregido llega a 0.04 y que prácticamente no encuentra diferencia entre los casos de 4 dosis y una sola dosis. Así mismo los valores obtenidos con Cefoperazona son bastante similares a los obtenidos con Cefuroxima adqui---riendo una concentración bastante escasa.

El volumen de distribución relativo histoespecífico del tejido subcutáneo con la Cefoxitina, no corregido y corregido, son prácticamente nulos en los casos de 4 y 1 sola dosis y su diferencia es tan despreciable que ni siquiera las tomamos en consideración. Sin embargo -- los obtenidos con Cefuroxima son bastante más -- altos llegando incluso a 0.19 y los obtenidos -- con Cefoperazona son así mismo al igual que la Cefoxitina bastante escasos. De ello deducimos que de las tres cefalosporinas la que mayor concentración alcanza a nivel del tejido subcutáneo es la Cefuroxima. Esto es un dato importante -- puesto que la infección de la pared de enfermos operados de adenoma de próstata es frecuente -- por dos motivos:

A.- Escasa vascularización del tejido subcutáneo.

B.- Dificil drenaje del espacio de Retzius.

En el tejido adenomatoso prostático los valores de la Cefoxitina son así mismo bastante más elevados que los de Cefuroxima y los de Cefoperazona. Hemos de decir que en el primer antibiótico no hemos encontrado ningún valor negativo como nos ha ocurrido en Cefuroxima y en Cefoperazona al extraer para hallar el valor corregido del contenido del antibiótico unido a la hemoglobina. Sí encontramos una gran diferencia entre los que se les administró 4 dosis que nos dá un valor final de 0,50ug/gr. y a los que se les administró 1 sola dosis que tenemos un valor final de 1,70 ug/g una vez corregido. Los valores obtenidos con la Cefoperazona nos dan 0,09 ug/g para las 4 dosis y 0.21 para 1 sola dosis. Para Cefoperazona nos dan un valor 0.04 ug/g corregido para 4 dosis y de 0,01 negativo para 1 sola dosis. Dudamos mucho que las concentraciones de este antibiótico último pueda ser efectiva a nivel de la infección que se localice en el propio adenoma prostático y sin embar-

go creemos que las concentraciones obtenidas pa  
ra el primero son suficientes.

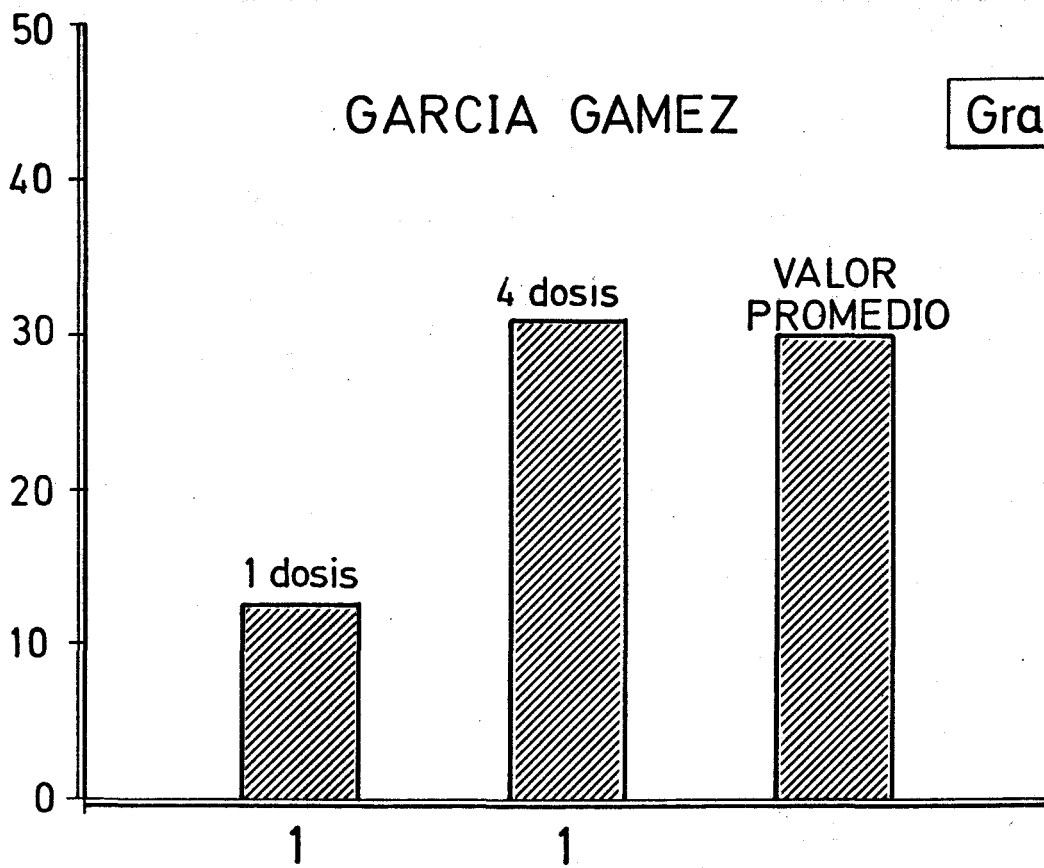
En la uretra prostática los valores obte  
nidos por los tres antibióticos han sido franca  
mente buenos. Si tenemos en cuenta que algunos  
de los pacientes intervenidos han sido portado-  
res de sondas permanentes lo que conlleva un fe  
nómeno inflamatorio localizado a este nivel y -  
si como dijimos en la introducción el fenómeno  
inflamatorio localizado a nivel de la uretra --  
prostática aumenta el tamaño de los poros a tra  
vés de los cuales puede el antibiótico pasar pa  
ra ejercer su acción en el lugar de localiza---  
ción de la infección como nos explica el grado de  
penetración que se ha obtenido en algunos casos.  
No obstante el valor corregido de la Cefoxitina  
nos queda en 3.13 ug/g, para Cefuroxima en 2.57  
y para Cefoperazona 0.27 ug/g, en los casos de  
4 dosis y 2.87, 1.63, 0.14 ug/g para los casos



de 1 sola dosis. Estos datos como ya hemos dicho son lo bastante expresivos y hablan por sí solos de su penetración.

GARCIA GAMEZ

Graf.- I

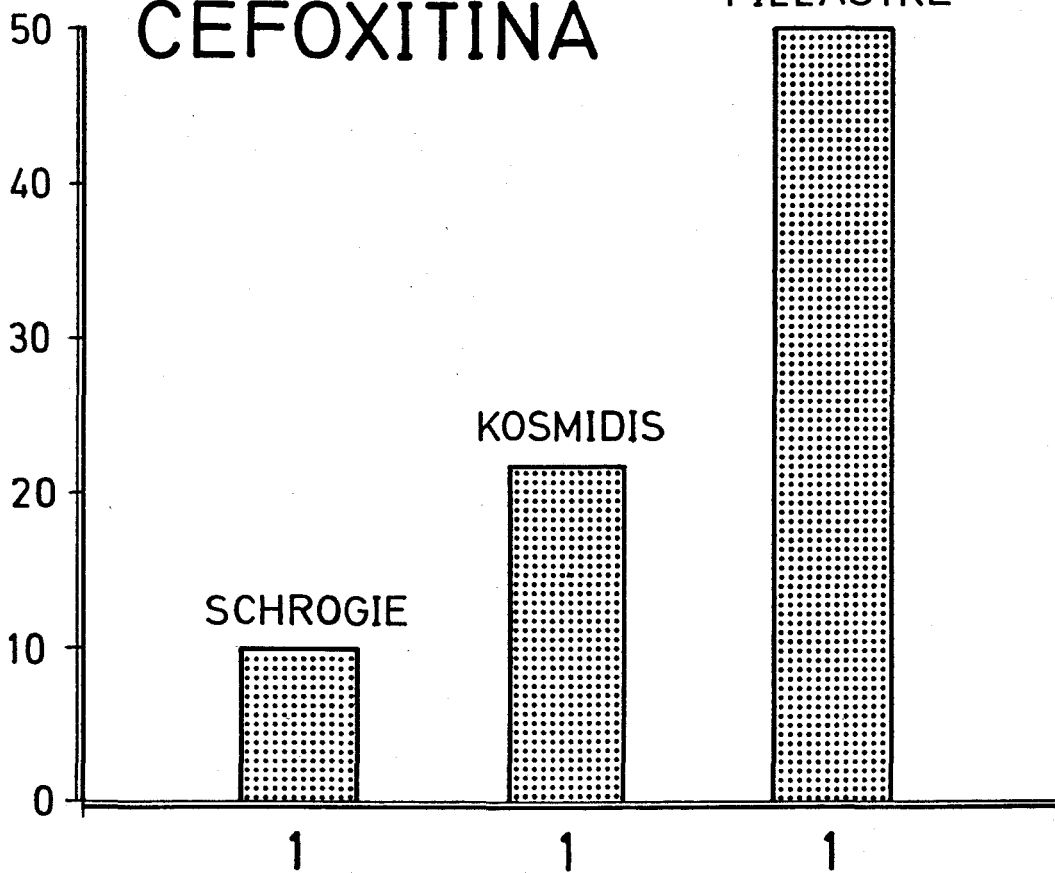


µg/ml.

Tiempo. horas

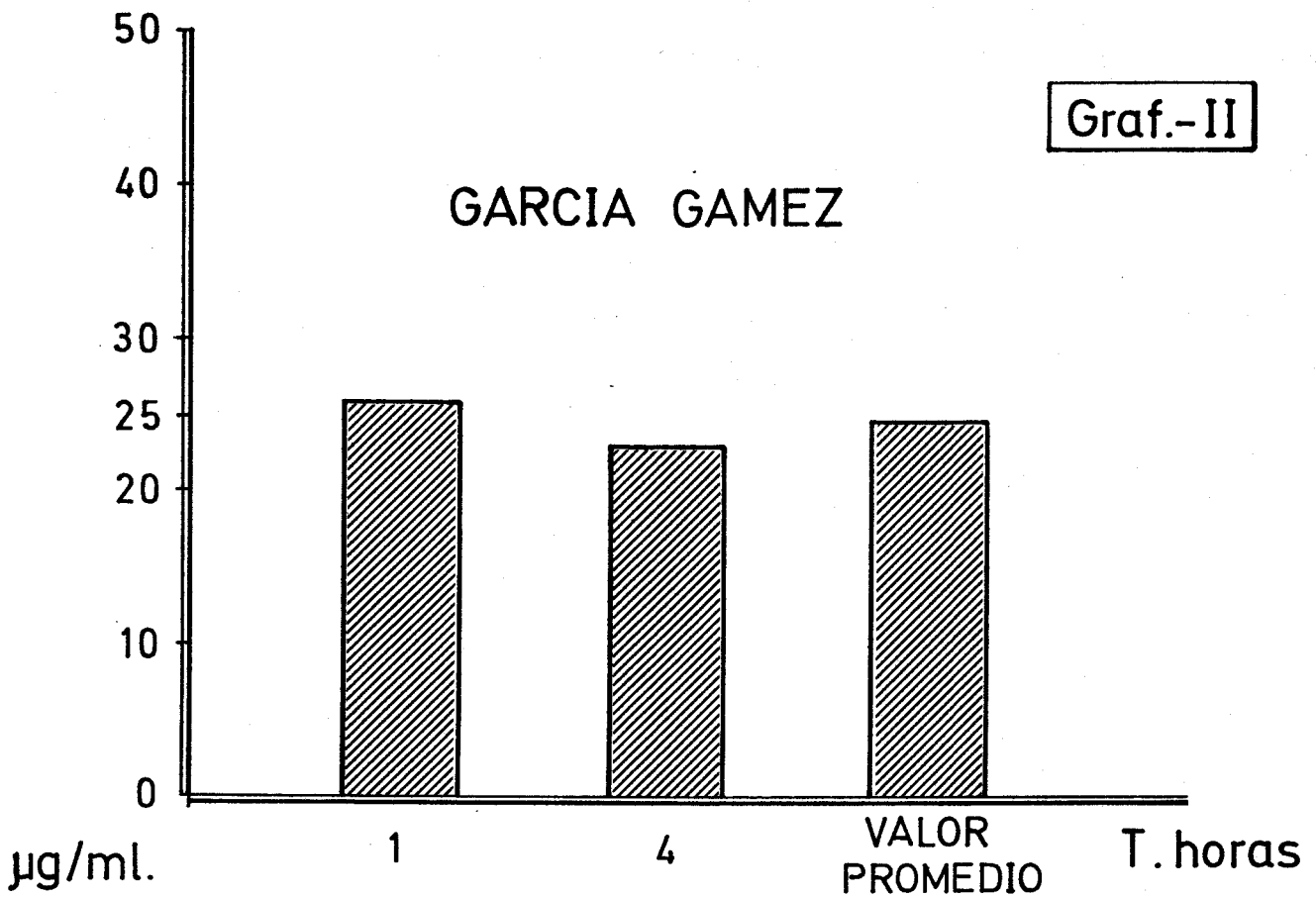
CEFOXITINA

FILLASTRE

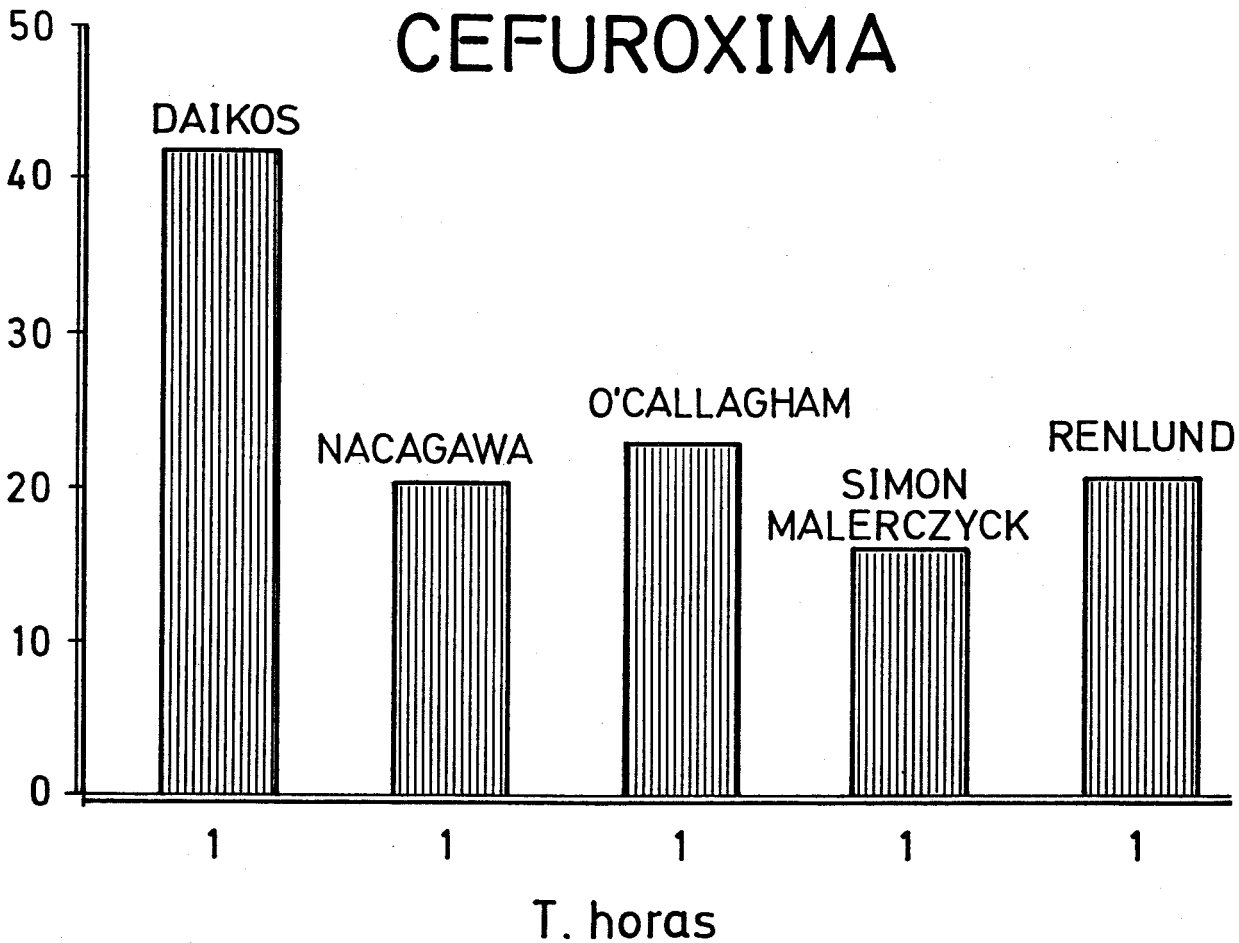


Graf.-II

### GARCIA GAMEZ

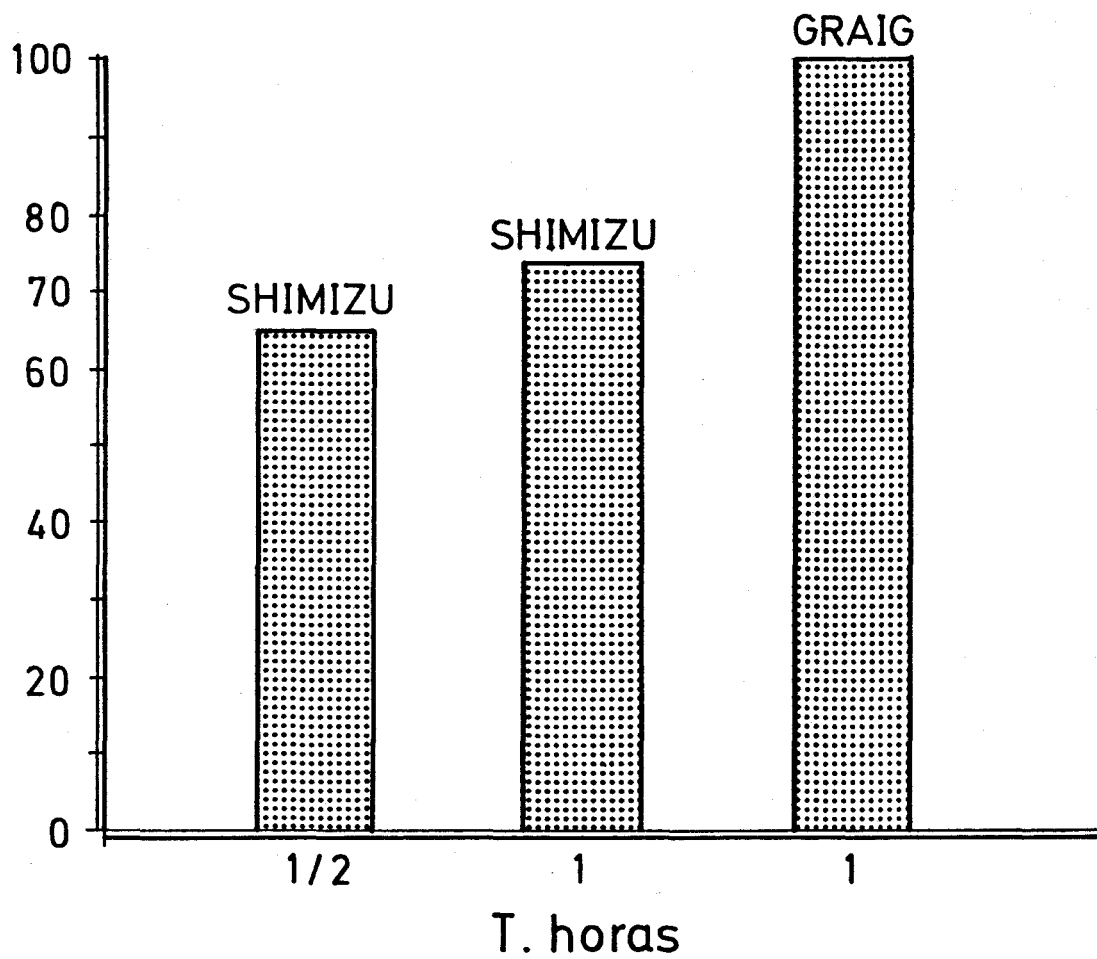
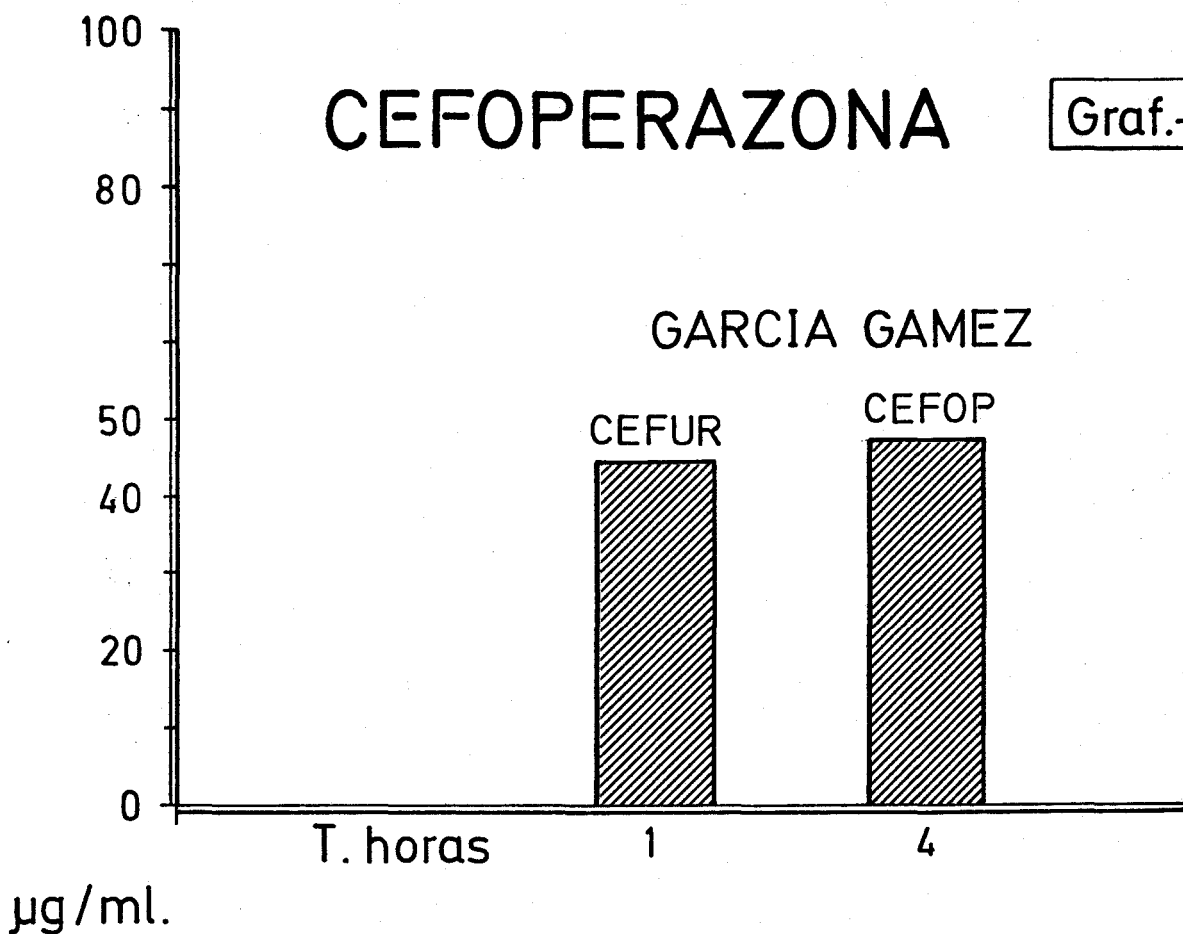


### CEFUROXIMA



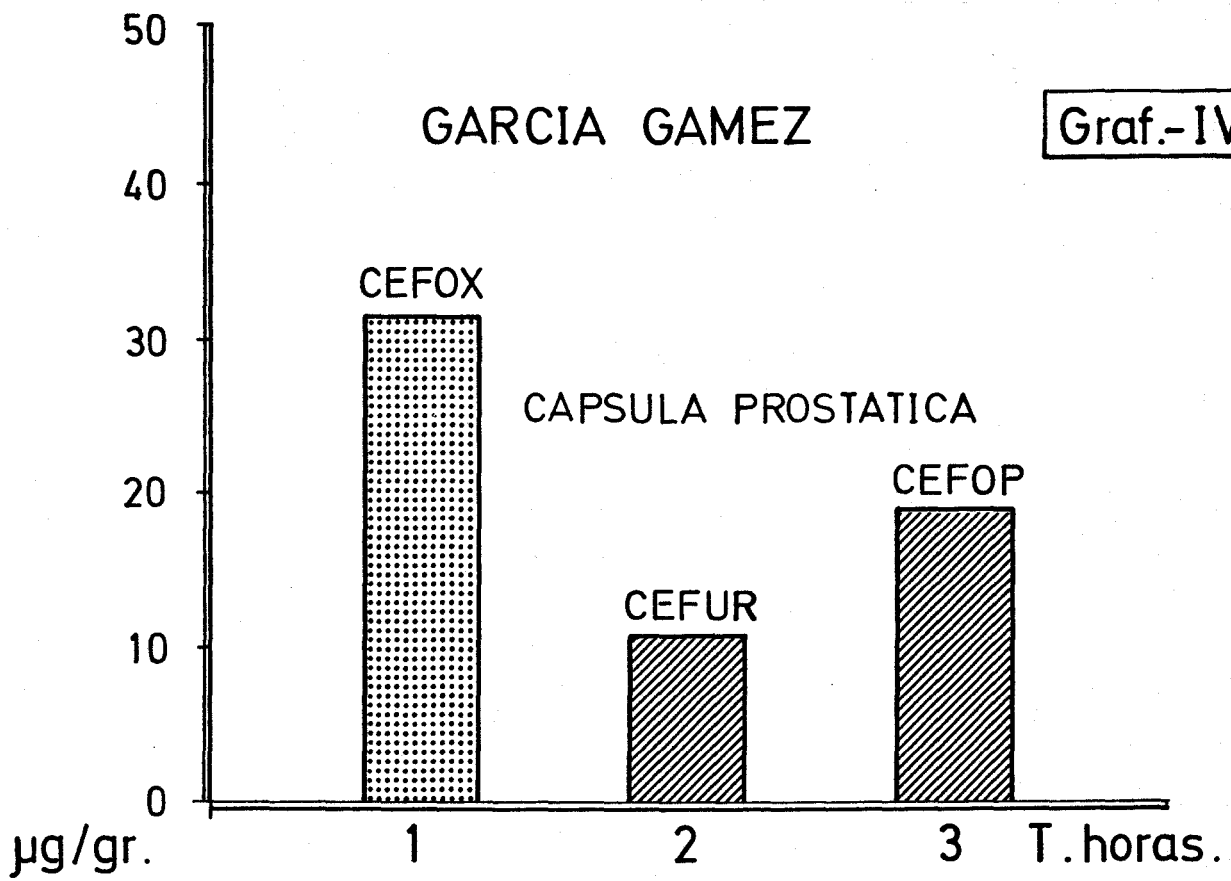
# CEFOPERAZONA

Graf.-III

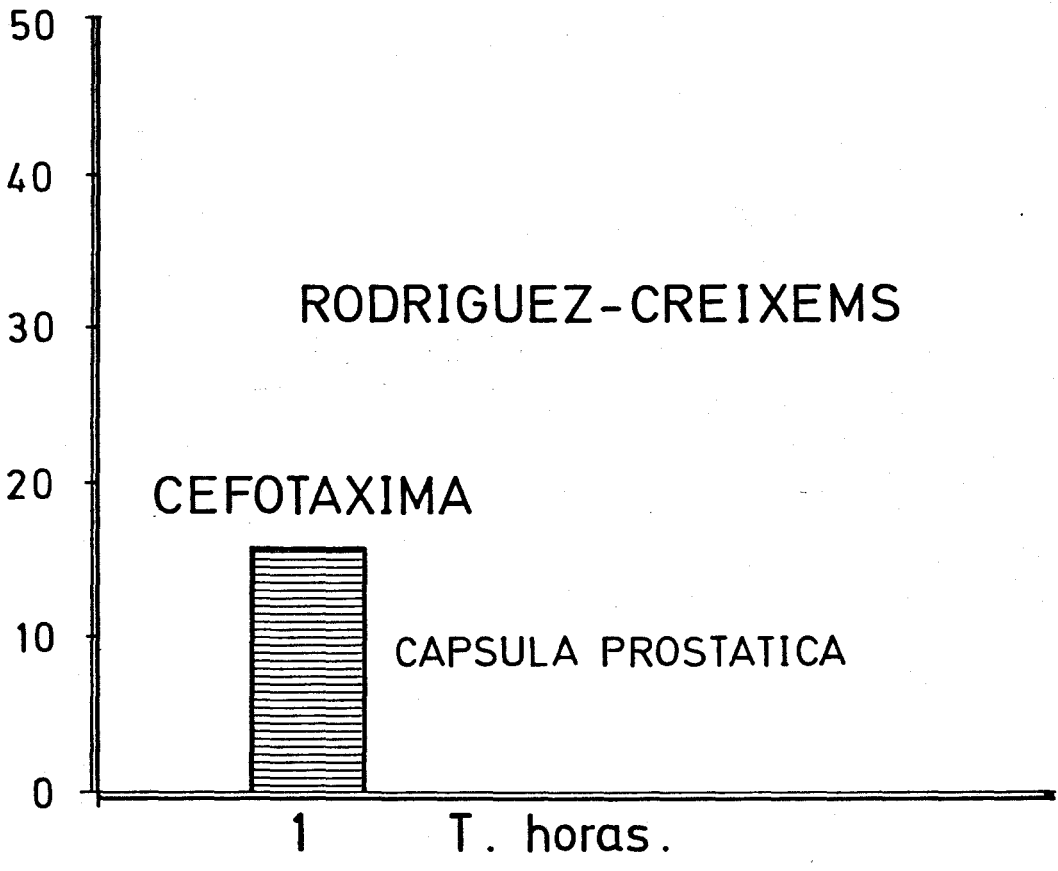


GARCIA GAMEZ

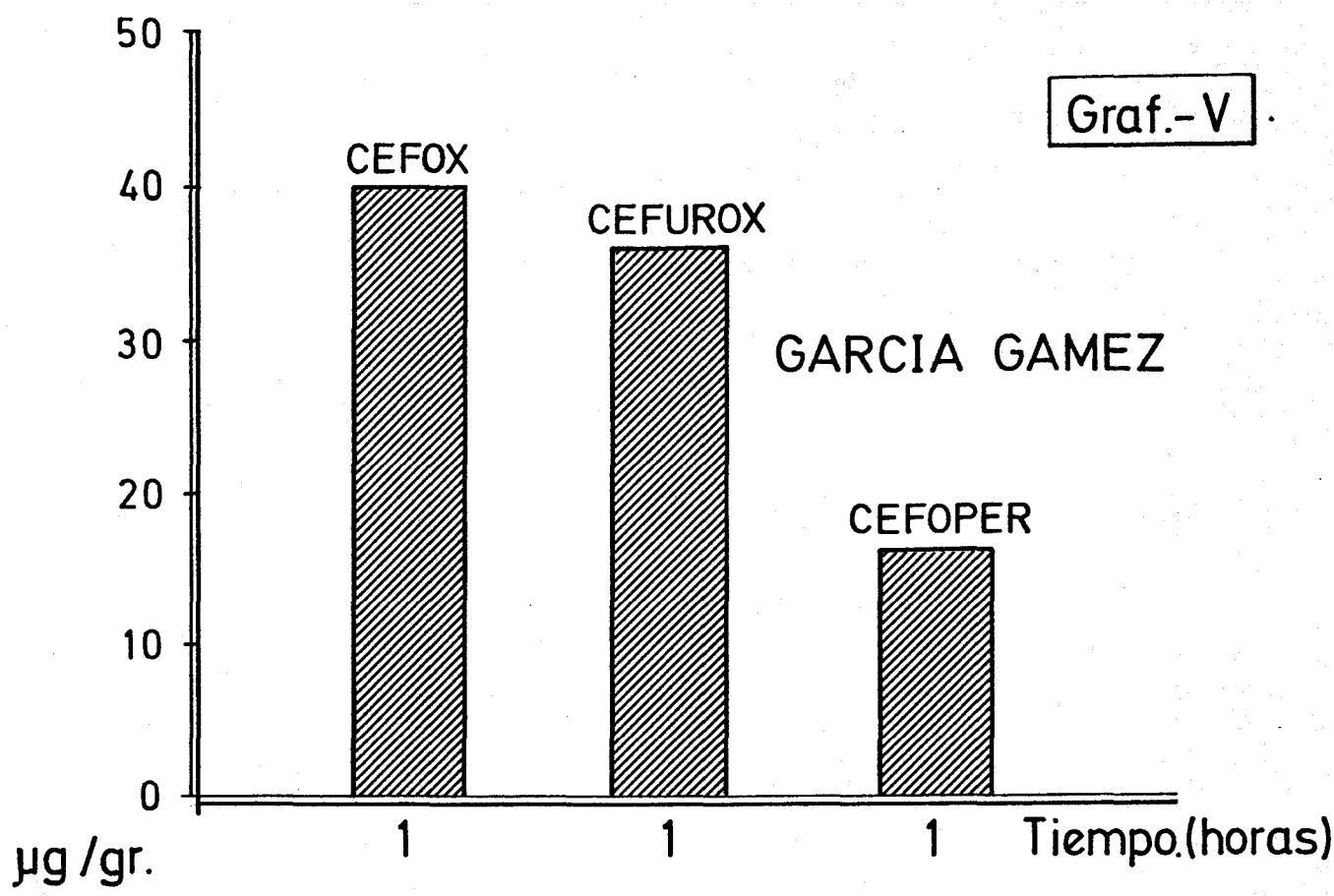
Graf.-IV



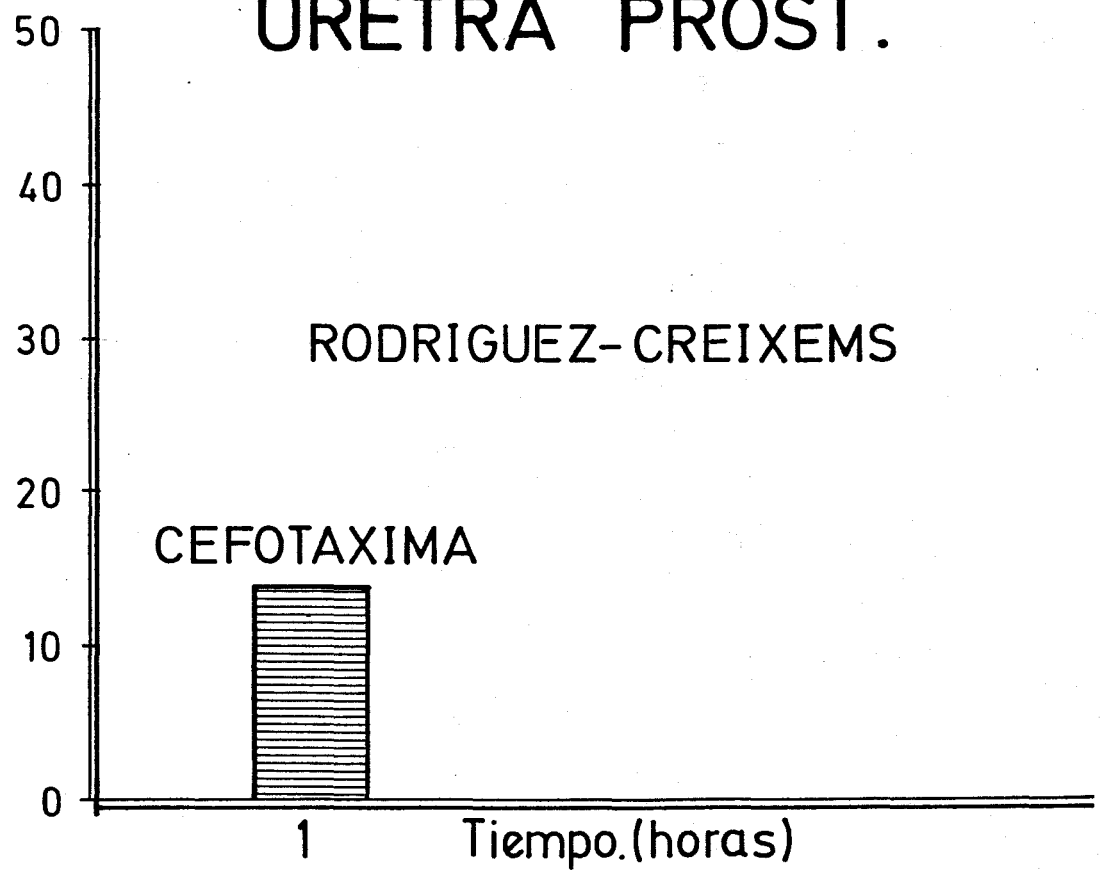
RODRIGUEZ-CREIXEMS



Graf.-V

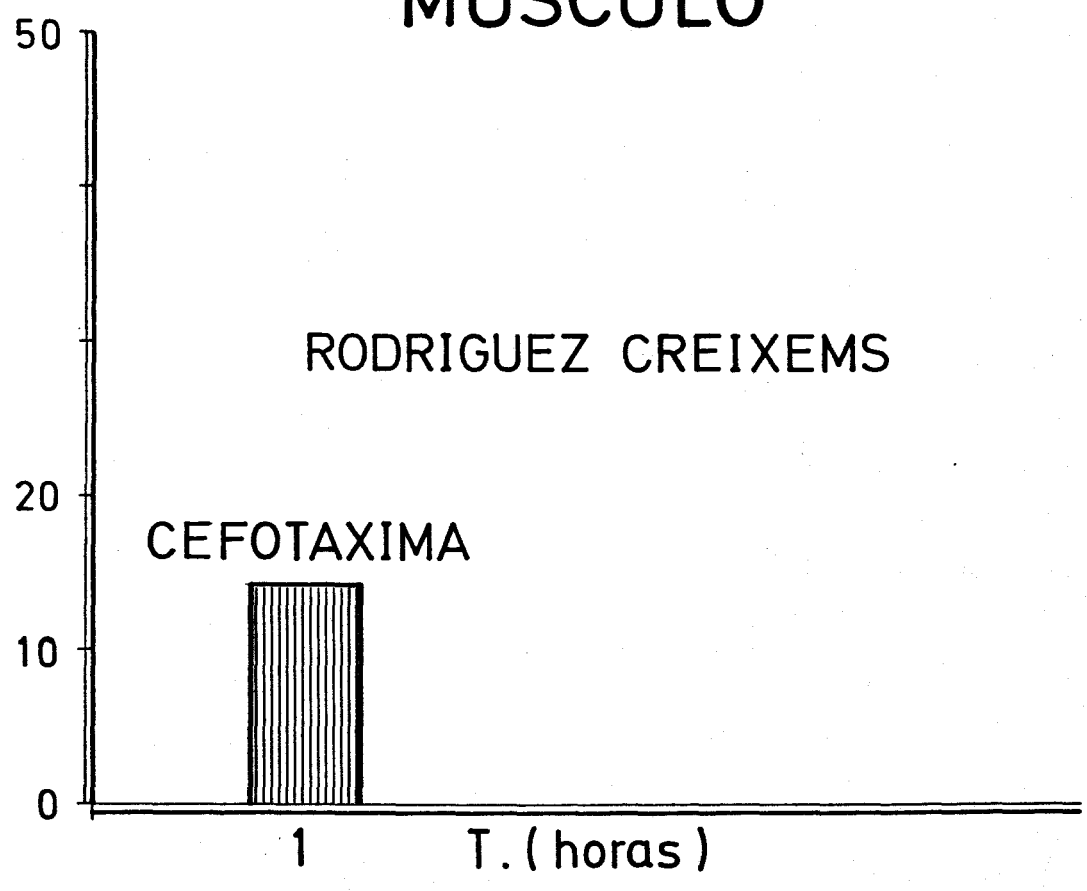
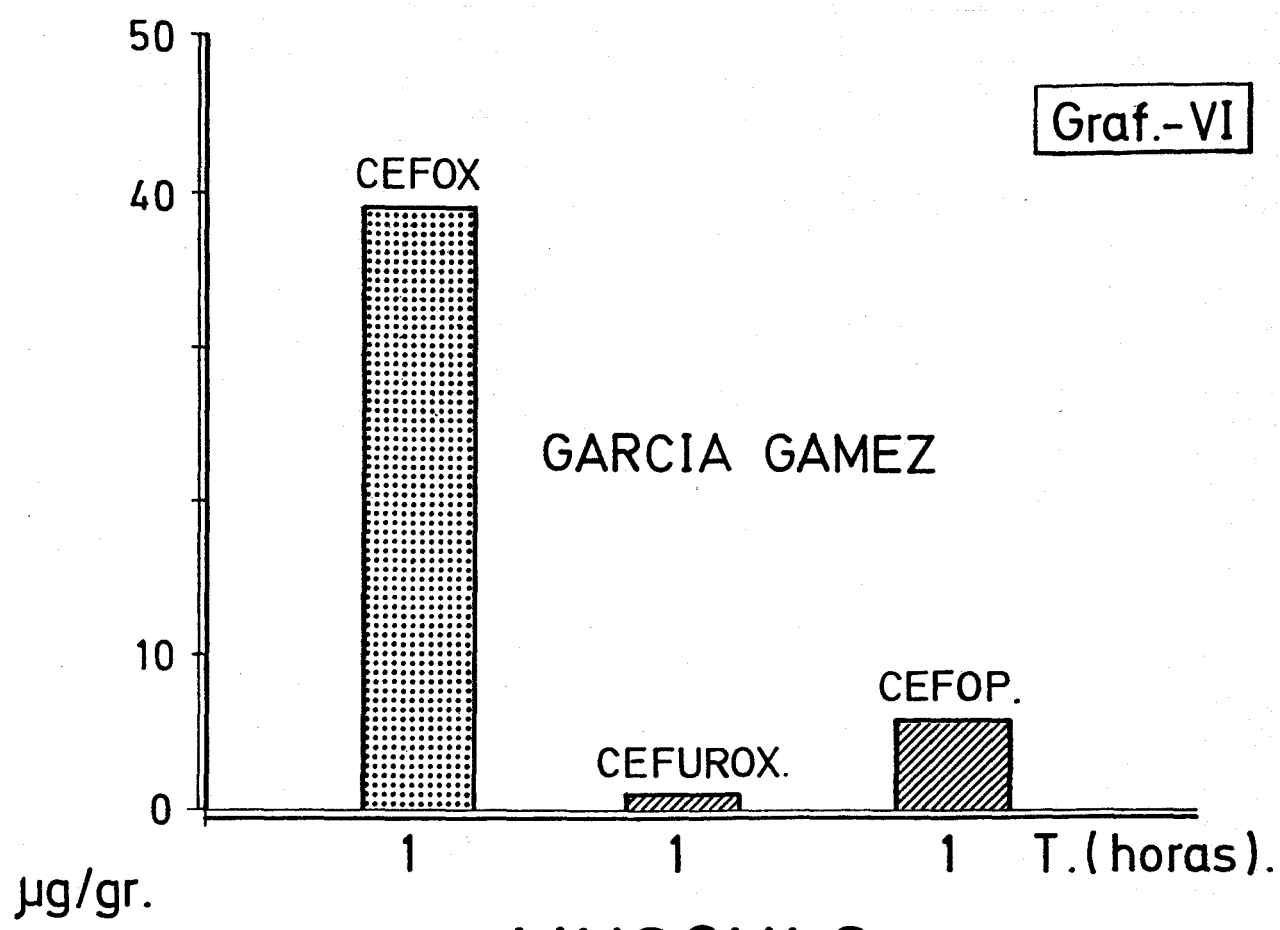


URETRA PROST.



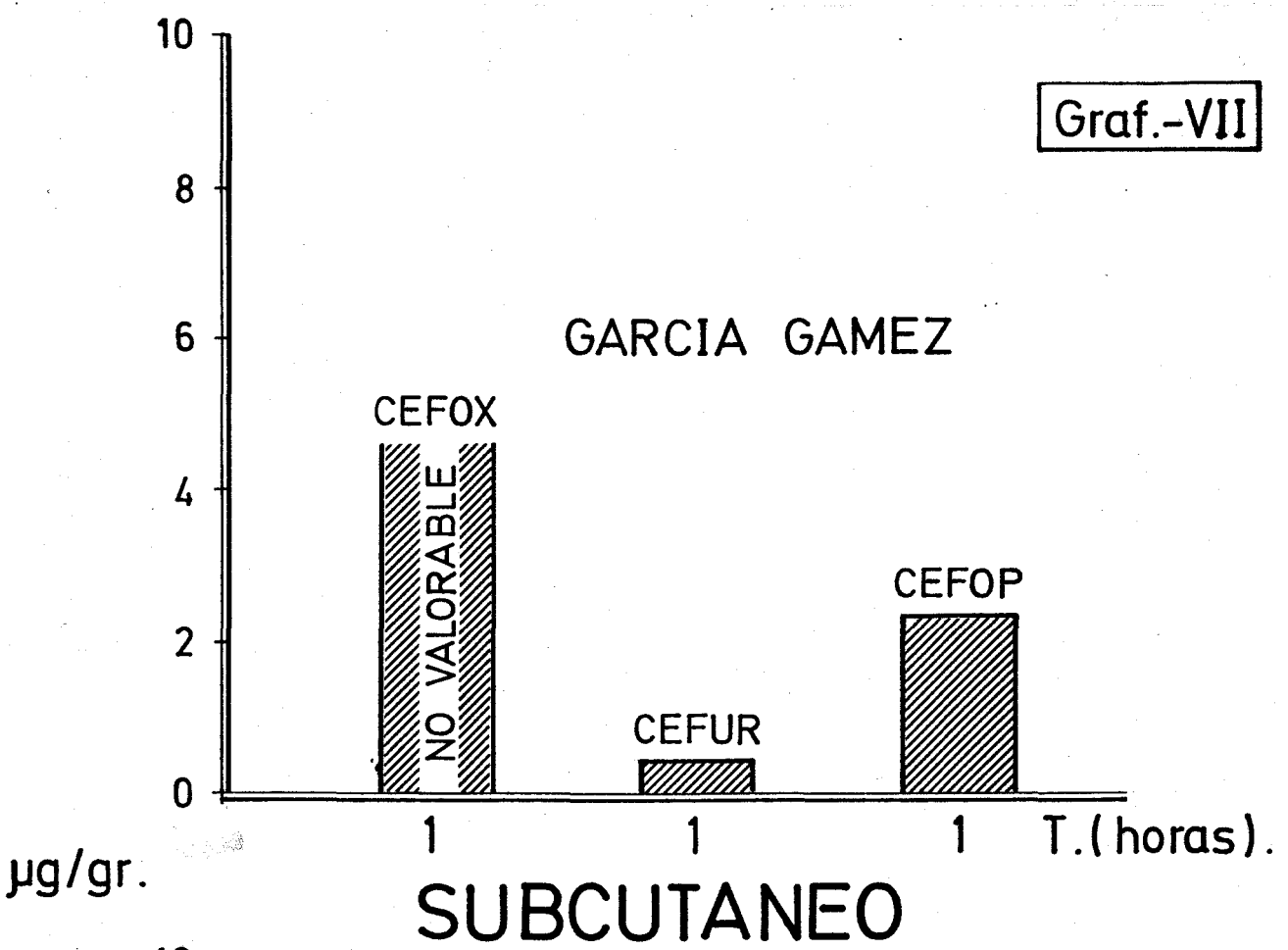
RODRIGUEZ-CREIXEMS

Graf.-VI



Graf.-VII

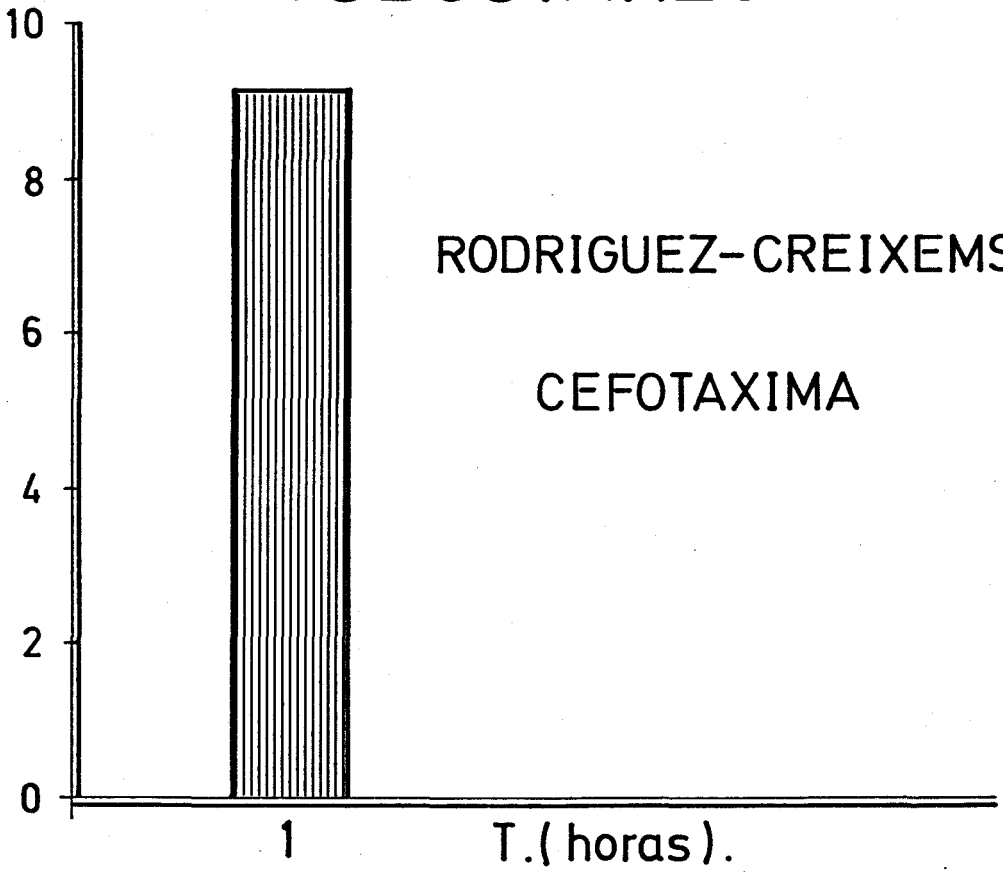
GARCIA GAMEZ



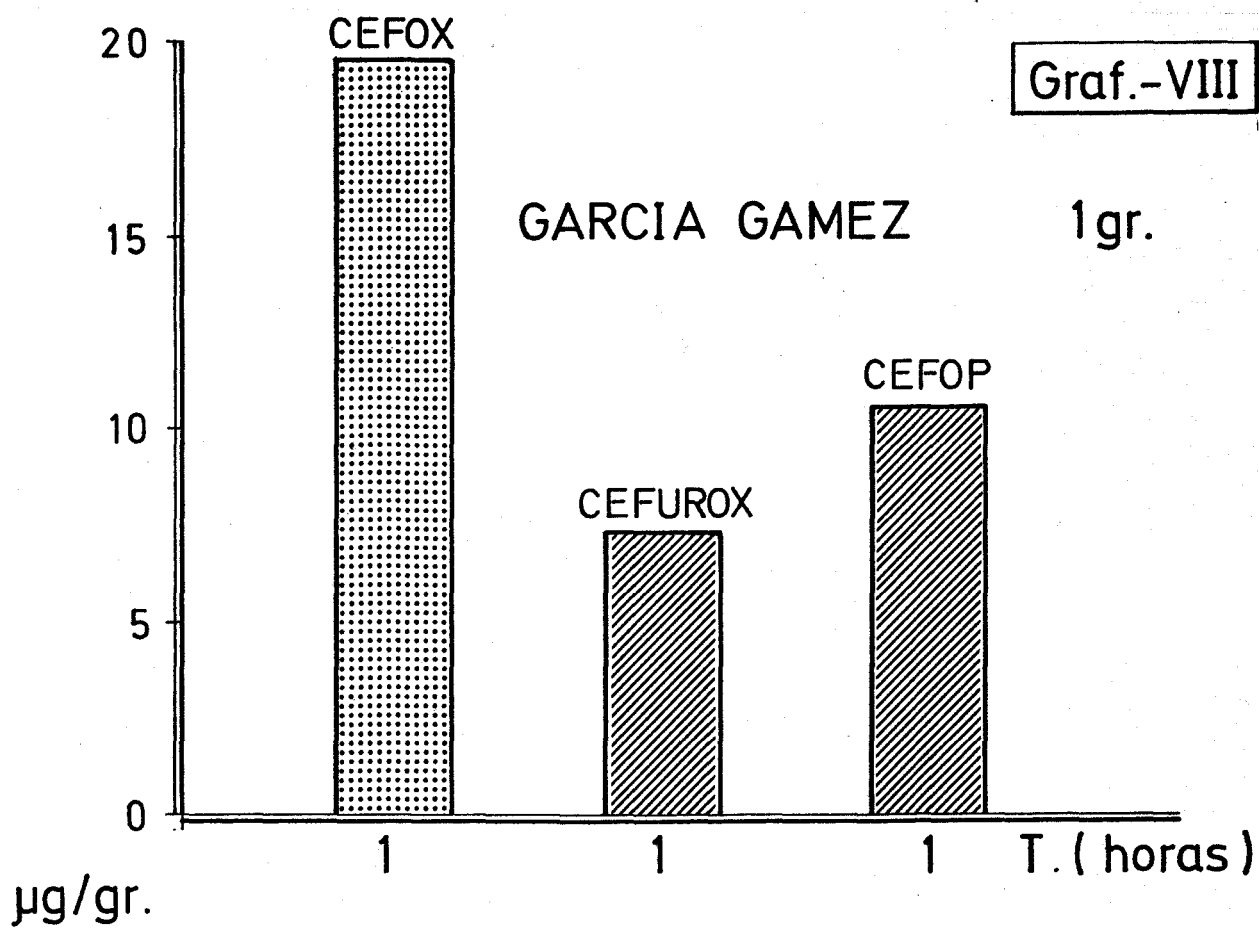
SUBCUTANEO

RODRIGUEZ-CREIXEMS

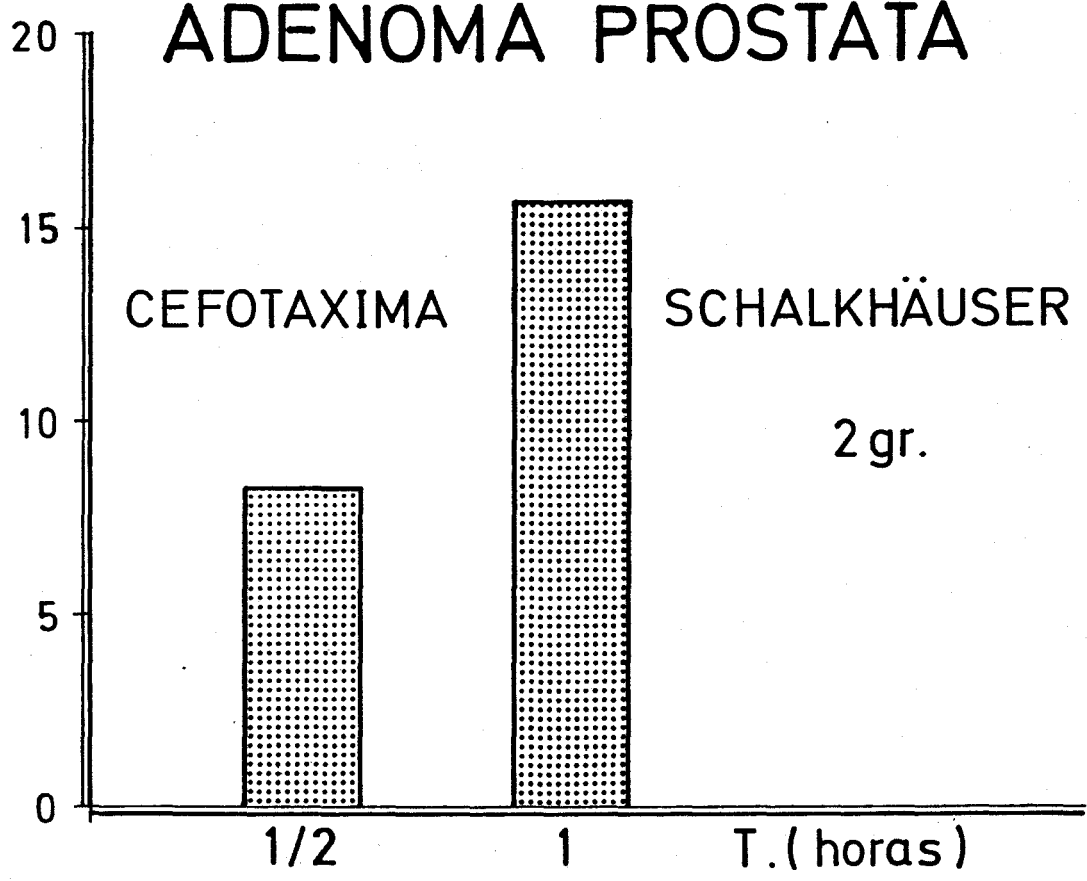
CEFOTAXIMA



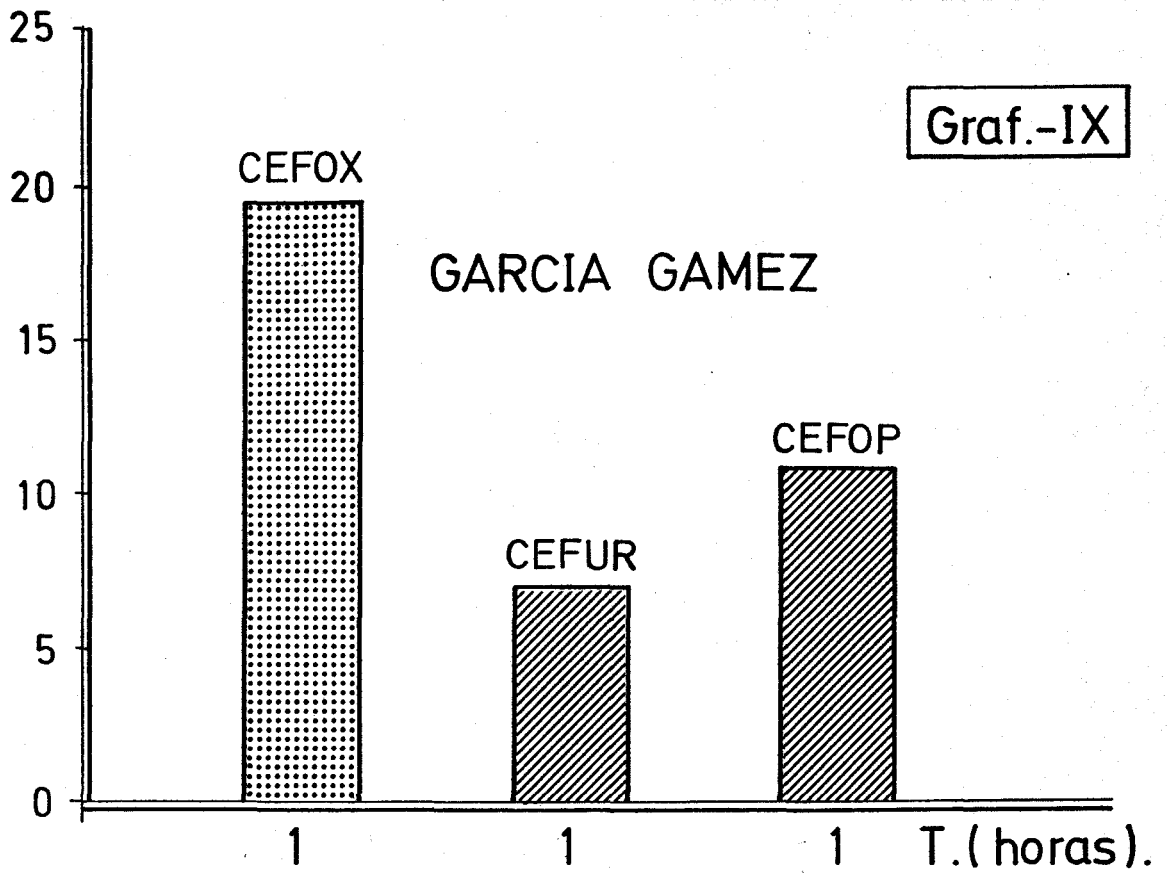




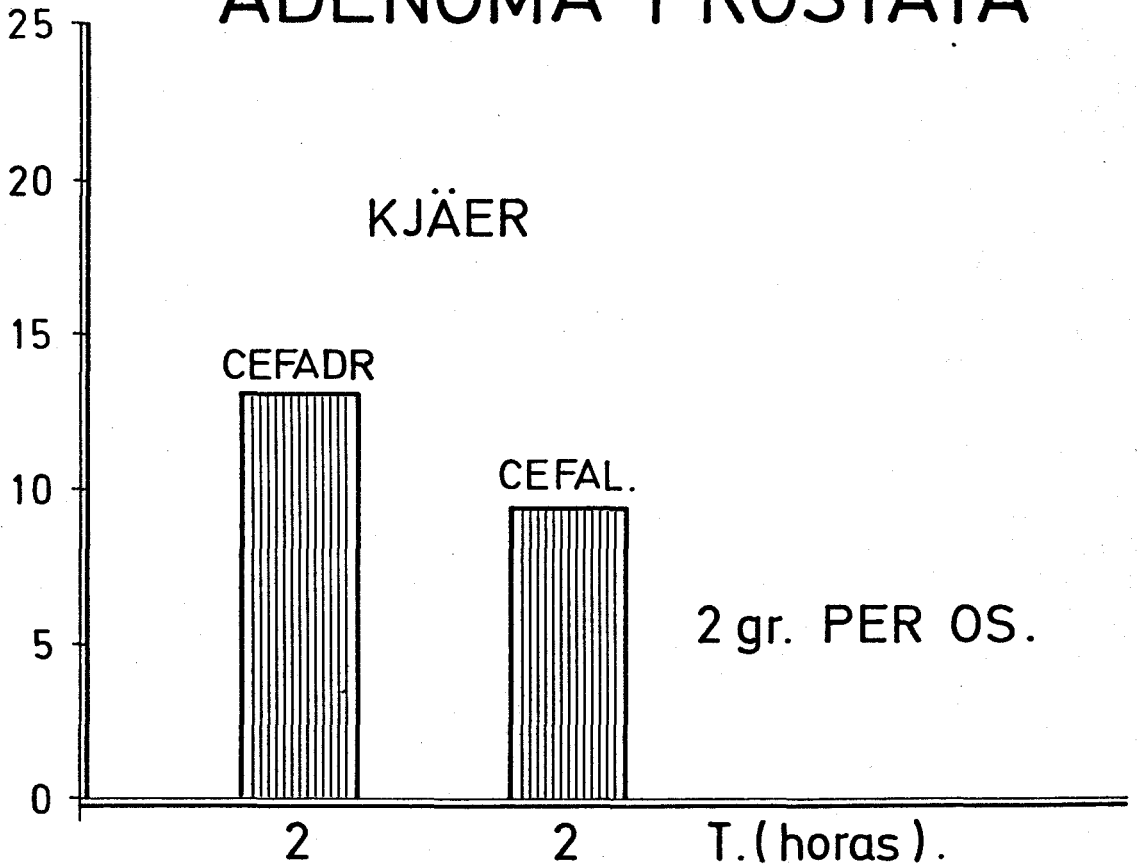
# ADENOMA PROSTATATA



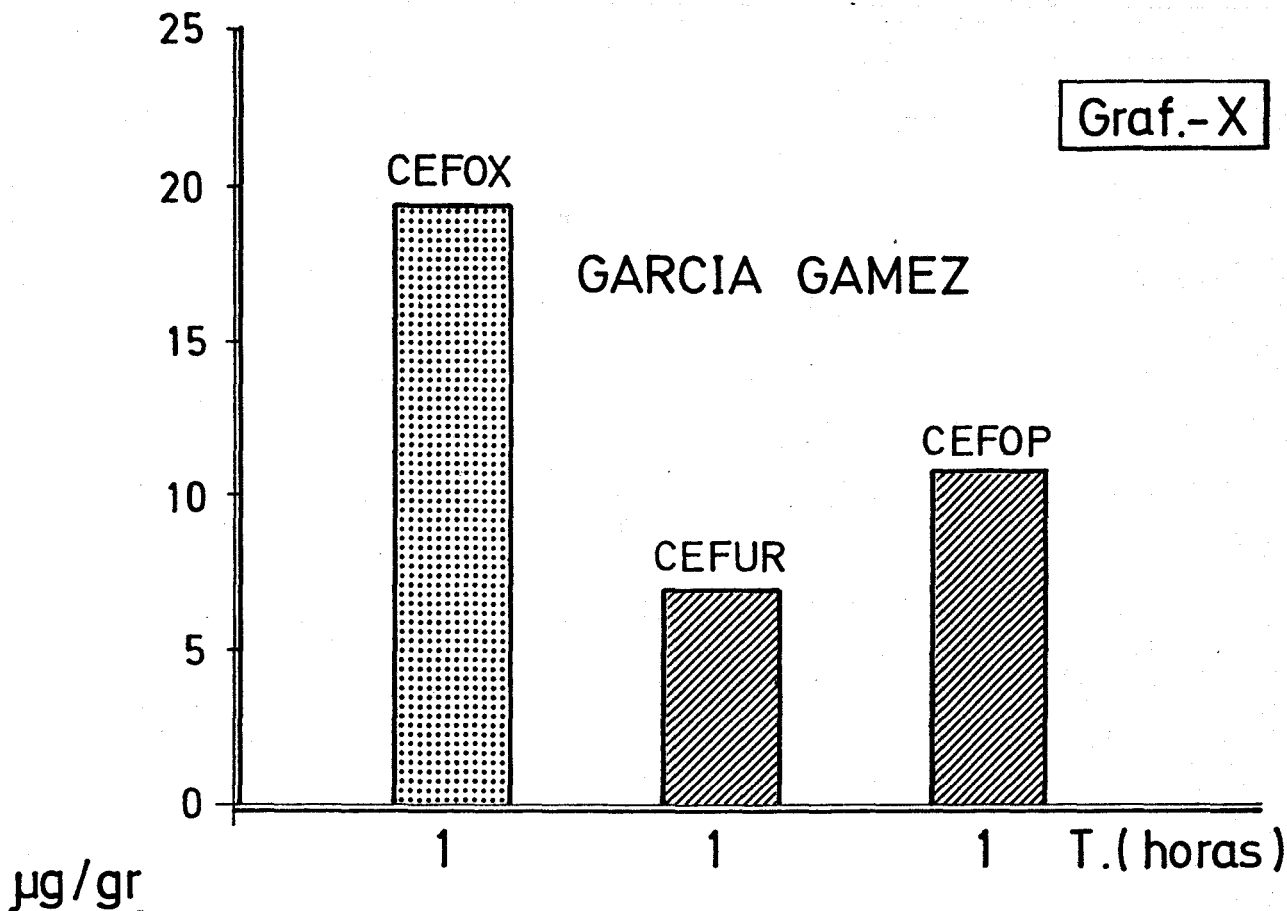
Graf.-IX



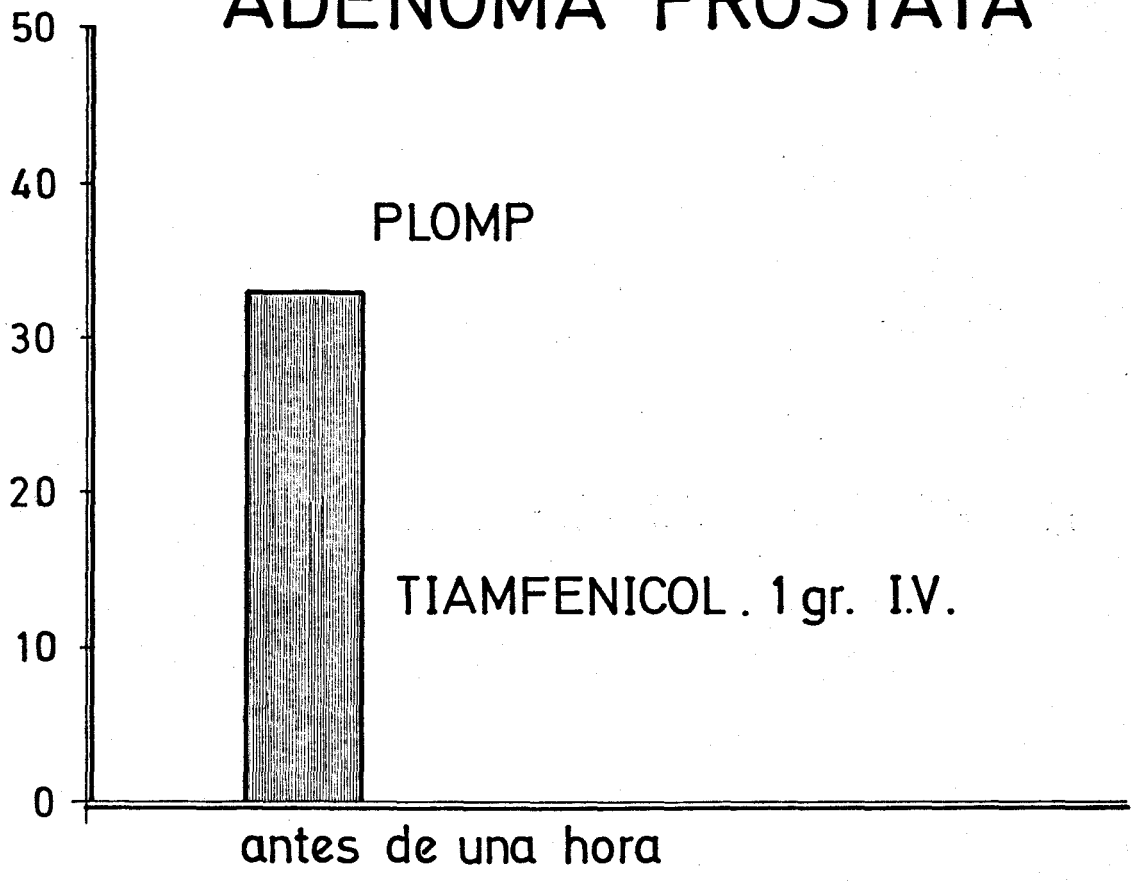
# ADENOMA PROSTATATA



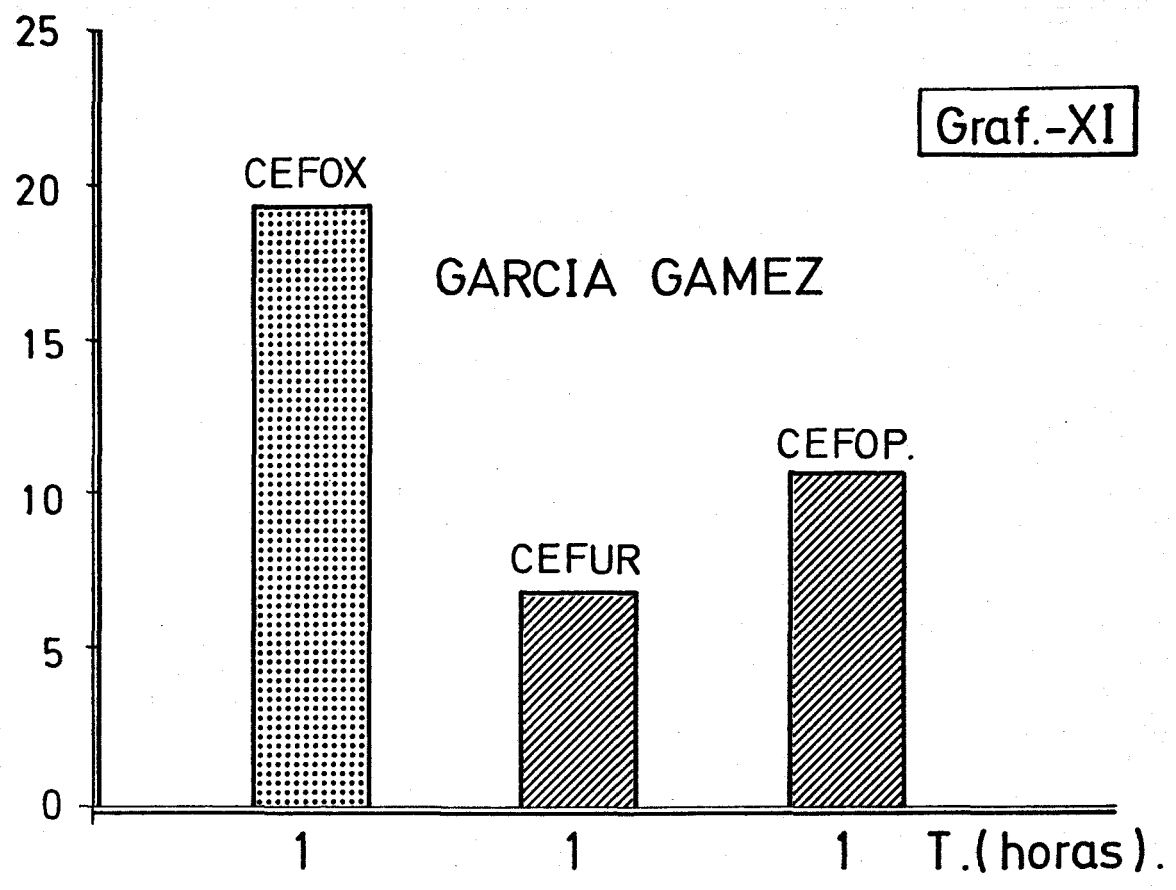
Graf.-X



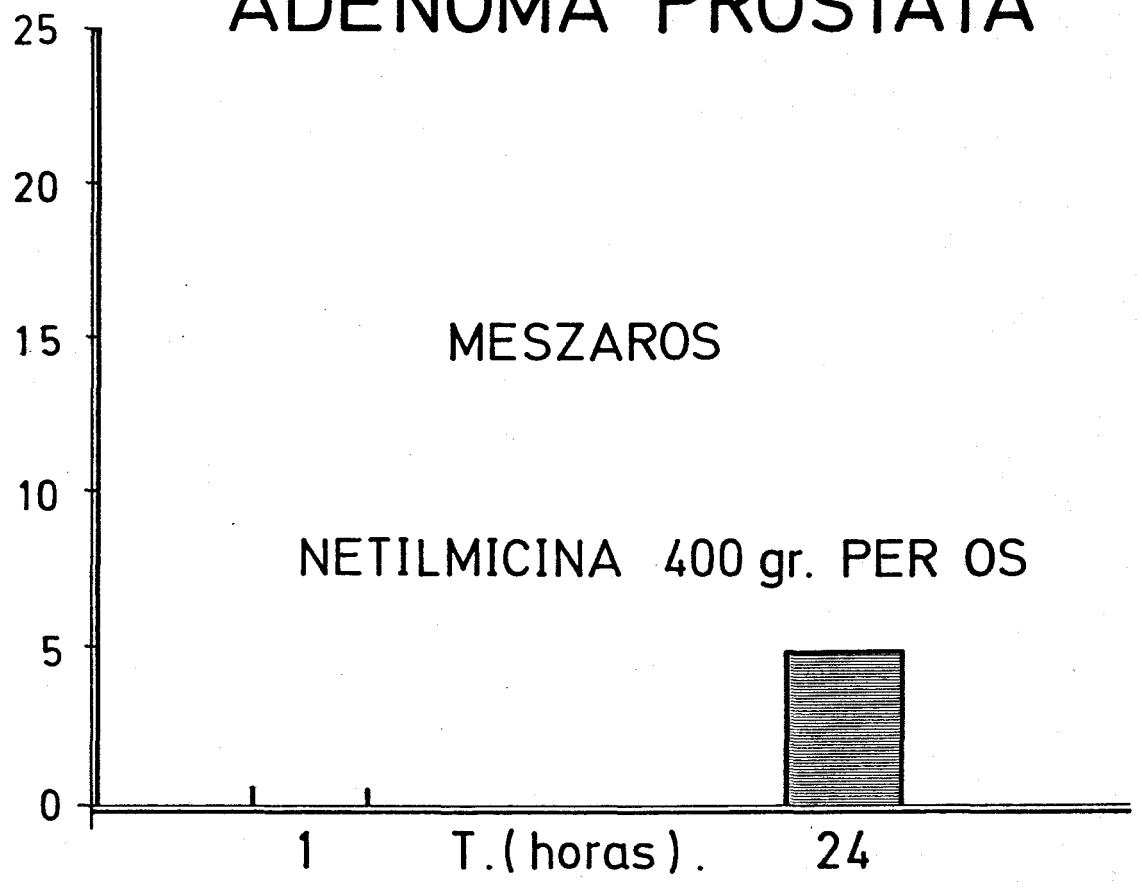
## ADENOMA PROSTATA



Graf.-XI



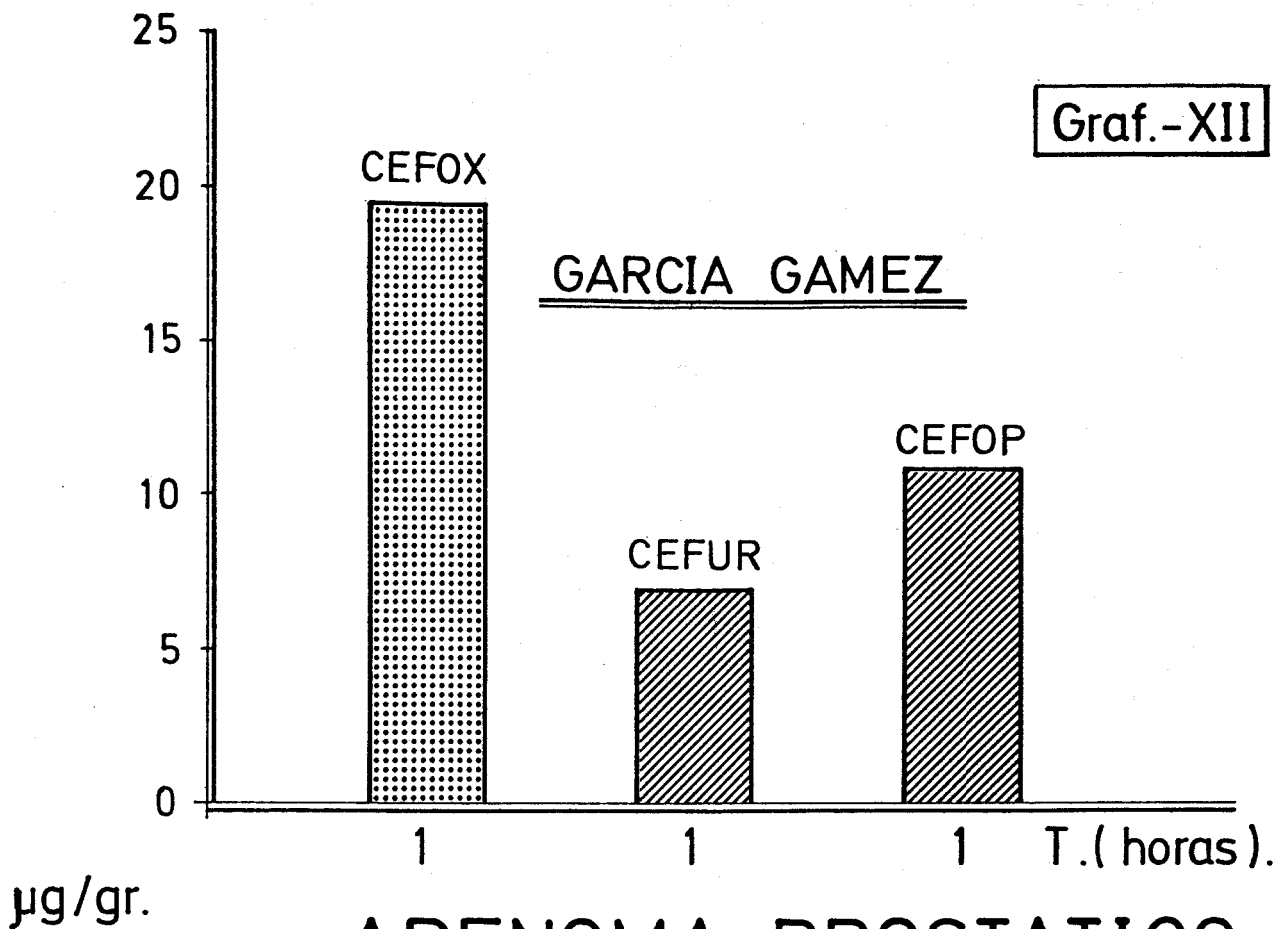
# ADENOMA PROSTATATA



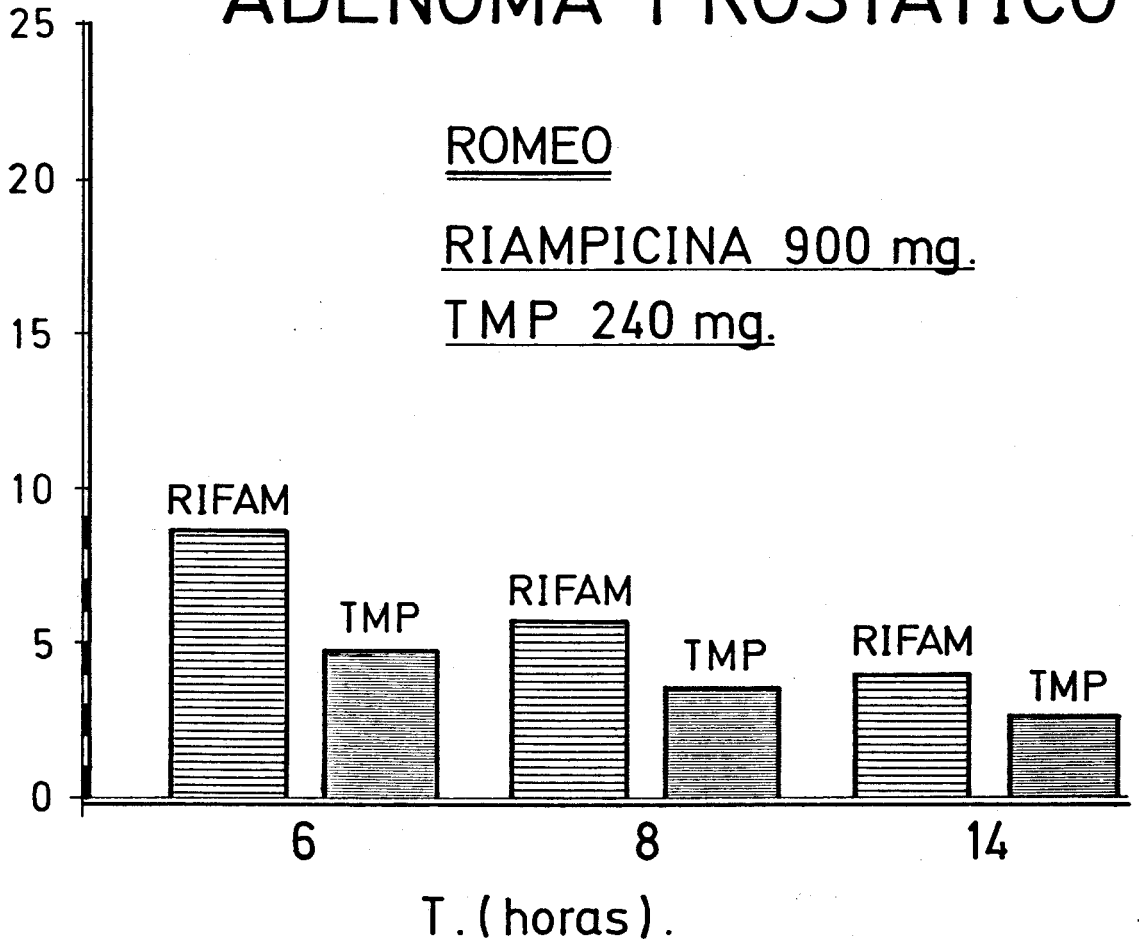
MESZAROS

NETILMICINA 400 gr. PER OS

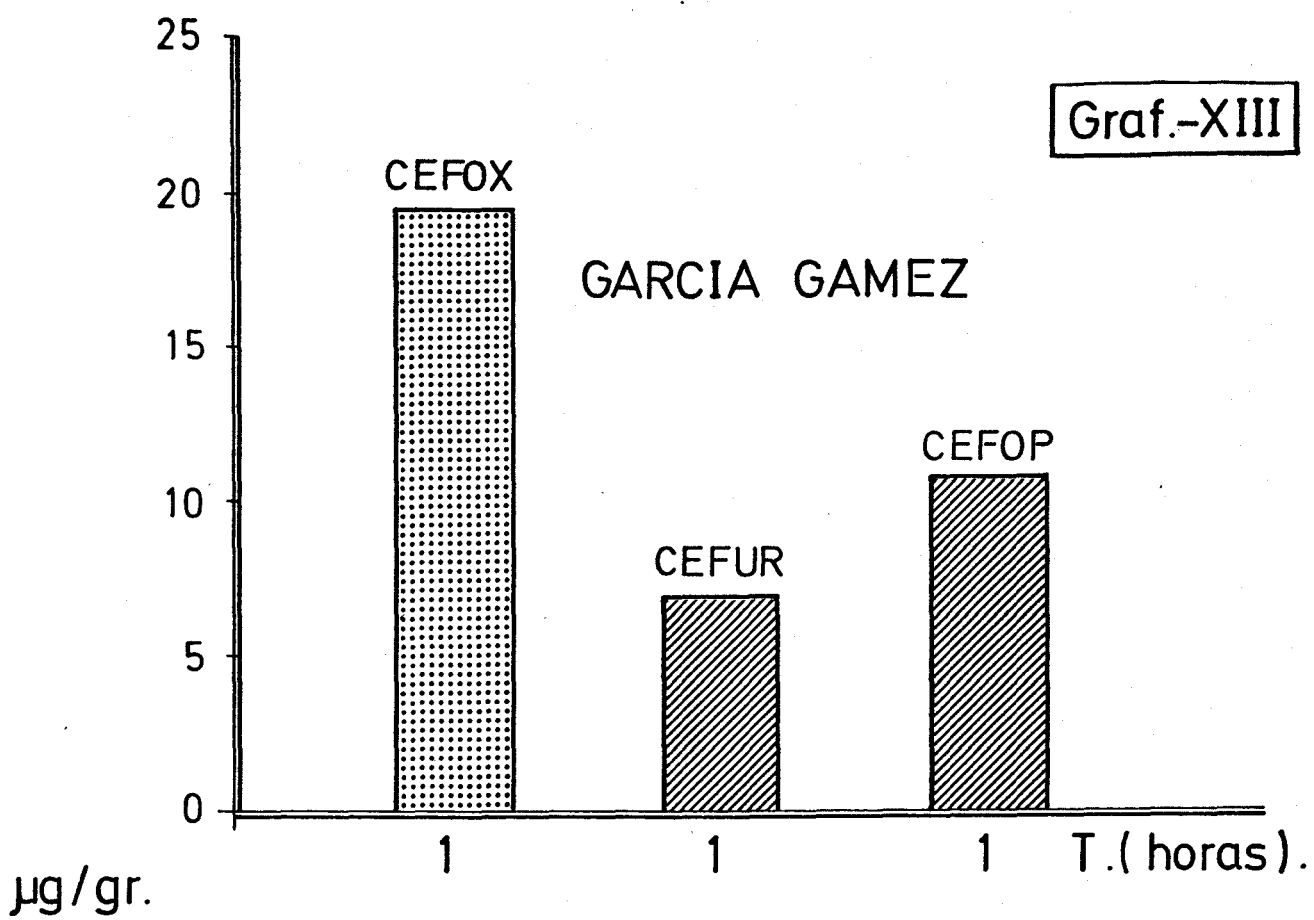
Graf.-XII



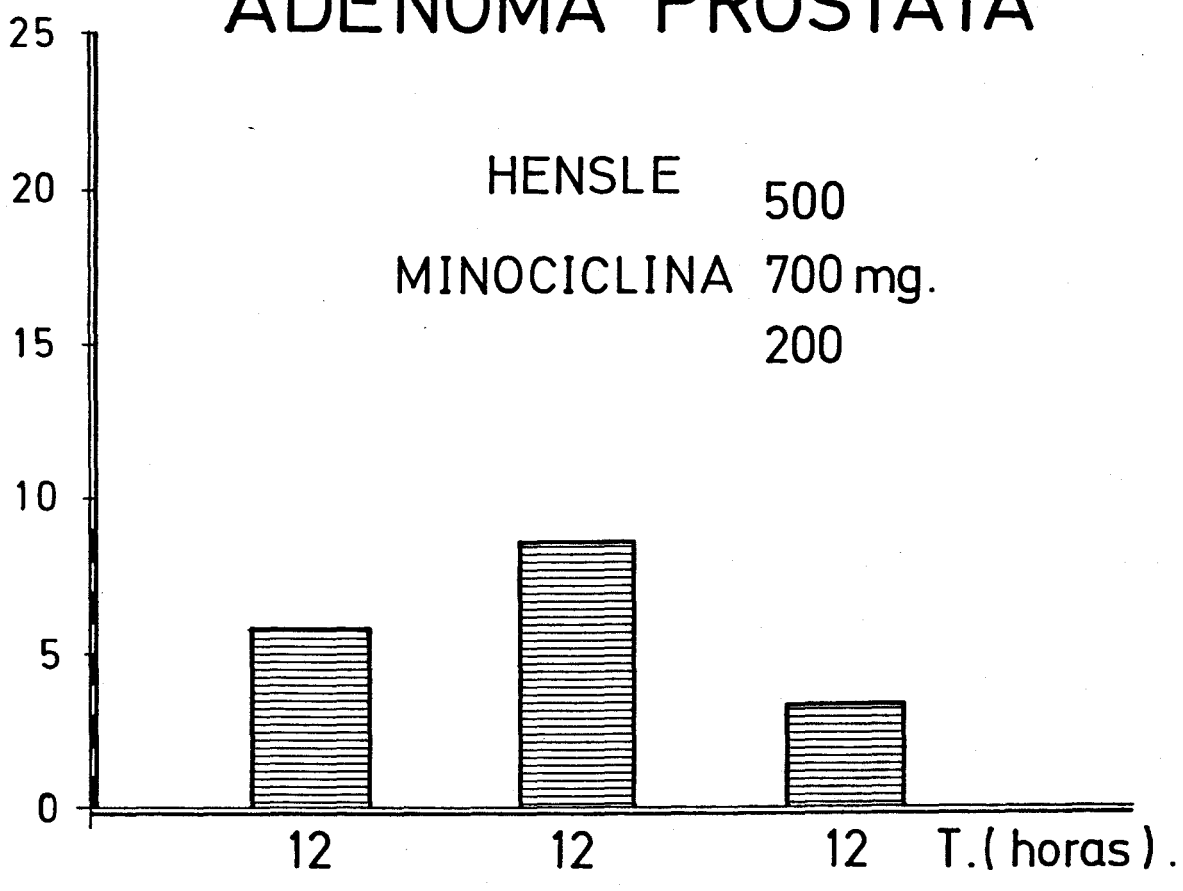
## ADENOMA PROSTATICO



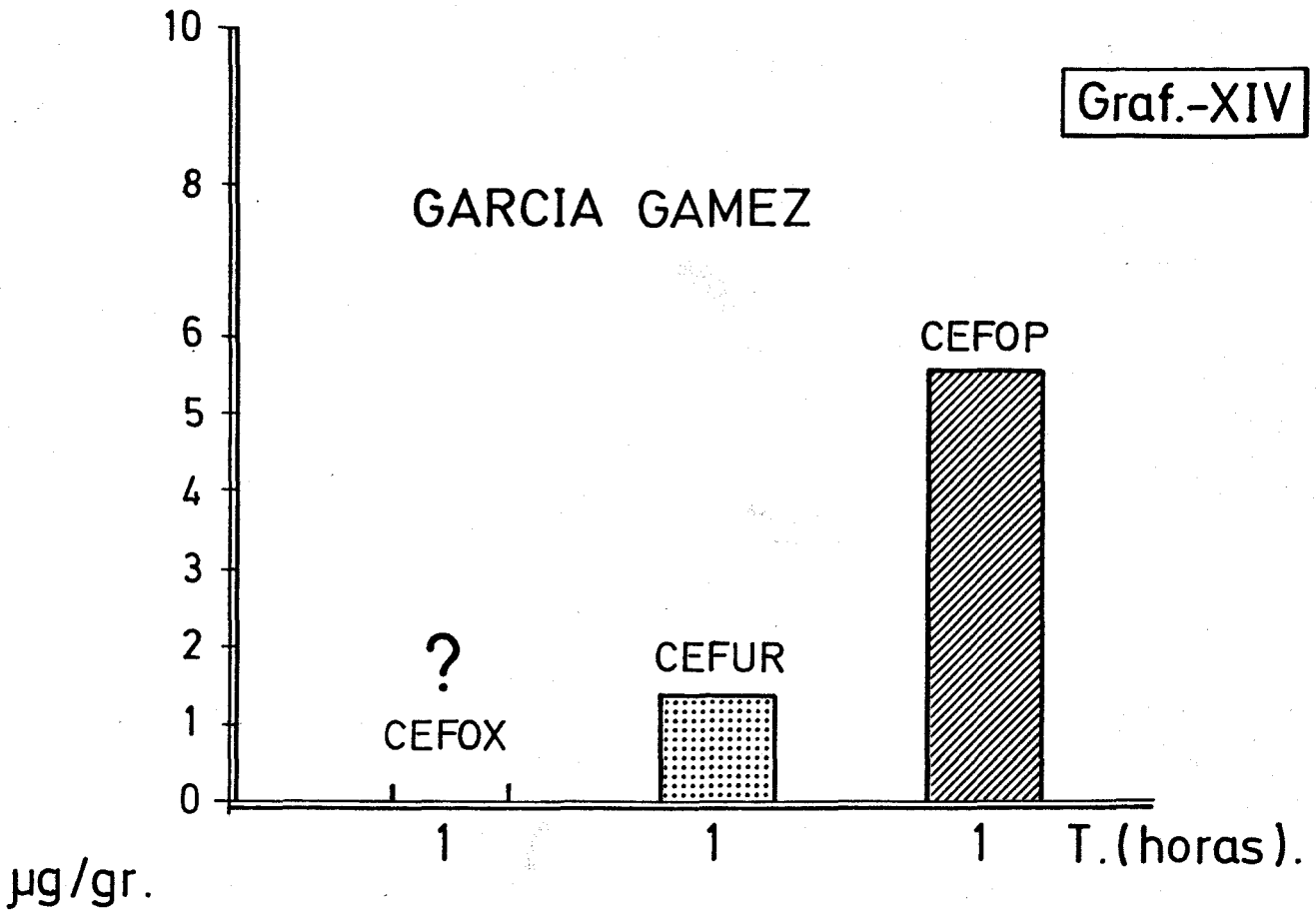
Graf.-XIII



### ADENOMA PROSTATATA



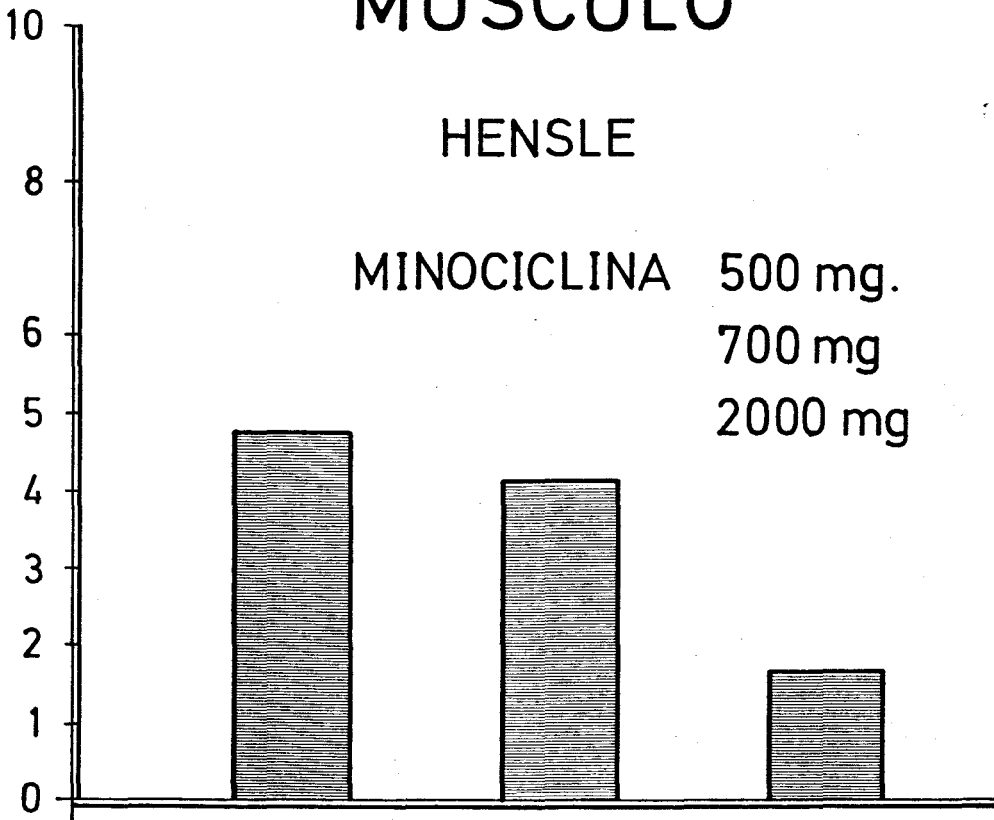
GARCIA GAMEZ



MUSCULO

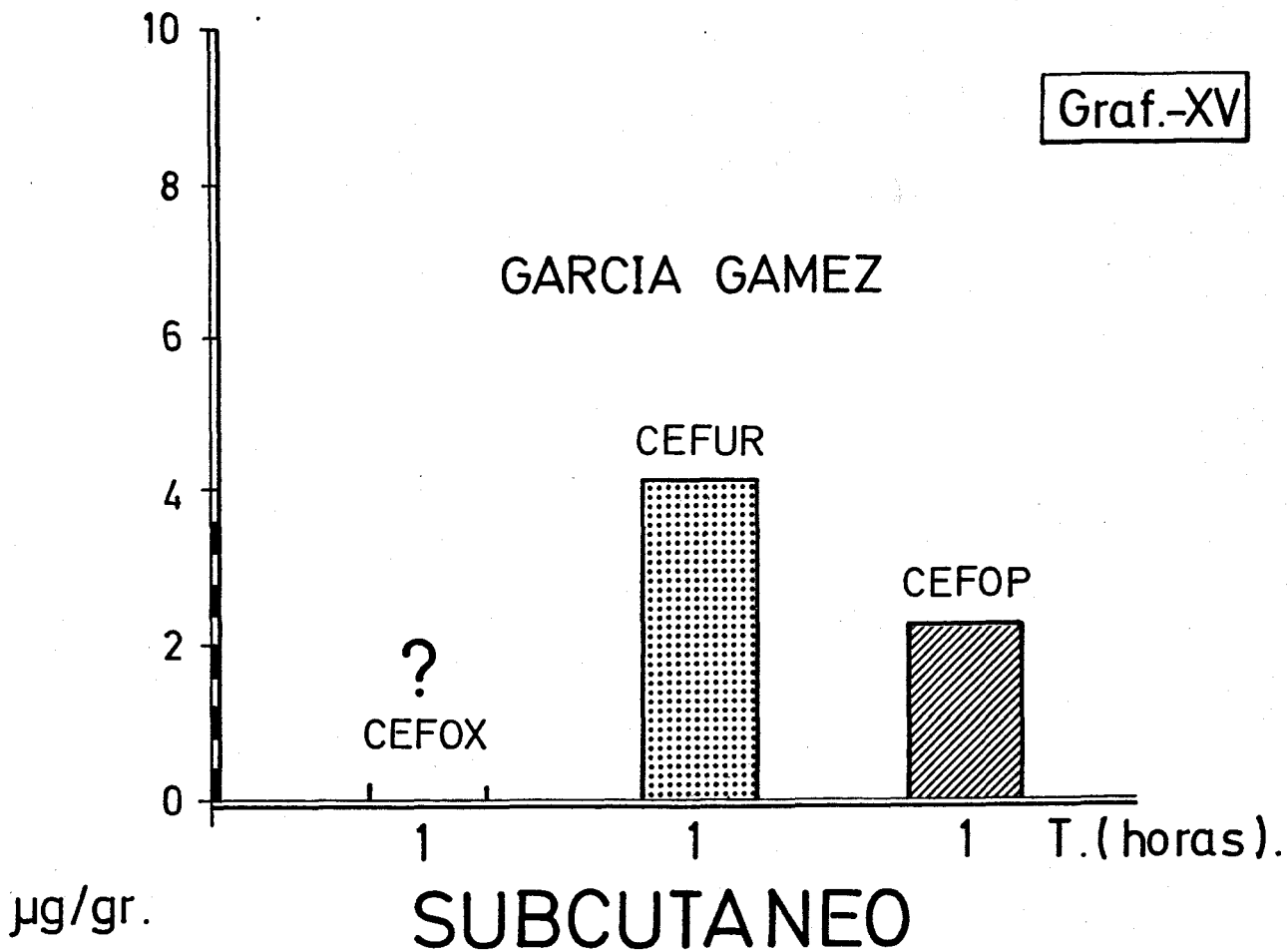
HENSLE

MINOCICLINA 500 mg.  
700 mg  
2000 mg



Graf.-XV

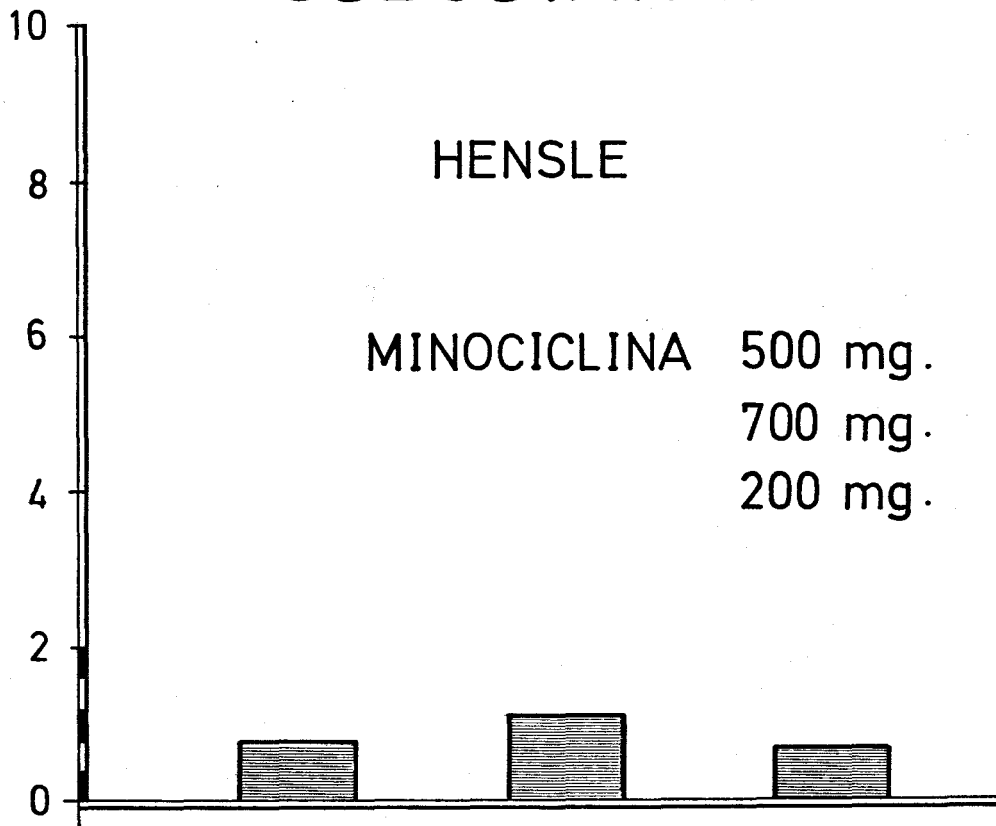
GARCIA GAMEZ



SUBCUTANEO

HENSLE

MINOCICLINA 500 mg.  
700 mg.  
200 mg.





F. CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

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

2.- En la administración de 4 dosis de Cefoxitina (la última, inmediatamente antes de la intervención) hemos obtenido unas concentraciones séricas medias de 30.22 ug/ml a la media hora de la inyección; y 11,65 ug/ml con una sola dosis preoperatoria a la media hora de la inyección. En ambas el valor promedio ha sido de 26.1 y la desviación standard de 5.66.

3.- Trás la administración intramuscular de 750 mg. cada 8 horas de Cefuroxima y otros 750 mg. intravenoso preoperatorio, hemos obteni-

do una concentración de 25.78 ug/ml a los 50 mi minutos de la inyección. El valor promedio ha sido de 24.51 y la desviación standard de 6.62.

4.- Trás la administración de 4 dosis de Cefoperazona hemos obtenido un valor sérico a la media hora de 48.21 ug/ml y trás la administración de 1 sola dosis hemos obtenido un valor a los 75 minutos de 45.12 ug/ml. El valor promedio ha sido 47.37 ug/ml y la desviación stan---dard de 5.76.

5.- Los valores del volumen de distribución general para la Cefoxitina, para la Cefurosima y para la Cefoperazona, obtenidos todos por el método exponencial son de 28.79 litros 31.86 litros y 17.74 litros para casos de 4 dosis.

6.- Consideramos que la obtención del vo

lumen de distribución general por el método exponencial es la ideal ya que al aplicar la fórmula  $C = C_0 \times e^{-k \cdot t}$  para cada valor obtenido en las diferentes concentraciones séricas es la ideal puesto que no tiene el error de la representación gráfica que se da en otros métodos.

7.- Podemos afirmar que la Cefoxitina -- tiene una buena distribución en el agua extracelular accesible (plasma fluido intersticial) introduciéndose en buena cantidad en el agua intracelular.

Esto contrasta enormemente con la gran afinidad que tiene a las proteínas séricas pues su distribución es bastante elevada.

8.- La Cefuroxima tiene un volumen de distribución general bastante elevado lo que indica que su distribución lo hace por igual en el agua plasmática, intersticial e intracelular.

9.- La Cefoperazona es de los tres antibióticos, el que tiene volumen de distribución general menos elevado siendo más constantes sus concentraciones séricas y a la vez mas elevadas.

10.- Creemos sumamente importante la determinación del contenido de hemoglobina en todas las muestras para realizar posteriormente la corrección de la concentración tisular en función de dicho contenido.

Consideramos la existencia de dos tipos de valores diferentes dentro del cálculo de la concentración antibiótica tisular: valores no corregidos y valores corregidos en función de la presencia ó no de la hemoglobina que contiene el tejido.

11.- El volumen de distribución relativo histo específico de la Cefoxitina en cápsula -- prostática, no corregido y corregido, han sido

respectivamente 1.19 y 1.06, en músculo 1.03 y 0.96, en subcutáneo no hemos obtenido concentración alguna, en adenoma 0.55 y 0.50 y en uretra prostática 3.28 y 3.13. En consecuencia y a --- efectos clínicos el antibiótico se concentra -- principalmente y con carácter bactericida en la cápsula prostática y en la uretra prostática, - aceptablemente en el adenoma y en el músculo y nulamente en el subcutáneo.

12.- El volumen de distribución relativo histo específico de Cefuroxima, no corregido y co rregido ha sido 0.36 y 0.07 en cápsula prostática 0.05 y -0.07 en músculo, 0.02 y -0.19 en subcutáneo, 0.27 y 0.21 en adenoma y finalmente --- 2.03 y 1.73 en uretra prostática respectivamente.

En consecuencia y a efectos clínicos la Cefuroxima se concentra principalmente y con -- efecto bactericida en la uretra prostática ha-- ciéndolo débilmente en el adenoma y en la cápsu

la prostática y prácticamente sin efecto a nivel muscular y subcutáneo.

13.- El volumen de distribución relativo histoespecífico de Cefoperazona, no corregido y corregido han sido respectivamente 0.42, y 0.24 en cápsula prostática 0.07 y -0.03 en músculo, 0.02 y -0.09 en subcutáneo, 0.15 y 0.01 en adenoma y finalmente 0.39 y 0.14 respectivamente en uretra prostática. En consecuencia y a efectos clínicos la Cefoperazona se distribuye fundamentalmente en el suero, aceptablemente en cápsula prostática, uretra prostática y adenoma y sin ningún efecto práctico a nivel muscular y subcutáneo.

14.- El hecho de que el volumen de distribución relativo histoespecífico no alcance la unidad en algunos de los valores que hemos mencionado indica que se concentra principalmente en el suero y su paso al agua intracelular -

es mas escaso. Tendrá mas poder bactericida el antibiótico cuyo volumen de distribución relativo histoespecífico alcance valores por encima - de la unidad en todos y cada uno de los parámetros que hemos valorado en esta Tesis Doctoral.



G. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1 - ACAR, J.F.: Antibacterial activity of Tobramycin. Nouvelle Presse Medicale, 17: - 61, Nov. 1.973.
- 2 - ALBARRAN, J. y MOTZ, B.: Contribution à l'étude de l'anatomie macroscopique de la prostate hypertrophiée. Ann. des Mal. des Org. Urin. 20: 769, 1.902.
- 3 - ALTUZZI, P., CATALANO, G., GATTONI, A., - ABBATE, G.F. y ASTARITA, C.: Results obtained with Tobramycin in urinary and extraurinary infections. 8 th. International Congress of Chemotherapy. Athens, 1.973.
- 4 - ANDREWS, J. WILLIAMS, J.D. y GEDDES, A.M.: Bacteriological Studies with Tobramycin. 8th. International Congress of Chemotherapy. Athens. 1.973.

5 - ANTON, A.H.: Drug-induced change in distribution and renal excretion of sulfonamides. J. Pharmacol. Exp. Ther. 134: 291, 1.961.

5 (bis)-Dr. AYARRA, Tesis Doctoral, Sevilla. 1980

6 - BARRY, A.L., THORNSBERRY, C., JONES, R.N., FUCHS, P.C., GAVAN, T.L. y GERLACH, E.H.: Cefuroxime, and in vitro Comparison with six other Cephalosporins. Proc. roy. Soc. Med. 70: 9, 1.977.

7 - BAUMELLER, S., KJAER, T., and MAEDSEN, P.: Prostatic tissue and secretion concentrations of rosamycin and eritromycin. Experimental studies in the dogs. Inv. Urol. 15: 158-160, 1.977.

8 - BERGOGNE-BEREZIN, E., EVEN, P., BERTHELOT, G. y PIERRE, J.: Cefuroxime: Pharmacokinetic Study in Bronchial Secretions. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 34-37, 1.977.

- 9 - BEVAN, J.A.: Fundamentos de Farmacología. Introducción a los principios de acción de los fármacos. Harle S.A. de C.V. México (2ª edición) 1.976.
- 10 - BIRBAUM, J., STAPLEY, E.O. MILLER, A.K. - WALLICK, H., HENDLIN, D. y WOODRUFF, H.B.: Cefoxitin, a Semisynthetic Cephamicin: a Microbial Overview, J. Antimicro. Chemo--ther. 4 (Suppl. B): 15-32, 1.978.
- 11 - BLANCHARD, P., RUDHARDT, M. FABRE, J. y - LESKI, M.: Pharmacocinétique de divers antibiotiques dans les tissues. Schweiz. -- med. Wschr. 107 (17): 589-596.
- 12 - BODEY, G.P. y WEAVER, S.: In vitro Studies of Cefamandole; Antimicrob. Agents of Chemother. 9 : 452-457, March, 1.976.

13 - BOROBIO, M.V., AZNAR, J. JIMENEZ, R. GARCIA, F. y PEREA, E.J.: Comparative in vitro activity of LY 127935 and Cefoperazone with other Bactam Antibiotics against Anaerobic Bacteria. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 17: 129-131, Feb. 1.980.

13-B - BORSKY: Citado por Winningham.

13-C - BRANNAN, W.: Treatment of chronic prostatitis. Comparison of Minocycline and Doxycycline, Urology 5: 626-631, 1.975.

14 - BRODIE, B.B.: Physicochemical and Biochemical Aspects of Pharmacology. J. Am. Med. Assoc. 202: 600-609, 1.967.

15 - BRODIE, B.B. y REID, W.W.: The value of -- Determining the Plasma Concentration of -- Drug in Animals and Man in fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition. Edited by Ladu., B.N., Mandel, H.G. y Way E. L., The Williams and Wilkins Company, Baltimore, Ms., 328-339, 1.971.

- 16 - BROGARD, J.M., KOPFERSCHMITT, J., PINGET, M., ARNAUD J.P. y LAVILLAUREIX, J., Cefuroxime Concentrations in Serum, Urine And Bile: Pharmacokinetic Profile. Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 42-49, 1.977.
- 17 - BRUMFITT, W., KOSMIDIS, J., HAMILTON-MILLER, J.M. T., y GILCHRIST, J.N.G.: Cefoxitin - and Cephalotin: Antimicrobial Activity. - Human Pharmacokinetics, and Toxicology, - Antimicrob, Agents and Chemoter, 6: 290-299, Sept. 1.974.
- 18 - BUSH, R.P. MAXIN, T.E., ALLEN, N. JACOB, - T.A. y WOLF, F.J.: Analysis of Cefoxitin, Cephalothin and their Decylated Metabolites in Human Urine by High Perfomance Liquid Chromatography, J. Cromatogrophy 99: 609-618, 1.974.

- 19 - BUTLER, I.: The distribution of drugs en:  
LADU, B.N., MANDEL, H.G. y WAY, E.L.: Funda  
mentals of drug metabolism and drug dispo  
sition. Williams and Wilkin. Comp., Balti  
more, 1.971.
- 20 - CAINE, M., RAZ, S. y ZEIGLER, M.: Adrenerg  
ic and cholinergic receptors in the hu--  
man prostate, prostatic capsule and blad-  
der neck. British Journal of Urology, 47:  
193, 1.975.
- 21 - CAPEL-EDWARDS, K., ATKISON, R.M., PRATT,  
A.H., A.H., PATTERSON, G.G., WHEELDON, J.  
M. FOORD, R.D.: The Toxicology of Cefuro-  
xime. Proc. roy. Soc. Med.: 70: 11-17, --  
1.977.
- 22 - COX, C.E.: Intravenous Cefoxitin Sodium -  
in the Treatment of Urinary Tract infec--  
tions. J. If Antimicrob. Chemotherapy 4 -  
(Suppl. B): 193-195, July 1.978.

- 23 - CURRY, S.H.: Drug disposition and Pharmacokinetics Blackwell Scientific Publications, Oxford, 2ª Edición. 145-177, 1.977.
- 24 - CHO, A.K.: Absorción, distribución y excreción de los fármacos, en fundamentos de Farmacología Bevan J.A.: Harle S.A. de C.V. México, 2ª Edición, pág. 8, 1.976.
- 25 - DAIKOS, G.K., KOSMIDIS, J. STATHAKIS, C. ANYFANTIS, A., PLAKOUTSIS, T. y PAPATHANASIOU, J.: Bioavailability of Cefuroxime in various sites including Bile, Sputum and Bone, Proc. roy. Soc. Med. 70(9): 38-41, 1.977.
- 26 - DEMING, C.L., WOLF, J.S.: Anatomical origin of benign prostatic enlargement, J. Urol 42, 566 (1.939).



- 27 - DE SANDRE, G.: Preliminary Clinical Experience with Cefuroxime; Report on One Hundred Cases. Proc. roy. Soc. Med. 70(9): - 101-102, 1.977.
- 28 - DONKER, P.J.: Anatomy and physiology of the urethra. XVith Congress of the International Society of Urology. Abstract --- book. Amsterdam, 1-6 Julio, 1.973.
- 29 - DOST, H.: Sobre la comparación entre los conceptos de aclaramiento e incorporación. Ach. Exper. Path. Pharmacol. 213: 435-452, 1.951.
- 29-B - DUNN, B., and STAMEY, T.: Antibacterial concentrations in prostate fluid. Nitrofurantoin. J. of Urol, 97: 505-507, 1.967.
- 30 - EDELMAN, I.S. y LEIBMAN, J.: Anatomy of Body, Water and Electrolytes, Am. J. Med. 27: 256-277, 1.959.
- 31 - EL BADAWI, A. y SCHENK, E.A.: New theory of innervation of vesicourethral junction and external urethral sphincter, J. Urol 111: 613, 1.974.

- 32 - ELIASSON, R.: Clinical examination of infertile men. In Human semen and fertility regulation in men. Chap. 29, pág. 321, -- Edit. by E. Hafez Mosby Comp. Saint Louis 1.976.
- 33 - FABRE, J., BLANCHARD, P. y RUDHARDT, M.: Pharmacokinetics of Ampicillin, Cephalo--tin and Doxycycline in various Tissues of the Rat. Chemotherapy 23: 129-141, 1.977.
- 34 - FELDMAN, S. Ph. D.: Drug distribution, -- Med. Clin. of North America 58 (5), Sept. 1.974.
- 35 - FILLASTRE, J.P., LERY, A., GODIN, M., OK--SENHLENLER, G. y HUMBERT, G.: Pharmacokinetics of Cefoxitin Sodium in Normal Subjects and in Uraemic Patiena J. of Antimicrob. Chemotherapy. 4 (Suppl. B): 79-83, 1.978.

- 36 - FLOCKS, R.H.: The arterial distribution -  
with in the prostate gland: its role in -  
transurethral prostatic resection. J. Urol  
37: 524, 1.937.
- 37 - FLOCKS, R.H., Culp, D. y Porto, R.: Lym--  
phatic spread from prostatic cancer. J. -  
urol 81: 194, 1.959.
- 38 - FOORD, R.D.: Cefuroxime: Human pharmacoki  
netics. Antimicrobial Agents and Chemothe  
rapy, 9 (5): 741-747, May. 1.976.
- 39 - FRANKS, L.M.: Benign prostatic hyperpla--  
sia: gross and microscopic anatomy. Benign  
Prostatic Hyperplasia, NIAMDD Workshop Pro  
ceedings. GRAYHACK, J.T., WILSON, J.D. and  
SCHERBENSKE, M.J., Editors National Institu  
tes of Health, Bethesda, Maryland, Feb. -  
20-21, 1.975.

- 40 - GARCIA IGLESIAS, M.C.: BOROBIO, M.V.: AZ-  
NAR, J. PEREA, E.J.: Cefamandole activity  
against anaerobes effect of different cul-  
ture media. Drugs Expl. Clin. Res. 5 ---  
(2-3): 153-158, 1.979.
- 41 - GARRET, E.R.: Kinetics of Antimicrobial -  
Action. Scam. J. Infect. Dis. 14: 54-85,  
1.978.
- 42 - GIBALDI, M. y FELDMAN, S.: Pharmacokinetic  
basis for the influence of route of admi-  
-nistration on the area under the plasma -  
concentration time-curve J. Pharm. Sci. -  
58: 1477, 1.969.
- 43 - GIBALDI, M.: Introducción a la Biofarma--  
cia. Ed. Acribia. Zaragoza, Pág. 3, 1.974.
- 44 - GIL VERNET, S.: Enfermedades de la prósta-  
ta. (Patología urogenital). Tomo II, vol.  
II, Madrid, Ed. Paz Montalvo, 1.955.

- 45 - GIL VERNET, S.: Fisiología da miccao. Ga-  
zeta Med. Portuguesa 12: 511, 1.959.
- 46 - GIL VERNET, S.: Innervation somatique et  
végétative des organes génito-urinaires.  
Helvetica Chirurgica Acta 31: 434, 1.964.
- 47 - GIL VERNET, S., citado por Cifuentes De--  
latte, L.: Cirugía Urológica Endoscópica,  
Edit. Paz Montalvo, Madrid, 1.961, p. 20.
- 48 - GOLDSTEIN, A.: ARONOW, K. KALMAN, S.A.: -  
Farmacología, Standfor, California, 2ª --  
Ed.: Ed. Linnsa, México, 100-199, 1.978.
- 49 - GOMES-LUS, R.: RUBIO CALVO, M.C., ESPINO-  
SA DAVILA, C., MARTINEZ PIRIZ, R. y GAR--  
CIA GARCIA, C.: The efficacy of Cefuroxi-  
me in Urinary Tract Infections Proc. roy.  
Soc. Med. 70 (9): 162-165, 1.977.

- 50 - GOMME, L.: Cefuroxime Treatment of Patients with Lower Respiratory and Urinary Tract. Infections. Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 82-85, 1.977.
- 51 - GOODWIN, C.S.: RAFERTY, E.B.: GOLBERG, A. D.: SKERGGGS, H., TILL, A.E. y MARTIN, L.M. Effects of rate infusion and Probenecid on Serum Levels Renal Excretion and Tolerance of Intravenous Doses of Cefoxitin - in Humans; Comparison with Cephalotin, - Antimicrob. Agents, and Chemother. 6: 338-346, Sept. 1.974.
- 52 - GOTO, S.: The in vitro and in vivo Antibacterial activity of Cefuroxime. Proc. - roy. Soc. Med. 70 (9): 56-62, 1.977.
- 53 - GRANINGER, W.: PICHLER, H., MULAC, D.: -- BUHM, M. y SPITZY, K.H.: Clinical Evaluation of the effects of Cefuroxime in Patients with pyelonephritis and Osteomyeli--

- tis. Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 148-150, 1.977.
- 54 - HENSLE y COLS.: Journal of Urology. Vol. 118, Pág. 609-611. 1.977.
- 55 - HESSL, J. and STAMEY, T.: The passage of tetracyclines across epithelial membranes with special reference to prostatic epithelium. J. of Urol. 106: 253-256, 1.971.
- 56 - HUTCH, J.A. y RAMBO, O.N.: A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and the urinary sphincter system. J. Urol 104: 443, 1.970.
- 57 - JAHRE, J.A.: NEU, H.C. PARRY, M.F. y GOLDBERGER, M.J.: Cefoxitin Sodium and Cephalothin in the treatment of Sevens Infections, J. Antimicrobial Chemotherapy. 4: 167-178, 1.978.

- 58 - JOHANNISSON, E.: Cytological evaluation - of the prostatic massage specimen in inflammatory conditions, Proceed. Vth. World. Congr. of Fertility and Ster. Excerpt. Med. Congr. Series 133: 623, 1.967.
- 59 - JONES, R.N., THORNBERRY, C., BARRY, A.L., FUCHS, P.C., GAVAN, T.L. y GERLACH, E.H.: BL-5786, a New Parenteral Cephalosporin. II. In vitro Antimicrobial Activity Comparison with Six Related Cephalosporina, J. Antibiotics, vol. XXX, 12, 1107-1114, 1977.
- 60 - JORES, L.: Über die hypertrophie des sogenannten Mittellappens der Prostata. Virchows Arch. Path. Anat. 132, 224 (1894).
- 61 - KAHN, N., ROSS, S., RODRIGUEZ, W., CONTRONI, G. y SAZ, A.K.: Clinical Trials with Cefuroxime in Chest Disease. J. Am. Med. Assoc. 229: 298, 1.974.



- 62 - KAPLAN, J.M., MC CRACKEN, G.H. Jr., SNEYDER, E.: Influence of Methodology upon Apparent Concentrations of antibiotics in Tissue. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 3 (2): 143-146, Feb., 1.973.
- 63 - KHANNA, O.P., HEBER, D.L. y GONICK, P.: - Cholinergic and adrenergic neuroreceptors in urinary tract of female dogs. Urology 5: 616, 1.975.
- 64 - KOCH-WESER, J.: Serum drug concentrations as Therapeutic Guides. New Engl. J. Med. 287: 227-231. 1.972.
- 65 - KOSMIDIS, J., HAMILTON-MILLER, J.M.T., GILCHRIST, J.N.G., KERRY, D.W. Y BRUMFITT, W.: Cefoxitin, a New Semisynthetic Cephalosporin: An in vitro and in vivo comparison with Cephalotin, Brit. Med. J. 4 653-655, Dec. 1.973.

- 66 - KUNIN, C.M.: Effect of serum binding on --  
distribution of penicillins in the rabbit.  
J. Lab. Clin. Med. 65: 406, 1.965.
- 67 - KUNIN, C.M.: Binding of antibiotic to Ti-  
ssue Homogenates. The Journal of infectious  
disease. 121 (1) 55-63, Jan. 1.970.
- 68 - LAVERDIERE, M., WHEELER, N. SABATH, L.D.:  
Cefuroxime Resistance to Staphylococcal -  
B-Lactamases. Proc. roy Soc. Med. 70 (9):  
72-73, 1.977.
- 69 - LE DUC, I.E.: The anatomy of the prostate  
and the pathology of early benign hyper--  
trophy. J. Urol, 42, 1217 (1.939).
- 70 - LEUN, T. y WILLIAMS, J.D.: B-Lactamases -  
of Bacteroides Fragilis and their Activi-  
ties against Cephalosporins. I. Congress  
of Chemotherapy., 1 : 485-487 1.978.

- 71 - LOTHAL SACHS: Estadística Aplicada. Ed. - Labor, Barcelona 1.978.
- 72 - LOWRY, O.H. HASTINGS, A.R.: Histochemical changes associated with aging. I. Methods and calculations J. Biol. Chem. 145: 257-269. 1.942.
- 73 - LOWSLEY, O.S.: The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the -- neck of the urinary bladder. Amer. J. -- Anat. 13: 299, 1.912.
- 74 - MC FARLONE, J.A., MITCHEL, A., WALSH, J.M. and ROBERTSON, J.: Spiramycin in the prevention of postoperative staphylococcal - infection. Lancet 1: 1-4, 1.968.

- 75 - MC NEAL, J.E.: Developmental and comparative anatomy of the prostate. Benign Prostatic Hyperplasia. NIAMDD Workshop Proceedings. Grayhack J.T. Wilson, J.D. and Scherbenske, M.J. Editoris, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Febrero 20-21, 1.975.
- 75-B - MADSEN, P., WOLF, H., BARQUIN, O., and RHODES P.: The nitrofurantoin concentration in prostatic fluid of human and dogs. J. of Urol - 100-54-56, 1.968.
- 76 - MARSHALL, E.K. Jr. EMERSON, K. Jr y CUTTING W.C.: The distribution of Sulfamilamide in the organismo. J. Pharm. Expl. Therap. 61: - 196-204, 1.37.
- 77 - MASHIMO, K.: Clinical Experience with Cefoxitin Sodium, J. Of Antimicr. Chemother. 4 (Suppl. B): 113-116, 1.978.
- 78 - MEARES, E., and STAMEY, T.: Bacteriologic localization patters in bacterial prostatitis and urethritis. Invest. Urol. 5 : 492-496, 1.968.

- 79 - MESZAROS, J.: 12th Congreso Internacional de Quimioterapia, Abstracts. 115, pág. 145.
- 80 - MIKI, F.: An Evaluation of Cefuroxime in Internal Medicine. Proc. roy. Soc. Med. - 70 (9): 107-110, 1.977.
- 81 - MILLER, A.K. CELOZZI, E., KONG, Y., PELAK, B.A., HENDLIN, D. y STAPLEY, E.U.: Cefoxitin a semi-synthetic Cephameycin antibiotic: In vitro evaluation Antimicrobial agents and Chemotherapy 5: 33-37, 1.974.
- 82 - MOBERG, I. y WENNBERG, K.: Treatment of - Females with acute Gonorrhoea using Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 128-130, 1.977.
- 83 - MOORE, R.A.: Benign hypertrophy of the -- prostate. A morphological study J. Urol, 50, 680, (1943).

- 84 - MOORE, R.A.: Benign hypertrophy of the -- prostate. A morphological study J. Urol, 50, 680 (1943).
- 85 - MOTZ, B., Perearnau, J.: Contribution a l'evolution de l'hypertrophie de la prostate. Ann. Mal. Org. gén-urin a l'evolu-- tion de l'hypertrophie de la prostate. -- Ann. Mal. Org. gén-urin. 2, 152 (1905).
- 86 - NAKAGAWA, K.: Phase one Clinical Study on Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 22-24, 1.977.
- 87 - NEU, H.C.: Cefoxitin a Semisynthetic antibiotic: Antibacterial spectrum and resistence to hydrolysis by gram-negative B-Lactamases. Antimicrobial agents and Chemotherapy 6: 170-176, 1.974.

- 88 - NIELSEN, P. y RASMUSSEN, F.: Trimethoprim and Sulphadoxine in Swine. Half-lives, volumen of distribution and tissues concentrations. Zbl. vet. Med. A., 22: 564-571. -- 1.975.
- 89 - NORRBY, R., BRORSSON, J.E., SEEBERG, S.: Comparative study of the in vitro antibacterial activity of Cefoxitin, Cefuroxime and Cephaloridine. Antimicrobial agents - and Chemotherapy, 9: 506-510. 1.976:
- 90 - NORRBY, R., FOORD, R.D., PRICE, J.D. HED-LUND, P.: Pharmacokinetic and clinical -- studies on Cefuroxime Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 25-32, 1.977.
- 91 - NOTARI, R.E.: Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 2<sup>a</sup> edic. Marcel, Dekker, New - York, 1.975.

- 92 - O'CALLAGHAN, C.H., SYKES, R.B., RYAN, D. M., FOORD, R.D. y MUGGLETON, P.W.: Cefuroxime a new Cephalosporins antibiotic. --- Journal of Antibiotics. 29: 29-37, Japan, 1.976.
- 93 - O'CALLAGHAN, C.H.: The Pharmacokinetics - of Cefuroxime in man in relations to its Antibacterial Activity. Proc. roy. Soc. - Med. 70 (9): 4-10, 1.977.
- 94 - O'CALLAGHAN, C.H.: In vitro activity and Pharmacokinetics of Cefuroxime, in compa<sup>u</sup>rition with other cephalosporins. Glaxo-Allenburys Research (Green-ford) Ltd. Mid<sup>u</sup>dlesex, England (I. Congreso Mediterraneo de Quimioterapia) Madrid, Sept. 1.978.



- 95 - ONISHI, H.R., DADUST, D.R., ZIMMERMAN, S. B., HENDLIN, D. y STAPLEY, E.O.: Cefoxitin a Semi-synthetic Cephamycin antibiotic. Resistance to B-Lactamasa inactivation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 5: 38-48, 1.974.
- 96 - PEREA, E.J., TORRES, M.A. y BOROBIO, M.V.: Synergism of Fosfomicin-Ampicillin and - Fosfomicin-Chloramphenicol against Salmonella and Shigella. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 13 (5): 705-709. May - 1.978.
- 97 - PEREA, E.J., AZNAR, J. GARCIA IGLESIAS, - M.C. y BOROBIO, M.V.: Cefoxitin Sodium Activity against Anaerobes: Effects of the Inoculum Size, PH variation and Different Culture Media. J. of Antimicrobial Chemotherapy. 4 (Supl. B): 55-60, 1.978.

- 98 - PERKINS, R.L.: Surgical Consideration in Skin and soft-tissue infections and Osteomyelitis treated with Cefoxitin Sodium. J. Antimicrob. Chemother. 4 (Suppl. B): - 183-187, 1.978.
- 99 - PHILLIPS, I.: The Susceptibility of Neisseria Gonorrhoeae to Cefoxitin Sodium. J. of Antimic. Chemother. 4 (Suppl. B): 61-64, 1.978.
- 100 - PIOT, P., VAN DICK, E. y MEHEUS, A.: Activity in vitro of Cefuroxime and six other Antimicrobial agents against Neisseria Gonorrhoeae isolated in Belgium and Rwanda. Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 118-121, -- 1.977.
- 101 - PLA DELFINA, J.M. DEL POZO, A.: Manual de iniciación a la Biofarmacia. Universidad. Departamento de Farmacia Galénica. 127-163, Barcelona, 1.974.

- 102-bis - PTAU y SACHS: Cronic bacterial prosta-  
titis. New Therapeutic aspects. Br. J.  
Urol. 103: 187-94. 1.976.
- 102 - PLOMP y Cols.: Concentrations of Thiamfe-  
nicol in Ejaculated and Prostatic Tissue.  
Current Chemotherapy. Vol I, pág. 410-415.  
1.977.
- 103 - RANDALL, A.: Surgical pathology of prosta-  
tic obstructions. Williams and Wilkins Co.,  
Baltimore, 1.931.
- 104 - RAZ, S. y CAINE M.: Adrenergic receptors  
in the female canind urethra. Invest. Urol.  
7: 136, 1.969.
- 105 - REICHLE, C.W.: Analysis of Multicenter in  
vitro study, Data on file at Rahway, N.J.  
J. Pharmacol. exp. Ther. 142: 618, 1.963.
- 106 - REISCHAUER, F.: Die Entstehung der soge--  
nannte Prostata hypertrophie. Wirchows --  
Arch. Path. Anat. 256, 357 (1925).

- 107 - REISCHAUER, F.: Ueber die formale und Kausale Genese von Prostata hypertrophie und Prostatakarzinom. Z. f. Urol, 43, 352 -- (1950).
- 108 - RENLUND y cols. : Immynologika. Edición Especial Española. Pág. 42-56. Diciembre 1.980.
- 109 - RICHMOND, M.H.: B-lactam Antibiotics and B-lactamases: Two sides of a continuing Story. Reviews of Infections Diseases. 1: 30-36, 1.979.
- 110 - RIEGELMAN, S., LOO, J.C.K. y ROWLAND, M.: Short coming in Pharmacokinetics analysis by conceiving the body to Exhibit Properties of a single Compartment. J. Pharm. Sci. 57: 117-123, 1.968.

- 111 - RIEGELMAN, S., LOO, J.C.K. y ROWLAND, M.:  
Concepto de volumen de distribución y posibles errores en la evaluación de este parámetro. J. Pharm. Sci. 57: 128-133, -- 1.968.
- 112 - RODRIGUEZ CREIXEM, M.: 12th Congreso Internacional de Quimioterapia, Abstract 115 pág. 76.
- 113 - ROLAND, F.J., CORKHILLA, J.E., ALERGANT, C.D., ARYA O.P. REES, E. y ANNELS, E.H.:  
Cefuroxime and post-gonococcal urethritis. Lancet, 1379, 1.976.
- 114 - ROLINSON, G.N. y SUTHERLAND, R.: Binding of antibiotics to serum proteins. Brit. - J. Pharmacol. Chemother. 25: 638, 1.965.

- 115 - ROMANUS, E.: Pelvo-spondylitis ossificans in the male and genitourinary infection. Act. Med. Sand. Sup. 280, 1.953.
- 116 - Romeo, B. y cols.: 12th Congreso Internacional de Quimioterapia. Abstract. 115, - pág. 255.
- 117 - RONCORONI, A.J., MANUEL C, MEDJAR, C., -- BAUCHET, J. and MARIAN D.: Cefamandole bone diffusion in patients undergoing total hip replacement Chemotherapy 27: 166-172, 1.981.
- 118 - ROSSACHINO, F.: Experience in the treatment of Infections in Infants and Children with Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 188-190, 1.977.

- 119 - RUSSEL, A.D., TOTTLE, P.C. y CHAPMAN, D. G.: Lysis Induced by Cefoxitin Sodium, of Gram-negative Bacteria Containing Varius R. Factors. J. Antimicrob. Chemother. 4 - (Suppl. B): 33-40, 1.978.
- 120 - SACK, K. FREISLEBEN, H., SCHULZ, E., MA--RRE, R. y HENKEL, W.: Experimental Investigations of Cefurozime in Renal Toleran- ce and Therapeutic Efficacy in Pyelonephri- tis. Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 134-138, 1.977.
- 121 - SALES, J.E.L. y RIMMER, D.M.D.: Biliary - Tract Excretion of Cefuroxime. Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 95-96, 1.977.
- 122 - SANCHEZ MARTINEZ, J., GOIZ DURAN, I. y RO- DRIGUEZ SOLIS, L.: Cefoxitin Sodium in -- the Treatment of Respiratory Infections. J. Antimicrob. Chemother. 4 (Suppl. B): - 189-192, 1.978.

- 123 - SCHALKHAUSER, K. y ADAN, D.: Infection 8 (1.980) Suppl. 3, página 327. Zur Diffusion von Cefotaxim in Verschiedene Gewebe des Urologischen Bereichs.
- 124 - SCHROGIE, J.T., DAVIES, R.O., YEH, K.C., ROGERS, D., HOLMES, G.I., SKEGGS, H. y -- MARTIN, C.M.- Bioavailability and Pharmacokinetics of Cexitin Sodium. J. Antimicrob. Chemother. 4 (Suppl. B): 69-78, --- 1.978.
- 125 - SCHROGIE, J.J., DAVIES, R.D., YEH, K.C. - ROGERS, D., HOLMES, G.I., SKEGGS, H. y -- MARTIN, C.M.: Pharmacokinetics and Comparative Pharmacology of Cefoxitin and Cephalosporins. Reviews of Infections Diseases 1: 90-97, 1.979.
- 126 - SELWYN, S.: Tissue penetration by Cephalosporins. The Lancet: 1104. May 20, 1978.



- 127 - SHAH, P.M., HELM, E.B., y STILLE, W.: -  
Clinical Experience with Cefoxitin Sodium.  
J. Antimicrob. Chemother. 4 (Suppl B): --  
117-125, 1.978.
- 128 - SHEPPARD, C.W. y HOUSEHOLDER, A.J.: La ba  
se matemática de la interpretación de los  
ensayos con trazadores en sistemas cerra-  
dos en equilibrio. J. Appl. Physics. 22:  
510-570, 1.951.
- 129 - SHIMIZU KIHACHIRO. 27 Congr. Chemot. Japan  
Vol. I, Pág. 57. 1.979.
- 130 - SIEGEL SIDNEY.: Nonparametric Statistius -  
for the Behaivioral Sciences. Internatio-  
nal Student Edition. (Mc-Graw Hill) Tokyo  
1.956.
- 131 - SIMON, C. y MALERCZYCK, V.: Serum and Skin  
Blister concentrations of Cefuroxime in -  
relation to dose and in comparison to Ce-

- phallothin. Proc. Roy. Soc. Med. 70 (9): -  
19-21, 1.977.
- 132 - SIMMONS, H. and STALLEY, P.: Trends and -  
consequences of antibiotic use in The Uni  
ted States. J.A.M.A. 227: 1023-1028. 1974.
- 133 - SOBERMAN, R., BRODIE, B.B., LEVY, B.B. --  
AXELROD, D.J., HOLLANDER, V. y STEELE, J.  
M.: The use of Antipyrine in the Measure-  
ment of total Body water in Man. J. Biol  
Chem. 179: 31-42, 1.949.
- 134 - SOONEVILLE, P.F.; ALBERT, K.S. SKEGGS, H.  
GENTNER, H., KWAN, K.C. y MARTIN, C.M.:  
Effect of Lidocaine on the Absorption Dis-  
position and Tolerance of Intramuscularly  
Administered Cefoxitin. Europ. J. Clin. -  
Pharmacol. 12: 263-279, 1.977.

- 135 - SOONEVILLE, P.F., KARTOSIRDJO, R.R., --  
SKEGGS, H. TILL, A.E., y MARTIN, C.M.: -  
Comparative Clinical Pharmacology of In-  
travenous Cefoxitin and Cephalotin, Europ.  
J. Clin. Pharmacol. 9: 397-403, 1.976.
- 136 - SORIN, M., GHNASSIA, J.C., DEMERLEIRE, F.  
y SAUDUBRAY, J.M.: Pharmacokinetic and -  
Clinical Study of Cefuroxime in Infants.  
Proc. roy. Soc. Med. 70 (9): 175-178, --  
1.977.
- 137 - STAMBOULIAN, D. y SARACHIAN, B.: In vitro  
evaluation of Cefoxitin Sodium: Clinical  
implications. J. Antimicrob. Chemother. 4  
(Suppl. B) 65-68, 1.978.
- 138 - STAMBOULIAN, D. PETROLITO, J., y COLOMBO,  
J.M.: Clinical Evaluation of Cefoxitin So  
dium in Different Types of Infection. J.  
Antimicrob. Chemother. 4 (Suppl.B): 179-  
182, 1.978.

139. - STAPLEY, E.O., JACSON, M., HERNANDEZ, S. ZIMMERMAN, S.B., CURRIE, S.A., MOCHALES, S., MATA, J.M., WOODRUFF, H.D. y HENDLIN, D.: Cephamycins, a new family of B-Lactam antibiotics. I. Production by actinomycets, including *Streptomyces lactamdurans* s.p.n. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2: 122-131, 1.972.
- 140 - SVENSSON, R.: Clinical Evaluation of Cefuroxime. *Proc. roy. Soc. Med.* 70 (9): 98-100, 1.977.
- 141 - SWINTOSKY, J.V.: Ejemplos interpretación farmacocinética del grado de eliminación de orden uno de los medicamentos a partir del torrente sanguíneo. *J. Amer. Pharm. Ass. (Sc. Ed.)* 45:395-401, 1.956.
- 142 - TEORELL, T., DEDRICK, R.L. y CONDLIFFE, P.G.: *Pharmacology and Pharmacokinetics* - Plenum Press. N.Y. 1.974.

- 143 - TESTUT, L. y JACOB, O.: Traite d'anatomie topographique. Cinquième édition, Gaston Doin y Cie., Editeurs, Paris 1.929. pp - 400 y 401.
- 144 - THOMPSON, J.H.: Introducción a los agentes bacterianos en fundamentos de Farmacología. BEVAN, J.A. Harle, SA de CV 2ª Ed. - pág. 407, México, 1.976.
- 145 - TORBEN B. KJAER: Cefadroxyll and Cefalexin in prostatic tissue. Comparison RTO and - transvesical prostatectomy. XI Congreso Int. Quimioterapia, 1.979. Abstracts 1.979.
- 146 - VESELL, E.S. y PASSANANT, G.T.: Utility of Chemical Determinations of Drug Concentrations in Biological Fluids. Clin. Cherm. 17: 851-866, 1.971.
- 147 - VERWEY, W.F., WILLIAMS, H.R. Jr. y KALSON, C.: Penetration of Chemotherapy agents into tissues. Antimicrob. Agents Chemother.

1016-1024, 1.965.

- 148 - WAGNER, J.G. Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intelligence publications. 1<sup>a</sup> Ed. Hamilton, Illinois, 254, 1.971.
- 149 - WAGNER, J.G. y SEDMAN, A.J., Cuantificación del grado de absorción gastrointestinal y bucal de medicamentos ácidos y básicos, basada en la teoría de la extracción. J. Pharmacokin Biopharm. 1: 23-50, 1.973.
- 150 - WAGNER, J.G.: Fundamentos of Clinical Pharmacokinetics. Drug Intelligence publications 1 Ed. Inc. Hamilton, Illinois: 80-111, 1.975.
- 151 - WASHINGTON, J.A.: Laboratory procedures in Clinical Microbiology. Ed. Little Brown Co. Boston: 309-327, 1.974.

- 152 - WEBB, D., THADEPALLI, H., BACH, W. y ROY, I.: Clinical and Experimental Evaluation of Cefoxitin Therapy. Chemotherapy. (Basel) In press.
- 153 - WHITE, J.S., GEE, C. y LEDGER, W.J.: The use of Intravenous Cefoxitin Sodium in Patients with Obstetric Gynaecologics. Infections. J. Antimicrob. Chemother. 4 (Suppl. B): 239-240, 1.978.
- 154 - WIDMARK, E.P. y TANDBERG, J.: Consideraciones teóricas sobre la acumulación en el organismo de narcóticos inespecíficos. Biochem. Zeitschr. 147: 358-369, 1.924.
- 155 - WILSON, P. LEMIG, T. y WILLIAMS, J.D.: Antibacterial Activity, Pharmacokinetics and Efficacy of Cefoxitin in Patients with Abdominal Sepsis and other Infections. J. Antimicrob. Chemother. 4 (Suppl. B): 127-141 1.978.

- 156 - WILLIAMS A. CRAIG.: Clinical Therapeutics  
Vol. 3 Special, pág, 46-49 año 1.980.
- 157 - WINCKLER, G.: Contribución al estudio de  
la inervación de las visceras pelvianas,  
Arch. Esp. Urol. 20: 259, 1.967.
- 158 - WINNINGHAM, D., Nemoy, N. and Stamey, T.:  
Diffusion of Antibiotics from plasma into  
prostatic fluid. Nature 219: 139-143, --  
1.967.
- 159 - WINNINGHAM, D. and STAMEY, T.: Diffusion  
of sulfonamides from plasma into prosta  
tic. Fluid. Nature 219: 139-143, 1.968.
- 160 - WINNINGHAM, D., and STAMEY, T.: Difussion  
of sulfonamides from plasma into prostatic  
fluid. J. of Urol. 104: 559-563, 1.970.