

Farmacocinética de la ceftriaxona en ovinos criollos machos del Altiplano a 3827 metros de altitud.

Resumen

El monitoreo de los niveles séricos de la ceftriaxona se realizará en el Laboratorio de Farmacología y Terapéutica Veterinaria del Hospital Veterinario que se ubica en la Ciudad de Puno a 3827 metros de altitud, la recolección de muestras sanguíneas será en el CIP "Carolina" perteneciente a la Universidad Nacional del Altiplano; Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Los animales serán sometidos a un examen físico y clínico mediante la propedéutica y semiología de los sistemas y aparatos orgánicos. Las muestras de sangre se obtendrán la primera antes de la administración del fármaco muestra cero; luego muestra 1 a la 8 será después de la administración del antibiótico Cefalosporina de tercera generación por vía intramuscular profunda de acuerdo al peso de cada animal con dosis de 30 mg/kg, en 15 animales machos adultos. Las muestras serán congeladas y analizadas en el Laboratorio de Farmacología y Terapéutica Veterinaria mediante el método modificado por Zavaleta (1987). El análisis estadístico se tomará en cuenta medidas de tendencia central y dispersión, así como un diseño completamente al azar conducido mediante factoriales y contrastando las medias por la prueba múltiple de Tukey ($\alpha=0.01$).

Palabras claves: Ceftriaxona, ovinos criollos, nivel sérico, altitud 3827 m, CIP Carolina, vía intramuscular, muestras sanguíneas.

Justificación.

El uso de antibiótico en ovinos generalmente se realiza con productos farmacéuticos producidos para uso Veterinario, observándose que la resistencia bacteriana está presente en las enfermedades infecciosas que conlleva esta especie animal, padecimientos que tiene unas altas tasas de morbilidad, que conlleva al uso de antibióticos "nuevos" para la especie animal.

Los protocolos establecidos para las enfermedades infecciosas de los ovinos indican antibióticos de uso trascendental en el tiempo teniendo ciertas fallas ya sea por la dosis o por la vía de administración además del acostumbramiento de la bacteria al antimicrobiano, una forma de la resistencia bacteriana que mediante la modificación genética del microorganismo en diferentes puntos de su organización de supervivencia va desarrollando como consecuencia de uso frecuente y/o indiscriminado del antimicrobiano.

Todo lo anterior propone un estudio de antibióticos que no han sido utilizados aun en esta especie animal para enfrentar con eficacia los procesos infecciosos de trascendencia mortal como las neumonías, hepatitis infecciosas, nefritis infecciosa y otras que trascienden en la alta morbilidad de los animales lo que abre preguntas como ¿Los niveles séricos sanguíneos de ceftriaxona llegarán a las terapéuticas efectivas? ¿Los tiempos de administración obtenidos posibilitarán la recuperación de la salud del animal?

Antecedentes.

Ceftriaxona.

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación con amplio espectro bacteriano y fácil utilización debido a su larga vida media; se reporta en la literatura como tratamiento alternativo en la OMAS. (Rovers et al, 2008; McCormick et al, 2007).

Las dosis de ceftriaxona de 1 g diario son tan seguras y eficaces como otros regímenes de antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad. Veinticuatro artículos cumplieron los criterios de inclusión. Doce estudios evaluaron regímenes de ceftriaxona en dosis de 2 g diarios y 12 estudios evaluaron ceftriaxona en dosis de 1 g diario. La razón de probabilidad de curación clínica en los pacientes con intención de tratamiento modificada a los que se administró ceftriaxona (4666 pacientes) o un comparador (4411 pacientes) fue de 0,98 (IC del 95 % [0,82-1,17]). Los regímenes de comparación mostraron una eficacia similar a los regímenes de ceftriaxona de 1 g diario, con una razón de probabilidad de 1,03 (IC del 95 % [0,88-1,20]). Las dosis superiores a 1 g diario de ceftriaxona no dieron mejores resultados clínicos para los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (Telles et al, 2019)

La ceftarolina fosamil 600 mg administrada cada 12 h fue superior a la ceftriaxona 2 g administrada cada 24 h para el tratamiento de pacientes asiáticos con neumonía adquirida en la comunidad PORT III-IV. Estos datos sugieren que la ceftarolina fosamil debe considerarse como una alternativa a la ceftriaxona en los regímenes de tratamiento empírico para esta población de pacientes (Zhong et al, 2014).

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes de UCI que recibieron ceftriaxona empírica por vía intravenosa para infecciones no relacionadas con el SNC. El resultado primario compuesto fue el fracaso del tratamiento, definido como la mortalidad hospitalaria y/o el aumento de antibióticos debido al empeoramiento clínico. Los diagnósticos más comunes (83,0%) fueron neumonía e infección del tracto urinario. El fracaso del tratamiento se produjo en el 17,0 % y el 5,7 % de los pacientes que recibieron 1 g y 2 g al día, respectivamente ($p = 0,0156$). La mortalidad hospitalaria global fue del 8,5%. La dosis de 2 g de ceftriaxona se asoció con una probabilidad reducida de fracaso del tratamiento (odds ratio ajustado [aOR] = 0,190; intervalo de confianza [IC] del 95 % = 0,059 a 0,607). Otros predictores independientes del fracaso del tratamiento incluyeron la puntuación de la evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica (ORa = 1,440; IC del 95 % = 1,254 a 1,653) y la depuración de creatinina a las 72 h desde el inicio de la ceftriaxona (ORa = 0,980; IC del 95 % = 0,971 a 0,999). Por lo tanto, la ceftriaxona en dosis de 2 g al día, cuando se usa como cobertura antimicrobiana apropiada, puede ser apropiada para pacientes de la UCI con menor riesgo de mortalidad (Ackerman et al, 2020).

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación que se usa para una variedad de infecciones como la meningitis, la gonorrea y la neumonía adquirida en la comunidad. Los aspectos más importantes de su farmacocinética incluyen una vida media prolongada, una excelente penetración tisular y una unión saturable (dependiente de la dosis) a proteínas séricas del fármaco. Se realizó un análisis farmacodinámico [área total bajo la curva de concentración-tiempo (AUC)/concentración inhibitoria mínima (MIC)] en varias poblaciones (voluntarios sanos, niños, ancianos y pacientes con insuficiencia renal y hepática) frente a diversas especies bacterianas (*Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* sensible a la metilina y *Pseudomonas aeruginosa*). Se eligió AUC/MIC [área bajo la curva de tiempo inhibitorio (AUIC)] como parámetro farmacodinámico para este análisis, ya que la ceftriaxona es un bactericida dependiente del tiempo y no se necesitan concentraciones máximas altas. Además, existe una correlación significativa entre AUIC, el tiempo en que la concentración excede la MIC ($t > MIC$) y el tiempo hasta la erradicación (Perry et al, 2001).

Los niveles elevados de glucosa en pacientes diabéticos están implicados en el retraso de la cicatrización de heridas, lo que podría dar lugar a complicaciones clínicas más graves. Se examinó la formulación de ceftriaxona (CTX) y melitina (MEL) como nanoconjugados (nanocomplejos) cargados de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (1,5% *p/v*) a base de hidrogel para la cicatrización de heridas agudas en ratas diabéticas. El nanoconjugado CTX-MEL, formulado por emparejamiento de iones en diferentes proporciones molares, se caracterizó por tamaño y potencial zeta y se investigó mediante microscopía electrónica de transmisión. Se preparó el nanoconjugado CTX-MEL y se evaluó su eficacia preclínica en un modelo in vivo de herida aguda. En particular, la capacidad potencial de la innovadora formulación CTX-MEL para modular el cierre de heridas, el estado oxidativo, los marcadores inflamatorios y la hidroxiprolina se evaluó mediante ELISA, mientras que el examen histopatológico se obtuvo mediante el uso de técnicas de tinción con hematoxilina y eosina o tricómico de Masson. En conclusión, el nanocomplejo de apareamiento iónico de CTX-MEL representa un vehículo prometedor que se puede aplicar tópicamente para mejorar la cicatrización de heridas (Alhakamy et al, 2021).

Se ha propuesto la ceftriaxona administrada como infusión corta de dosis alta una vez al día combinada con ampicilina para el tratamiento de *Enterococcus faecalis* endocarditis infecciosa en programas ambulatorios de antibioticoterapia parenteral (OPAT). Se midieron las concentraciones de ceftriaxona total y libre. Doce participantes se inscribieron y completaron ambas fases. Las concentraciones medias de ceftriaxona total y libre 24 h después de la administración de 2 g cada 12 h fueron $86,44 \pm 25,90$ mg/litro y $3,59 \pm 1,35$ mg/litro, respectivamente, y después de la dosis única de 4 g fueron $34,60 \pm 11,16$ mg/litro y $1,40 \pm 0,62$ mg/litro, respectivamente. Solo 3 (25%) pacientes en la fase A mantuvieron concentraciones plasmáticas libres superiores al sugerido $C_s = 5$ mg/litro durante 24 h, y ninguno (0%) en la fase B. No se observaron eventos adversos de grado 3 a 4 ni anomalías de laboratorio (Herrera-Hidalgo et al, 2021).

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación con una farmacocinética original basada en una vida media de eliminación larga entre las cefalosporinas, una alta unión a proteínas y una doble eliminación renal y biliar. Además, los parámetros farmacocinéticos de la ceftriaxona son muy variables en situaciones clínicas como la insuficiencia renal grave, la insuficiencia hepática y renal, los ancianos, los recién nacidos de menos de 1 semana de edad y los pacientes en estado crítico. En estas situaciones clínicas asociadas o no a un nivel elevado de concentración mínima inhibitoria (CIM), la relación concentración-resultado clínico basada en el cociente entre la concentración plasmática valle y la CIM puede permitir un ajuste de dosis (Dailly et al, 2012).

Se estudiaron a 233 mujeres (116 con metronidazol y 117 con placebo). La mejoría clínica a los 3 días fue similar entre los 2 grupos. A los 30 días después del tratamiento, los organismos anaerobios se recuperaron con menos frecuencia del endometrio en mujeres tratadas con metronidazol que con placebo (8 % frente a 21 %, $P < 0,05$) y se redujo el *Mycoplasma genitalium* cervical (4 % frente a 14 %, $P < 0,00$). La sensibilidad pélvica también fue menos común entre las mujeres que recibieron metronidazol (9 % frente a 20 %, $P < 0,05$). Los eventos adversos y la adherencia fueron similares en cada grupo de tratamiento. En mujeres tratadas por EIP aguda, la adición de metronidazol a ceftriaxona y doxiciclina fue bien tolerada y resultó en una reducción de anaerobios endometriales, disminución de *M. genitalium* y reducción de la sensibilidad pélvica en comparación con ceftriaxona y doxiciclina. El metronidazol debe agregarse de forma rutinaria a la ceftriaxona y la doxiciclina para el tratamiento de mujeres con EPI aguda (wiesebeled et al, 2021).

Los esquemas de administración de ceftriaxona en dosis altas, utilizados para tratar la meningitis, deben adaptarse a la TFGe y al peso, especialmente para evitar la infradosificación según las pautas actuales. Sobre la base de 153 pacientes incluidos, se desarrolló un modelo de dos compartimentos que incluía eGFR y el peso corporal total como covariables. El valor medio de la fracción libre fue del 7,57 %, y el valor medio del cociente líquido ceforraquídeo (LCR)/plasma fue del 14,39 %. Se desarrolló un nomograma de acuerdo con un régimen de dos veces al día. Los esquemas de administración de ceftriaxona en dosis altas, utilizados para tratar la meningitis, deben adaptarse a la TFGe y al peso, especialmente para evitar la infradosificación según las pautas actuales (Grégoire et al, 2019).

Los datos de resultados primarios estaban disponibles para 306 (85%) de 362 participantes asignados a ceftriaxona y 292 (82%) de 358 participantes asignados a gentamicina. Dos semanas después del tratamiento, la infección había desaparecido en 299 (98 %) de 306 participantes en el grupo de ceftriaxona en comparación con 267 (91 %) de 292 participantes en el grupo de gentamicina (diferencia de riesgo ajustada -6,4 %, IC del 95 % - 10·4% a -2·4%). De los 328 participantes que tenían una infección genital, 151 (98 %) de 154 en el grupo de ceftriaxona y 163 (94 %) de 174 en el grupo de gentamicina tuvieron aclaramiento en el seguimiento (diferencia de riesgo ajustada -4,4 %, - 8·7 a 0). Para los participantes con una infección faríngea, una proporción mayor que recibió ceftriaxona tuvo aclaramiento en el seguimiento (108 [96 %] en el grupo de ceftriaxona en comparación con 82 [80 %] en el grupo de gentamicina; diferencia de riesgo ajustada -15,3 %, -24,0 a -6·5). De manera similar, una mayor proporción de participantes con infección rectal en el grupo de ceftriaxona tuvieron aclaramiento (134 [98 %] en el grupo de ceftriaxona en comparación con 107 [90 %] en el grupo de gentamicina; diferencia de riesgo ajustada -7·8 %, -13·6 a -2·0). Por lo tanto, no encontramos que una dosis única de 240 mg de gentamicina no fuera inferior a una dosis única de ceftriaxona de 500 mg para el tratamiento de la gonorrea, cuando ambos fármacos se combinaron con una dosis de 1 g de azitromicina oral. Los perfiles de efectos secundarios fueron similares entre los grupos (Ross et al, 2019).

La creciente *Neisseria gonorrhoeae* multirresistente es una grave amenaza mundial para la terapia gonocócica. Durante 2017-2018, identificamos una cepa rara multirresistente (ceftriaxona y azitromicina) (GC250) y cuatro cepas (GC185, GC195, GC196 y GC249) con resistencia a la ceftriaxona y sensibilidad disminuida a la azitromicina. Todas las cepas pertenecían a NG-STAR ST1143, incluido el mosaico *penA*-60.001, que está estrechamente relacionado con la resistencia a ceftriaxona. La caracterización de los determinantes de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) y el análisis filogenético mostraron que estas cinco cepas estaban estrechamente relacionadas con la *N. gonorrhoeae* resistente a la ceftriaxona que se propaga internacionalmente .FC428, pero con MIC de azitromicina más alta. Los hallazgos aquí demostraron que este clon no solo inició la expansión clonal en China, sino que también adquirió resistencia a la azitromicina. (Yuan et al, 2019).

La anemia hemolítica inmune inducida por fármacos (DIIHA) es una complicación rara de cualquier terapia farmacológica, que si no se reconoce a tiempo puede ser fatal. Suele estar infradiagnosticada. La ceftriaxona es un antibiótico de uso común en la práctica habitual y es uno de los fármacos más comunes que causa DIIHA. Un caso de anemia hemolítica inmunológica inducida por ceftriaxona en una mujer de 62 años de edad que presentó prueba de antiglobulina directa negativa. La revisión de la literatura destaca las características más destacadas de DIIHA y subraya la importancia de mantener alta la

sospecha de DIIHA en los entornos clínicos relevantes porque la ceftriaxona se ha asociado con resultados particularmente graves de DIIHA. En casos de hemólisis poco clara y a pesar de un resultado negativo de una prueba de antiglobulina directa, el médico tratante debe mantener alta la sospecha de DIIHA y buscar meticulosamente los posibles fármacos culpables. El tratamiento con medicamentos sospechosos debe suspenderse de inmediato para evitar complicaciones graves y desenlaces fatales (Kumar et al, 2020).

La ceftriaxona es un antibiótico betalactámico que aumenta la expresión del principal transportador de glutamato, GLT-1. Como tal, la ceftriaxona mejora los síntomas en múltiples modelos de roedores de enfermedades neurológicas y trastornos por uso de sustancias. Sin embargo, se desconoce el mecanismo detrás de la regulación positiva de GLT-1. La presente revisión sintetiza esta literatura con el fin de identificar puntos en común en los cambios moleculares. Encontramos que la ceftriaxona (200 mg/kg durante al menos dos días) restaura consistentemente la expresión de GLT-1 en múltiples modelos de enfermedad neurológica en roedores, especialmente cuando GLT-1 está disminuido en el modelo de enfermedad. La misma dosis administrada a roedores sanos/sin tratamiento previo con las drogas no aumenta de manera confiable la GLT-1 en ninguna región del cerebro, excepto en el hipocampo. El aumento de la expresión de GLT-1 no surge consistentemente de la regulación transcripcional, y es probable que se deba a cambios en el tráfico. Además de la expresión alterada del transportador, la ceftriaxona mejora las neuropatologías (p. ej., tau, beta amiloide, muerte celular) y la expresión aberrante de proteínas asociadas con varios modelos de enfermedades neurológicas. En conjunto, estos resultados indican que la ceftriaxona sigue siendo un fuerte candidato para el tratamiento de múltiples trastornos en la clínica (Smaga et al, 2020).

Los resultados mostraron que los niveles de Scr y BUN aumentaron significativamente, en consonancia con los cambios morfológicos y los cálculos renales, en las ratas que recibieron la concentración más alta de ceftriaxona (1000 mg/kg) combinada con calcio (800 mg/kg). La activación del eje del inflammasoma NLRP3 y la marcada elevación de los niveles de MDA, H_2O_2 y ROS se observaron tanto in vivo como in vitro. También se documentó una alta expresión de Nrf2, HO-1 y NQO1. Además, los cristales de ceftriaxona cálcica promovieron la apoptosis celular y la mortalidad de ratas. En particular, encontramos que la urolitiasis inducida por ceftriaxona se asoció con un alto riesgo de AKI y el inflammasoma mediado por NLRP3 y la lesión por estrés oxidativo fueron de gran importancia en la patogénesis (Yifan et al, 2020).

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación que se usa para tratar a los bebés con neumonía adquirida en la comunidad. Actualmente, existe una gran variabilidad en la cantidad de ceftriaxona utilizada para este propósito en este grupo de edad en particular, y aún no se dispone de una dosis óptima basada en la evidencia.

El análisis de covariables aclaró que la edad y el peso afectaron significativamente la farmacocinética de ceftriaxona. Según los resultados de una simulación de Monte Carlo, con un objetivo farmacocinético-farmacodinámico de una concentración de fármaco libre por encima de la CMI durante el 70% del intervalo de dosificación ($70\%fT_{>MIC}$), se *sugirieron* regímenes de 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día para lactantes menores de 1 año y de 30 mg/kg dos veces al día para mayores de 1 año. La farmacocinética poblacional de la ceftriaxona se estableció en lactantes y se sugirieron regímenes de dosificación basados en la evidencia para la neumonía adquirida en la comunidad con base en la farmacocinética y la farmacodinámica del desarrollo (Wang et al, 2020).

La farmacocinética (PK) se ve severamente alterada en pacientes críticamente enfermos debido a cambios en el volumen de distribución (Vd) y/o aclaramiento del fármaco (Cl). Esto afecta el logro del objetivo de los antibióticos en niños críticamente enfermos. Nuestro objetivo fue identificar lagunas en el conocimiento actual y comparar los parámetros farmacocinéticos publicados y el logro de objetivos de antibióticos en niños en estado crítico con niños sanos y adultos en estado crítico. Los estudios centrados en la vancomicina fueron los más prevalentes (17/50). Otros estudios incluyeron datos sobre penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y aminoglucósidos, pero no se pudieron encontrar datos sobre ceftriaxona, ceftazidima, penicilina y metronidazol. Los niños críticamente enfermos generalmente muestran un Cl más alto y un Vd mayor que los niños sanos y los adultos críticamente enfermos. Se describió un logro reducido del objetivo en niños gravemente enfermos para múltiples antibióticos, incluidos amoxicilina, piperacilina, cefotaxima, vancomicina, gentamicina, teicoplanina, amikacina y daptomicina. 38/50 artículos incluían información tanto sobre Vd como sobre Cl, pero solo en 22 artículos se dieron recomendaciones de dosificación (Hartman et al, 2020).

El diseño fue un estudio observacional de intervención prospectivo de tres fases. Los sujetos eran ovejas merinas sanas. Ocho ovejas fueron sometidas a tres fases experimentales: normoalbuminemia, hipoalbuminemia mediante plasmaféresis y reposición de albúmina mediante una solución de albúmina al 25%. En cada fase, ceftriaxona a 40 mg/kg de peso corporal y ertapenem a 15 mg/kg por vía intravenosa. Las muestras de sangre se recogieron a intervalos predefinidos y se analizaron mediante un método de espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida de rendimiento ultra alto. Parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva de 0 a 24 h (AUC_{0-24}), el aclaramiento plasmático (CL) y el volumen aparente de distribución en la fase terminal (V) se estimaron y compararon entre las fases. Las concentraciones de proteína y albúmina fueron significativamente diferentes entre las fases. La hipoalbuminemia resultó en un AUC_{0-24} significativamente más bajo y un CL más alto de las concentraciones de ceftriaxona total y libre que en las otras fases, mientras que el reemplazo de albúmina condujo a un AUC_{0-24} más alto y un CL más bajo que en las otras fases para ambos fármacos. Los valores de las concentraciones totales de fármaco para ambos fármacos fueron significativamente más bajos con el reemplazo de albúmina. Para fármacos altamente ligados a proteínas como la ceftriaxona y el ertapenem, tanto la hipoalbuminemia como el reemplazo de albúmina pueden afectar la exposición al fármaco no ligado (Dhanani et al, 2020).

Para el fármaco total, el volumen de distribución fue 20,2 l (mediana; rango intercuartílico 15,6-24,5 l), la vida media 14,5 h (10,0-25,5 h) y el aclaramiento 0,96 lh^{-1} (0,55-1,28 lh^{-1}). El aclaramiento del fármaco libre fue de 1,91 lh^{-1} (1,46-6,20 lh^{-1}) y se correlacionó linealmente con la tasa de filtración glomerular estimada (pendiente 0,85, intersección con el eje y 0,24 lh^{-1} , $r(2) = 0,70$). La fracción no unida fue mayor en pacientes de la UCI (33,0 %; 20,2-44,5 %) que la notificada en voluntarios sanos, en particular cuando había insuficiencia renal o hiperbilirrubinemia grave. En todos los pacientes, las concentraciones libres durante el tratamiento con ceftriaxona 2 g una vez al día permanecieron por encima del punto de corte de susceptibilidad de EUCAST (≤ 1 mg l^{-1}) durante todo el intervalo de dosificación. La unión a proteínas de ceftriaxona es reducida y variable en pacientes de UCI debido a hipoalbuminemia, pero también a características de unión alteradas. A pesar de estos cambios, la farmacocinética de la ceftriaxona libre se rige por la función renal. Para pacientes con función renal normal o reducida, las dosis estándar son suficientes (Schleibinger et al, 2015).

Se estudió la farmacocinética poblacional de ceftriaxona y metronidazol, con el objetivo de recomendar la dosificación óptima. Ochenta y un pacientes con SAM (de 2 a 45 meses de edad) proporcionaron 234 muestras farmacocinéticas posteriores a la dosis para ceftriaxona total, metronidazol e hidroximetronidazol. La unión a proteínas de ceftriaxona también se midió en 190 de estas muestras. Un modelo de tres compartimentos describió adecuadamente la ceftriaxona libre, con un modelo de Michaelis-Menten para concentración y unión a proteínas dependiente de albúmina. Se utilizó un modelo de un compartimento tanto para el metronidazol como para el hidroximetronidazol, y se predijo que solo se formaría un 1 % de hidroximetronidazol durante el primer paso. Las simulaciones mostraron que 80 mg/kg una vez al día de ceftriaxona y 12,5 mg/kg dos veces al día de metronidazol fueron suficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos (Standing et al, 2018).

El antibiótico de cefalosporina ceftriaxona se evaluó como un posible agente terapéutico para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La farmacocinética (PK) de ceftriaxona en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) se investigó en 66 participantes en un ensayo clínico informado anteriormente. Su edad media fue de 51 años y el 65% eran hombres. Los participantes fueron asignados al azar a 1 de 3 grupos de tratamiento que recibieron infusiones intravenosas (duración media: 25 minutos) cada 12 horas de: placebo y placebo; 2 g de ceftriaxona y placebo; o 2 g de ceftriaxona dos veces. Las variables farmacocinéticas medias en plasma en estado estacionario fueron: volumen de distribución, 14 l (0,17 l/kg); vida media de eliminación, 8-9 h; aclaramiento total, 17-21 ml/min (0,22-0,25 ml/min/kg). Los valores no fueron diferentes entre los grupos de dosificación. Análisis farmacocinético del LCR, determinado a través de muestras dispersas de LCR, indicó valores aparentes de semivida de entrada y eliminación de 1,0 y 34 horas, respectivamente. Con ambos regímenes de dosificación, las concentraciones de LCR se mantuvieron por encima del umbral objetivo de 1,0 μ M (0,55 μ g/mL) según lo determinado a partir de modelos in vitro. Los perfiles farmacocinéticos de ceftriaxona en plasma y LCR se utilizaron como base para planificar el ensayo clínico de fase 3 de ceftriaxona en ELA. (Zhao et al, 2014).

Después de CLP, se desarrolló sepsis en ratas según lo documentado por el crecimiento de flora polimicrobiana en el líquido peritoneal ($\leq 1 \times 10^1$ CFU en ratas simuladas frente a 5×10^4 - 1×10^5 UFC en ratas CLP). Las concentraciones plasmáticas de CTX fueron más altas en CLP que en ratas simuladas a las 2 y 4 h después de la administración (la diferencia a las 2 h fue 47,3, $p = 0,012$; la diferencia a las 4 h fue 24,94, $p = 0,004$), mientras que la penetración pulmonar tendió a ser menor. Se produjo un aumento de la eliminación urinaria de CTX unido a proteínas (553 ± 689 frente a 149 ± 128 mg/l, $p < 0,05$; % de CTX unido/total 22 ± 6 en ratas sépticas frente a 11 ± 4 en ratas simuladas, $p < 0,01$) y se asoció con la pérdida de los componentes siálicos de la GFB. Según la simulación de Monte Carlo, no se alcanzó un PTA > 90 % para el 100 % del intervalo de dosificación para ratas simuladas ni CLP usando MIC = 1 mg/L, el punto de corte clínico para Enterobacteriaceae. La sepsis provoca cambios en la PK de la CTX y una alteración en los componentes siálicos de la GFB, con la consiguiente pérdida de la CTX unida a proteínas. Entre los factores que pueden afectar la farmacocinética del fármaco durante las primeras fases de la sepsis, se debe considerar la pérdida urinaria de antimicrobianos tanto libres como unidos a la albúmina (Selmi et al, 2016).

Presentamos un caso de encefalopatía inducida por ceftriaxona correlacionada con una alta concentración del fármaco en líquido cefalorraquídeo (LCR). La neurotoxicidad por cefalosporina se informa cada vez más, especialmente en asociación con cefalosporinas

de cuarta generación. Los factores que influyen en la concentración del LCR son la concentración plasmática, la liposolubilidad, la ionización, el peso molecular, la unión a proteínas y el eflujo. En nuestro paciente se encontraron niveles elevados de ceftriaxona (27,9 mg/l) en LCR. La neurotoxicidad asociada a los β -lactámicos se debe principalmente a las similitudes entre el GABA y el anillo de β -lactámicos. Debido a las diferencias en las proporciones de LCR/plasma y el flujo de salida de la barrera hematoencefálica entre los pacientes, la monitorización de fármacos en plasma no se puede utilizar para estimar la concentración de LCR. Hasta donde sabemos. Se recomienda encarecidamente el ajuste de la dosis de ceftriaxona y la vigilancia clínica en pacientes con insuficiencia renal. La medición de la concentración de ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo podría ser útil para confirmar la encefalopatía inducida por ceftriaxona (Jadot et al, 2021).

Un modelo de dos compartimentos con el peso corporal como covariable para el volumen de distribución y eliminación, y la tasa de filtración glomerular estimada basada en creatinina como una covariable adicional para la eliminación, describió mejor la farmacocinética de ceftriaxona. Para un paciente típico (2,5 años, 14 kg) con una tasa de filtración glomerular estimada de 80 ml/min/1,73 m², la dosis actual de 100 mg/kg una vez al día da como resultado una probabilidad de alcanzar el objetivo de 96,8 % y 60,8 % para una CIM de 0,5 mg/l y 4 × CIM (2 mg/l), respectivamente, cuando se usa $fT > MIC$ 100% como meta. Para un régimen de 50 mg/kg dos veces al día, la probabilidad de alcanzar el objetivo fue del 99,9 % y del 93,4 %, respectivamente. El régimen de dosificación actual de ceftriaxona proporciona una exposición adecuada para los patógenos susceptibles en la mayoría de los niños gravemente enfermos. En pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada de > 80 ml/min/1,73 m² o en áreas con una alta prevalencia de patógenos menos sensibles ($MIC \geq 0,5$ mg/L), un régimen de dosificación de 50 mg/kg dos veces al día puede considerarse para mejorar el logro de los objetivos (Hartman et al, 2021).

Se realizó un ensayo clínico prospectivo que incluyó a 55 pacientes tratados con ceftriaxona intravenosa (1 g/24 h) o cefotaxima (1 g/8 h) durante al menos 3 días. Se recolectaron tres muestras de heces frescas de cada paciente (días 0, 3 y 7 o al final del tratamiento intravenoso) para evaluar la aparición de Enterobacteriaceae resistentes a cefalosporinas de tercera generación (3GC), Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem, Pseudomonas aeruginosa, toxigénico Clostridioides difficile y enterococos resistentes a vancomicina. La aparición de bacilos entéricos gramnegativos resistentes a 3GC (Enterobacteriaceae) (5,9 % frente a 4,7 %, $p > 0,99$), Enterococcus spp y microorganismos no comensales no difirió significativamente entre los grupos. Ambos antibióticos redujeron los recuentos de bacilos entéricos gramnegativos totales y disminuyeron la diversidad cultivable de la microbiota, pero las diferencias entre los grupos no fueron significativas.

Conclusión: No se observó diferencia significativa entre ceftriaxona y cefotaxima en cuanto a la aparición de resistencia (Pilmis et al, 2021).

La infradosificación empírica se definió por una concentración mínima de ceftriaxona libre inferior a 2 mg/litro (porcentaje de tiempo en que la concentración de la fracción libre del fármaco se mantuvo por encima de la CIM [$fT > C_{MI}$], 100%). Se realizó una simulación Monte Carlo (MCS) para determinar la probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) de diferentes regímenes de dosificación para varias MIC y tres grupos de CL_{CR} (<150 , 150 a 200 y >200 ml/min). Se incluyeron 21 pacientes. La tasa de infradosificación empírica de ceftriaxona fue del 62 % (39/63). Un CL_{CR} de ≥ 150 ml/min se asoció con una infradosificación objetivo empírica con un cociente de probabilidades (OR) de 8,8 (intervalo de confianza [IC] del 95 % = 2,5 a 30,7; $P < 0,01$). Las concentraciones de ceftriaxona PK se describieron mejor mediante un modelo de dos compartimentos. CL_{CR} se asoció con la

eliminación de ceftriaxona libre ($P = 0,02$). En el MCS, la proporción de pacientes que no habrían logrado un 100 % de $fT_{>MIC}$ fue significativamente mayor en pacientes con ARC para cada régimen de dosificación ($OR = 2,96$; IC del 95 % = 2,74 a 3,19; $P < 0,01$). Una dosis de 2 g dos veces al día fue la más adecuada para lograr un 100 % de $fT_{>MIC}$. Al apuntar a un 100 % de $fT_{>MIC}$ para los patógenos menos susceptibles, los pacientes con un CL_{CR} de ≥ 150 ml/min permanecieron en riesgo de ceftriaxona empírica. infradosificación Estos datos enfatizan la necesidad de un control farmacológico terapéutico en pacientes con ARC (Olivier et al, 2019).

Hipótesis.

La ceftriaxona en dosis de 30 mg/kg, establece una farmacocinética efectiva en los ovinos criollos que viven a 3827 metros de altitud.

La ceftriaxona en dosis de 30 mg/kg, no establece una farmacocinética efectiva en los ovinos criollos que viven a 3827 metros de altitud.

Objetivo general.

Establecer comportamiento de la farmacocinética de Ceftriaxona en ovinos criollos que viven a 3827 metros de altitud.

Objetivos específicos.

Determinar la concentración inicial, máxima y mínima de la Ceftriaxona en ovinos criollos que viven a 3827 metros de altitud.

Determinar el tiempo de permanencia de la en ovinos criollos que viven a 3827 metros de altitud.

Determinar la vida media de la Ceftriaxona en ovinos criollos que viven a 3827 metros de altitud.

Determinar el volumen de distribución aparente de la Ceftriaxona en ovinos criollos que viven a 3827 metros de altitud.

Metodología de la investigación.

Reconocimiento del animal.

Mediante los medios propedéuticos se determinará el estado de salud de los animales, poniendo énfasis en el sistema respiratorio, cardiovascular y renal.

Administración del fármaco.

Para la administración del fármaco se realiza la sujeción del animal, seguidamente y se colocará un collarín de reconocimiento a cada uno de los animales para su identificación.

Se pesará a los animales para calcular posteriormente la dosis del fármaco según el peso

vivo, dosis única de 30 mg/kg.

Antes de la administración del fármaco se realizará la primera toma de muestra sanguínea considerada como muestra 0.

Teniendo calculada la dosis de acuerdo al peso vivo en kilogramos, se procede a la administración del antimicrobiano, por vía intramuscular profunda en el músculo semimembranoso, con las medidas antisépticas.

Toma de muestras de sangre.

Previa preparación de materiales a utilizarse: agujas hipodérmicas, tubos vacutainer y viales debidamente rotulados; se procede con la extracción de muestras sanguíneas en tiempos de 0, 30', 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 horas.

El ayudante sujeta al animal para facilitar la extracción de la muestra, se localiza el surco de la vena yugular.

Una vez localizada la vena se procede a desinfectar dicha región con una torunda de algodón humedecida en alcohol yodado al 3% seguidamente se realiza la venipunción y toma de las muestras sanguíneas en los tubos vacutainer (3-5 ml. aproximadamente).

Estas muestras serán centrifugadas a 4500 rpm. por un periodo de 10 minutos para la obtención del suero.

El suero sanguíneo, se recolecta en viales debidamente rotulados y serán conservados en congelación a - 20°C, para su posterior análisis mediante la elaboración de los discos de sensibilidad.

CURVA DE CALIBRACION:

Se realiza mediante la técnica microbiológica por difusión de placa modificada por Zavaleta, R. (1987).

Se preparan los discos de sensibilidad con concentraciones de: 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39, 0.2 µg/ml del fármaco respectivamente, diluidos en plasma sanguíneo del ovino.

Estos discos de sensibilidad serán colocados en el medio de cultivo Agar Mc conkey, previamente sembrados con el microorganismo sensible (*Escherichia coli*) para ser cultivados en una estufa a temperatura de 37° C por un tiempo de 24 horas.

Luego se miden los halos formados por la inhibición del crecimiento del microorganismo por efecto del antimicrobiano mediante la regla de Vernier.

Con los datos obtenidos en la medición del halo se grafica la curva de calibración mediante regresión logarítmica ($Y = A + B \times \text{Log}$).

CURVA DE CONCENTRACION

Con la misma técnica se determina la concentración sérica del fármaco en estudio.

Utilizando el mismo germen sensible *E. coli* como microorganismo de prueba. Se preparan los discos de sensibilidad con el suero sanguíneo obtenidos en los diferentes tiempos con 20µl./disco.

Estos discos son colocados en placas Petri conteniendo el medio de cultivo, previamente sembrado con la cepa de *E. coli* mediante el método de barrido.

Se procede a incubar en la estufa a una temperatura de 37° C por un tiempo de 24 horas, se procede a la medición de los halos formados, con la regla de Vernier, estos datos se analizan con la Curva de calibración.

Diseño estadístico

El análisis estadístico se tomará en cuenta medidas de tendencia central y dispersión, así como un diseño completamente al azar conducido mediante factoriales y contrastando las medias por la prueba múltiple de Tukey ($\alpha=0.01$).

Referencias.

Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Antibiotics for otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2008;368:1429-35.

McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, et al. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics* 2007;115(6):1455-65.

Telles JP, Cieslinski J, Gasparetto J, Tuon FF. Efficacy of Ceftriaxone 1 g daily Versus 2 g daily for The Treatment of Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019 Jul;17(7):501-510. doi: 10.1080/14787210.2019.1627872. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31179786.

Zhong NS, Sun T, Zhuo C, D'Souza G, Lee SH, Lan NH, Chiang CH, Wilson D, Sun F, Iaconis J, Melnick D. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Feb;15(2):161-71. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71018-7. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25539586.

Ackerman A, Zook NR, Siegrist JF, Brummitt CF, Cook MM, Dilworth TJ. Comparison of Clinical Outcomes among Intensive Care Unit Patients Receiving One or Two Grams of Ceftriaxone Daily. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 May 21;64(6):e00066-20. doi: 10.1128/AAC.00066-20. PMID: 32205348; PMCID: PMC7269488.

Perry TR, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone: a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(9):685-94. doi: 10.2165/00003088-200140090-00004. PMID: 11605716.

Alhakamy NA, Caruso G, Eid BG, Fahmy UA, Ahmed OAA, Abdel-Naim AB, Alamoudi AJ, Alghamdi SA, Al Sadoun H, Eldakhakhny BM, Caraci F, Abdulaal WH. Ceftriaxone and

Melittin Synergistically Promote Wound Healing in Diabetic Rats. *Pharmaceutics*. 2021 Oct 6;13(10):1622. doi: 10.3390/pharmaceutics13101622. PMID: 34683915; PMCID: PMC8539663.

Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, López-Cortes LE, Luque-Márquez R, López-Cortes LF, Gutiérrez-Valencia A, Gil-Navarro MV. Is Once-Daily High-Dose Ceftriaxone plus Ampicillin an Alternative for *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis in Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy Programs? *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Dec 16;65(1):e02099-20. doi: 10.1128/AAC.02099-20. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 May 18;65(6): PMID: 33046488; PMCID: PMC7927845.

Dailly E, Verdier MC, Deslandes G, Bouquié R, Tribut O, Bentué-Ferrer D. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de la ceftriaxone [Level of evidence for therapeutic drug monitoring of ceftriaxone]. *Thérapie*. 2012 Mar-Apr;67(2):145-9. French. doi: 10.2515/therapie/2012018. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22850101.

Wiesenfeld HC, Meyn LA, Darville T, Macio IS, Hillier SL. A Randomized Controlled Trial of Ceftriaxone and Doxycycline, With or Without Metronidazole, for the Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease. *Clin Infect Dis*. 2021 Apr 8;72(7):1181-1189. doi: 10.1093/cid/ciaa101. PMID: 32052831; PMCID: PMC8028096.

Grégoire M, Dailly E, Le Turnier P, Garot D, Guimard T, Bernard L, Tattevin P, Vandamme YM, Hoff J, Lemaitre F, Verdier MC, Deslandes G, Bellouard R, Sébille V, Chiffolleau A, Boutoille D, Navas D, Asseray N. High-Dose Ceftriaxone for Bacterial Meningitis and Optimization of Administration Scheme Based on Nomogram. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Aug 23;63(9):e00634-19. doi: 10.1128/AAC.00634-19. PMID: 31235630; PMCID: PMC6709482.

Ross JDC, Brittain C, Cole M, Dewsnap C, Harding J, Hepburn T, Jackson L, Keogh M, Lawrence T, Montgomery AA, Roberts TE, Sprange K, Tan W, Thandi S, White J, Wilson J, Duley L; G-ToG trial team. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):2511-2520. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32817-4. Epub 2019 May 2. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2590. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 20; Erratum in: *Lancet*. 2019 Oct 5;394(10205):1230. PMID: 31056291; PMCID: PMC6620599.

Yuan Q, Li Y, Xiu L, Zhang C, Fu Y, Jiang C, Tang L, Peng J. Identification of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates with combined resistance to both ceftriaxone and azithromycin, China, 2017-2018. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):1546-1549. doi: 10.1080/22221751.2019.1681242. PMID: 31661379; PMCID: PMC6830194.

Kumar S, Bansal R, Bansal P, Dhamija RK, Neurology D. Ceftriaxone-Induced Hemolytic Anemia: A Rare Case Report. *Perm J*. 2020; 24:19.088. doi: 10.7812/TPP/19.088. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31905339; PMCID: PMC6972626.

Smaga I, Fierro D, Mesa J, Filip M, Knackstedt LA. Molecular changes evoked by the beta-lactam antibiotic ceftriaxone across rodent models of substance use disorder and neurological disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Aug;115:116-130. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.05.016. Epub 2020 May 30. PMID: 32485268; PMCID: PMC7483567.

Yifan Z, Benxiang N, Zheng X, Luwei X, Liuhua Z, Yuzheng G, Ruipeng J. Ceftriaxone Calcium Crystals Induce Acute Kidney Injury by NLRP3-Mediated Inflammation and Oxidative Stress Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jul 9;2020:6428498. doi: 10.1155/2020/6428498. PMID: 32695257; PMCID: PMC7368937.

Wang YK, Wu YE, Li X, Tian LY, Khan MW, Tang BH, Shi HY, Zheng Y, Hao GX, van den Anker J, You DP, Zhao W. Optimal Dosing of Ceftriaxone in Infants Based on a Developmental Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Oct 20;64(11):e01412-20. doi: 10.1128/AAC.01412-20. PMID: 32816735; PMCID: PMC7577156.

Hartman SJF, Brüggemann RJ, Orriëns L, Dia N, Schreuder MF, de Wildt SN. Pharmacokinetics and Target Attainment of Antibiotics in Critically Ill Children: A Systematic Review of Current Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Feb;59(2):173-205. doi: 10.1007/s40262-019-00813-w. PMID: 31432468; PMCID: PMC7007426.

Dhanani JA, Ahern B, Lupinsky L, Jackson K, Wallis SC, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Roberts JA. Comparative Plasma Pharmacokinetics of Ceftriaxone and Ertapenem in Normoalbuminemia, Hypoalbuminemia, and Albumin Replacement in a Sheep Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jun 23;64(7): e02584-19. doi: 10.1128/AAC.02584-19. PMID: 32366707; PMCID: PMC7318000.

Schleibinger M, Steinbach CL, Töpfer C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, Salzberger B, Kees MG. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep;80(3):525-33. doi: 10.1111/bcp.12636. Epub 2015 Jun 11. PMID: 25808018; PMCID: PMC4574837.

Standing JF, Ongas MO, Ogwang C, Kagwanja N, Murunga S, Mwaringa S, Ali R, Mturi N, Timbwa M, Manyasi C, Mwalekwa L, Bandika VL, Ogutu B, Waichungo J, Kipper K, Berkley JA; FLACSAM-PK Study Group. Dosing of Ceftriaxone and Metronidazole for Children with Severe Acute Malnutrition. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Dec;104(6):1165-1174. doi: 10.1002/cpt.1078. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29574688; PMCID: PMC6282491.

Zhao Y, Cudkowicz ME, Shefner JM, Krivickas L, David WS, Vriesendorp F, Pestronk A, Caress JB, Katz J, Simpson E, Rosenfeld J, Pascuzzi R, Glass J, Rezanian K, Harmatz JS, Schoenfeld D, Greenblatt DJ. Systemic pharmacokinetics and cerebrospinal fluid uptake of intravenous ceftriaxone in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Pharmacol*. 2014 Oct;54(10):1180-7. doi: 10.1002/jcph.317. Epub 2014 May 16. Erratum in: *J Clin Pharmacol*. 2014 Nov;54(11):1320. PMID: 24771634; PMCID: PMC4352577.

Selmi V, Loriga B, Vitali L, Carlucci M, Di Filippo A, Carta G, Sgambati E, Tofani L, De Gaudio AR, Novelli A, Adembri C. Changes in ceftriaxone pharmacokinetics/pharmacodynamics during the early phase of sepsis: a prospective, experimental study in the rat. *J Transl Med*. 2016 Nov 15;14(1):316. doi: 10.1186/s12967-016-1072-9. PMID: 27846855; PMCID: PMC5111190.

Jadot L, Judong A, Canivet JL, Lorenzo-Villalba N, Damas P. Ceftriaxone-induced Encephalopathy: A Pharmacokinetic Approach. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021 Nov 5;8(11):003011. doi: 10.12890/2021_003011. PMID: 34912745; PMCID: PMC8667992.

Hartman SJF, Upadhyay PJ, Hagedoorn NN, Mathôt RAA, Moll HA, van der Flier M,

Schreuder MF, Brüggemann RJ, Knibbe CA, de Wildt SN. Current Ceftriaxone Dose Recommendations are Adequate for Most Critically Ill Children: Results of a Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation Study. *Clin Pharmacokinet.* 2021 Oct;60(10):1361-1372. doi: 10.1007/s40262-021-01035-9. Epub 2021 May 26. PMID: 34036552; PMCID: PMC8505376.

Pilmis B, Jiang O, Mizrahi A, Nguyen Van JC, Lourtet-Hascoët J, Voisin O, Le Lorc'h E, Hubert S, Ménage E, Azria P, Borie MF, Mahé A, Mourad JJ, Trabattoni E, Ganansia O, Zahar JR, Le Monnier A. No significant difference between ceftriaxone and cefotaxime in the emergence of antibiotic resistance in the gut microbiota of hospitalized patients: A pilot study. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar; 104:617-623. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.025. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453395.

Ollivier J, Carrié C, d'Houdain N, Djabarouti S, Petit L, Xuereb F, Legeron R, Biais M, Breilh D. Are Standard Dosing Regimens of Ceftriaxone Adapted for Critically Ill Patients with Augmented Creatinine Clearance? *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Feb 26;63(3): e02134-18. doi: 10.1128/AAC.02134-18. PMID: 30602511; PMCID: PMC6395919.

Uso de los resultados y contribuciones del proyecto.

Demostrar que la ceftriaxona en una altitud de 3827 metros de altitud mantiene una farmacocinética terapéutica efectiva en los ovinos criollos, que permitirá el uso del antibiótico en las explotaciones ganaderas de esta especie animal.

Impactos en Ciencia y Tecnología.

El uso de la ceftriaxona tenga un manejo acorde a los tiempos de absorción y eliminación del fármaco en la altura acorde a los resultados encontrados a estos niveles de altitud y en la especie ovina evitando la resistencia bacteriana

Impactos económicos

Por lo mismo que la ceftriaxona es una cefalosporina que abarca muchas cepas bacterianas sensibles a ella, los tiempos de recuperación de los animales enfermos se determinara en tiempos cortos sin un mayor costo.

Impactos sociales

Satisfacciones para el productor de esta especie animal por la recuperación de la salud de sus animales, así como por la trascendencia en lo económico.

Impactos ambientales

El uso de ceftriaxona en las explotaciones ganaderas de la especie ovina no tiene trascendencia en el daño al medio ambiente.

Recursos necesarios.

De los animales

En el estudio se utilizarán 15 ovinos criollos machos adultos.

De la alimentación.

Los animales seleccionados para el estudio se les administrarán la dosis del antibiótico en la mañana antes de ir a consumir sus alimentos, este será el de diario sin ninguna dieta especial hasta el término de la extracción de muestras sanguíneas.

Del Fármaco

Ceftriaxona

(6*R*,7*R*,*Z*)-7-(2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetamido)-3-((6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthio)methyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

Materiales y equipos.

Material propedéutico

- Estetoscopio
- Termómetro rectal
- Mandil verde
- Gorra y cubre bocas
- Guantes descartables

Materiales de identificación

- Plumones indelebles
- Collares

Material de pesado

- Balanza tipo reloj con capacidad para 100kg
- Saco de rafia como material de apoyo

Materiales para extracción de sangre.

- Agujas hipodérmicas 18G x1 ½ descartables.
- Tubos vacutainer x 10 ml.
- Algodón (torundas)
- Alcohol yodado al 3%

Equipos de laboratorio

- Autoclave
- Hornilla eléctrica
- Centrifuga eléctrica
- Compresora de aire
- Campana de flujo laminar

- Estufa
- Refrigeradora
- Regla de Vernier.

Material de laboratorio.

- Medio de cultivo agar Mc conkey.
- Discos de sensibilidad
- Pinza simple
- Lápiz
- Tips de 1 mL
- Tips de 20 µL
- Anza de platino
- Mechero Bunsen
- Gradilla para tubos de ensayo
- Pipeta automática de 20 µL
- Pipeta automática de 1 mL
- Placas Petri
- Viales

Otros

- Lapicero
- Reloj
- Linterna
- Libreta de campo
- Calculadora Fx 3600.
- Cámara fotográfica.

Localización del proyecto.

Laboratorio de Farmacología y terapéutica localizado en el Hospital Veterinario de la Ciudad Universitaria ubicado a 3827 metros de altitud.

Cronograma de actividades.

Actividad	Trimestres											
Adquisición del material necesario	x	x										
Selección de animales para la investigación			x	x	x							
Pruebas de niveles sericos en laboratorio						x	x	x	x	x		
Redacción del artículo científico								x	x	x	x	x

Presupuesto.

Descripción	Unidad de medida	Costo Unitario (S/.)	Cantidad	Costo total (S/.)
Personal vigilante		500.00	2	1000.00
Ceftriaxona de 1 g.	Frascos	8.00	20	160.00
Material fungible de	Juegos	2800.00	1	2800.00

laboratorio				
Polivinilpirrolidona	galonera	80.00	3	240.00
Glutaraldehído	galonera	120.00	3	360.00
Material de campo	balón	500.00	1	500.00
Procesamiento automático/datos	unidad	300.00	1	300.00
TOTAL				5,360.00

C. U. Enero del 2022.