

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS

**DETERMINACIÓN DEL PERFIL FARMACOCINÉTICO DE LOS
NIVELES DE CLINDAMICINA EN JÓVENES DE 25 AÑOS A 3399
MSNM EN LA CIUDAD DEL CUSCO, 2025**

PRESENTADO POR :

Br. ALDAIR ELIAKIN CAMARGO
VILLAVICENCIO

Br. DARLET LUANA ARAGON BACA

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL
DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

ASESOR:

Dr. CESAR JOE VALENZUELA HUAMAN

CUSCO - PERÚ
2026



Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

INFORME DE SIMILITUD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-321-2025-UNSAAC)

El que suscribe, el Asesor CESAR JOSE VALENZUELA HUAMAN
..... quien aplica el software de detección de similitud al
trabajo de investigación/tesis titulada: DETERMINACION DEL PERFIL
FARMACOCINETICO DE LOS NIVELES DE CLINDAMICINA EN JOVENES
DE 25 AÑOS A 3399 msm EN LA CIUDAD DEL CUSCO 2025

Presentado por: ALDAR ELIAKIM CAMARGO VILLAVICENCIO DNI N° 72962069.....;
presentado por: DARLET LUANA ARAGON BACA DNI N°: 71386233.....
Para optar el título Profesional/Grado Académico de QUIRICO FARMACEUTICO

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 3..... veces, mediante el
Software de Similitud, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso del Sistema Detección de
Similitud en la UNSAAC** y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 5.....%.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No sobrepasa el porcentaje aceptado de similitud.	☒
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las subsanaciones.	☐
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, conforme al reglamento, quien a su vez eleva el informe al Vicerrectorado de Investigación para que tome las acciones correspondientes; Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	☐

Por tanto, en mi condición de Asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y **adjunto**
las primeras páginas del reporte del Sistema de Detección de Similitud.

Cusco, 02 de Julio..... de 2026.....


Firma

Post firma César Jose Valenzuela Huaman

Nro. de DNI 42229105

ORCID del Asesor 0000-0002-1158-6233

Se adjunta:

- Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
- Enlace del Reporte Generado por el Sistema de Detección de Similitud: **oid:** 275A:604132126

TESIS PARA REPOSITORIO ALDAIR.pdf

 Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid::27259:604132126

Fecha de entrega

1 jul 2026, 9:37 p.m. GMT-5

Fecha de descarga

1 jul 2026, 9:48 p.m. GMT-5

Nombre del archivo

TESIS PARA REPOSITORIO ALDAIR.pdf

Tamaño del archivo

21.2 MB

126 páginas

22.353 palabras

125.224 caracteres

5% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 20 palabras)

Fuentes principales

- 5%  Fuentes de Internet
- 0%  Publicaciones
- 1%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**
310 caracteres sospechosos en N.º de páginas
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

DEDICATORIA

A la mujer más fuerte que conozco: mi mamá. Gracias por nunca rendirte, por amarme con un amor incondicional, puro y sincero. Por ser mi refugio en los días difíciles y mi impulso para seguir adelante. Sin ti, nada de esto habría sido posible. Este logro es tanto tuyo como mío.

A mi papá, por enseñarme con el ejemplo lo que significa la verdadera fortaleza. Gracias por no rendirte jamás, por luchar contra todas las adversidades y seguir siempre fiel a ti mismo.

A mis hermanos, Yoseph y Heydi, por ser mi fuente de inspiración. Gracias por impulsarme a ser mejor cada día y por permitirme, con orgullo, también inspirarlos. Sobre todo, gracias por el cariño inmenso que me brindan,

A Darlet, gracias por caminar conmigo en los momentos buenos y también en los más difíciles. por sostenerme cuando sentía caer, y por compartir conmigo este sueño que hoy empieza a hacerse realidad.

Y a la estrella más brillante que ahora tengo en el cielo, mi perrito "Lokiwo". Gracias por acompañarme en las noches más frías, por estar ahí cuando más lo necesitaba, y por dejarme tanto amor.

Aldair Eliakin Camargo Villavicencio

A mi abuela, cuya ternura, sabiduría y fortaleza han guiado mi camino desde siempre. Gracias por cada consejo, cada abrazo y cada gesto de amor que me enseñó a perseverar y a creer en mí. Este logro es también tuyo, porque en cada paso he llevado conmigo tus enseñanzas y tu ejemplo.

A mi papá, por forjar mi carácter con su ejemplo, su disciplina y su amor inquebrantable. Gracias por enseñarme a ser fuerte, responsable y perseverante. Este logro es un reflejo de las lecciones que me diste y del camino que me ayudaste a construir.

A mi mamá, por su amor infinito, su paciencia y su confianza en mí. Gracias por ser mi guía, mi fuerza y mi amiga. Todo lo que soy y todo lo que he logrado lleva un pedacito de ti.

A mi tío, Oscar, por su apoyo sincero, sus consejos y la confianza que siempre depositó en mí. Gracias por estar presente en mi vida, por motivarme a seguir adelante y por enseñarme, con su ejemplo, el valor del esfuerzo y la determinación. Este logro es también un homenaje al cariño y al respaldo que me brindaste en cada etapa de este camino.

A Aldair, por ser mi compañero en cada paso de este camino. Gracias por tu apoyo constante, por tu paciencia y por creer en mí incluso en los días más difíciles. Gracias por estar a mi lado en los momentos de cansancio, de dudas y de esfuerzo; por brindarme siempre una palabra de aliento, una sonrisa de apoyo y la tranquilidad de saber que no estaba sola.

Darlet Luana Aragon Baca

AGRADECIMIENTOS

Concluida esta etapa tan significativa en nuestras vidas, queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todas las personas que, de una u otra forma, hicieron posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, agradecemos profundamente a nuestro director de tesis, Dr. Joe Valenzuela, por su guía, paciencia y valiosos consejos a lo largo de este proceso. Su experiencia y dedicación fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

Al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, expresamos nuestro más sincero agradecimiento por facilitarnos sus instalaciones y recursos, lo cual fue esencial para la ejecución de esta investigación.

A los profesores y profesoras de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, gracias por compartir sus conocimientos y por motivarnos a seguir aprendiendo con pasión y rigor académico.

A nuestras familias, por su amor incondicional, su apoyo constante y su fe en nosotros incluso en los momentos más difíciles. Gracias por ser nuestro motor, nuestro refugio y nuestra mayor fortaleza.

Los tesisistas.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	4
ÍNDICE.....	5
RESUMEN.....	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
CAPÍTULO I.....	1
ASPECTOS GENERALES.....	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	4
1.3.1 Objetivo general.....	4
1.3.2 Objetivos específicos.....	4
1.4 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	5
1.5 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	5
1.6 HIPÓTESIS.....	7
CAPÍTULO II.....	8
MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	8
2.1 VISIÓN HISTÓRICA.....	8
2.2 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO.....	9
2.2.1 Antecedentes internacionales.....	9
2.2.2 Antecedentes nacionales.....	12
2.2.3 Antecedentes locales.....	15
2.3 BASES TEÓRICO CIENTÍFICAS.....	15
MARCO CONCEPTUAL.....	15
2.3.1 Fisiología del cuerpo humano en la altura.....	15
2.3.2 Efectos de la altitud en la fisiología humana.....	16
2.3.3. Ubicación geográfica de Cusco.....	17
2.3.4 Influencia de la altitud en la farmacocinética.....	17
2.3.4.1 Absorción de antibióticos en la altura.....	17
2.3.4.2 Distribución de antibióticos en la altura.....	18
2.3.4.3 Metabolismo de antibióticos en la altura.....	18
2.3.4.4 Eliminación de antibióticos en la altura.....	18
2.3.5 NIVELES SÉRICOS.....	18
2.3.5.1 Niveles séricos de medicamentos.....	19
2.3.5.2 Importancia de los niveles séricos en la práctica clínica.....	19
2.3.5.2.1 Diagnóstico.....	19
2.3.5.2.2 Monitoreo del tratamiento.....	19
2.3.5.2.3 Prevención.....	19
2.3.6 FARMACOLOGÍA DE LAS LINCOSAMIDAS.....	19
2.3.6.1 Lincosamidas.....	19
2.3.6.2 Clindamicina.....	20

2.3.6.3. Farmacodinamia de la clindamicina.....	20
2.3.6.4. Resistencia bacteriana.....	21
2.3.6.5. Farmacocinética de la clindamicina.....	21
2.3.6.6. Usos clínicos.....	23
2.3.6.7. Formas farmaceúticas.....	27
2.3.6.8. Posología y forma de administración.....	29
2.3.6.9. Reacciones adversas.....	30
2.3.6.10. Contraindicaciones.....	31
2.3.6.11. Precauciones.....	31
2.3.6.12. Interacciones farmacológicas de la clindamicina.....	32
2.3.6.13. Tratamiento de la sobredosis aguda.....	35
2.3.6.14. Estructura química de la clindamicina.....	37
2.3.7 MICROORGANISMOS.....	38
2.3.7.1. Bacteria.....	39
2.3.7.2. Bacterias gram positivas.....	39
2.3.7.3. Bacterias gram negativas.....	40
2.3.7.4. Streptococcus aureus.....	40
2.3.7.5. Agar.....	43
2.3.7.6. Agar base de sangre.....	43
2.7.7.1 Método por regresión logarítmica:.....	43
2.3.9. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	45
CAPÍTULO III.....	47
MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	47
3.1 MATERIALES.....	47
3.1.1 Fármaco.....	47
3.2 EQUIPOS Y MATERIALES.....	47
3.3. DISEÑO METODOLÓGICO.....	49
3.3.1 Lugar de estudio.....	49
3.3.2 Tipo de estudio.....	49
3.3.3 Diseño de la investigación.....	49
3.4 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	50
3.4.1 Población.....	50
3.4.2 Tamaño de muestra:.....	50
3.4.3 Muestra.....	50
3.4.4 Tipo de muestreo.....	51
3.4.4. Fundamento de la muestra.....	51
3.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	51
3.5.1 Criterios de inclusión:.....	51
3.5.2 Criterios de exclusión:.....	52
3.5.3 Operacionalización de variables.....	53
3.6 PROCEDIMIENTOS.....	56
3.6.1 Examen del paciente.....	56
3.6.2 Administración del fármaco.....	56
3.6.3. Extracción de sangre.....	56

3.6.4. Método de difusión en agar.....	57
3.6.5. Curva de calibración.....	58
3.6.6. Curva de concentración sérica.....	59
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	60
3.7.1 Tabla de frecuencia.....	60
3.7.2 Prueba de normalidad – Shapiro Wilk.....	60
3.7.3 Prueba de anova.....	60
3.7.4 Curva de calibración.....	61
3.8 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	61
3.8.1 Técnica.....	61
3.8.2 Instrumentos.....	62
CAPÍTULO IV.....	63
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	63
4.1. SIGNOS VITALES DE SUJETOS DE INVESTIGACIÓN.....	63
4.2. CONCENTRACIÓN SÉRICA INICIAL.....	65
4.3. CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA.....	67
4.4. CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA FINAL.....	70
4.5. NIVELES SÉRICOS PROMEDIO.....	73
4.6. PRUEBA DE ANOVA.....	76
4.7. PRUEBA DE TUKEY.....	77
CONCLUSIONES.....	79
RECOMENDACIONES.....	81
BIBLIOGRAFÍA.....	82
ANEXOS.....	89

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1 Distribución de sujetos de investigación por signos vitales	63
Tabla N° 2 Concentración sérica inicial de clindamicina a 3399 m.s.n.m	65
Tabla N° 3 Concentración sérica máxima de clindamicina a 3399 m.s.n.m	67
Tabla N° 4 Concentración sérica final de clindamicina a 3399 m.s.n.m.....	70
Tabla N° 5 Concentración sérica promedio de clindamicina a 3399 m.s.n.m en 16 jóvenes de 25 años de edad.....	73
Tabla N° 6 <i>Prueba de ANOVA</i>	76
Tabla N° 7 Comparación múltiple de tukey de concentración de clindamicina por tiempos.....	77
Tabla N°8 Fórmula típica del agar sangre.....	94
Tabla N°9 Concentraciones obtenidas de los 16 voluntarios estudiados.....	106

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1 Curva de calibración.....	59
Gráfico N° 2 Concentración sérica inicial de clindamicina a 3399 m.s.n.m.....	66
Gráfico N° 3 Concentración sérica máxima de clindamicina a 3399 m.s.n.m.....	68
Gráfico N° 4 Concentración sérica final de clindamicina a 3399 m.s.n.m.....	71
Gráfico N° 5 Concentración sérica por encima y por debajo del rango terapéutico eficaz de clindamicina a 3399 m.s.n.m.....	74

LISTA DE ANEXOS

ANEXO N°1: Consentimiento informado de participación.....	89
ANEXO N°2: Ficha de recolección de signos vitales.....	91
ANEXO N°3: Ficha de recolección de datos.....	92
ANEXO N°4: Datos obtenidos para la curva de calibración.....	93
ANEXO N°5: Fórmula típica del agar sangre.....	94
ANEXO N°6: Técnica de extracción de sangre.....	95
ANEXO N°7: Archivo fotográfico.....	96
ANEXO N°8: Certificado de análisis del staphylococcus aureus	104
ANEXO N°9: Concentraciones obtenidas de los 16 voluntarios estudiados.....	106

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar los niveles séricos de clindamicina en 16 voluntarios varones sanos de 25 años, residentes en la ciudad de Cusco (3399 m s. n. m.), evaluando las concentraciones inicial, máxima y final, así como los tiempos de concentración tras la administración de una dosis oral única de 300 mg. Se compararon los resultados con datos reportados a nivel del mar para identificar posibles variaciones farmacocinéticas.

Metodología: Se realizó un estudio cuasiexperimental, longitudinal y correlacional. Las muestras sanguíneas se obtuvieron a los 30 y 45 minutos, y a la 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11 y 12 horas posteriores a la administración. Las concentraciones séricas se determinaron mediante el método microbiológico de difusión en agar.

Los **resultados** mostraron una absorción rápida, con una concentración inicial promedio de 3.09 ± 0.18 µg/mL a los 30 minutos y una concentración máxima (Cmax) de 6.90 ± 0.14 µg/mL a los 45 minutos. Posteriormente, los niveles séricos disminuyeron progresivamente hasta 0.22 ± 0.11 µg/mL a las 10 horas. A las 6 horas se observó una concentración de 0.53 ± 0.10 µg/mL y a las 8 horas de 0.42 µg/mL, esta última por debajo del rango terapéutico eficaz.

Se **concluye** que la clindamicina presentó una absorción rápida; sin embargo, las concentraciones reducidas a las 6 y 8 horas sugieren que la gran altitud podría modificar su perfil farmacocinético.

Palabras clave: Altitud, Niveles Séricos, Clindamicina, Variación Farmacocinética, Margen Terapéutico.

ABSTRACT

The study aimed to determine serum clindamycin levels in 16 healthy male volunteers (aged 25) residing in the city of Cusco (3,399 meters above sea level) by evaluating initial, maximum, and final concentrations, as well as the timing of these concentrations following a single oral 300 mg dose. Results were compared with data reported at sea level to identify potential pharmacokinetic variations.

Methodology: A quasi-experimental, longitudinal, correlational study was conducted. Blood samples were collected at 30 and 45 minutes, and at 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, and 12 hours post-administration. Serum concentrations were determined using the agar diffusion microbiological method.

Results showed rapid absorption, with a mean initial concentration of 3.09 ± 0.18 $\mu\text{g/mL}$ at 30 minutes and a maximum concentration (C_{max}) of 6.90 ± 0.14 $\mu\text{g/mL}$ at 45 minutes. Subsequently, serum levels progressively declined to 0.22 ± 0.11 $\mu\text{g/mL}$ at 10 hours. Concentrations of 0.53 ± 0.10 $\mu\text{g/mL}$ and 0.42 $\mu\text{g/mL}$ were observed at 6 and 8 hours, respectively; the latter value fell below the effective therapeutic range.

It is **concluded** that clindamycin exhibited rapid absorption; however, the reduced concentrations observed at 6 and 8 hours suggest that high altitude may alter its pharmacokinetic profile.

Keywords: Altitude, Serum Levels, Clindamycin, Pharmacokinetic Variation, Effective Therapeutic Margin.

INTRODUCCIÓN

La clindamicina, un antibiótico perteneciente a las lincosamidas, ejerce una acción primordialmente bacteriostática frente a un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias grampositivas (1). Su mecanismo de acción radica en la inhibición de la síntesis proteica bacteriana, lograda mediante la unión a la subunidad ribosomal 50S, lo que consecuentemente bloquea la elongación de la cadena peptídica (2). Dada su favorable distribución tisular y su elevada absorción por vía oral, que alcanza aproximadamente el 90%, este fármaco se ha empleado extensamente en el tratamiento de infecciones cutáneas, de tejidos blandos, del tracto respiratorio y ginecológicas (3).

Posterior a su administración oral, la clindamicina alcanza su concentración plasmática máxima (C_{max}) en aproximadamente 45 minutos (T_{max}), con valores promedio de 5.00 µg/mL para una dosis de 300 mg. La vida media de eliminación en adultos es de aproximadamente 3.2 horas, extendiéndose a 4.0 horas en adultos mayores (3). No obstante, es plausible que factores fisiológicos y ambientales, como la hipoxia crónica moderada inherente a las grandes altitudes, modifiquen el perfil farmacocinético del medicamento (2).

La ciudad del Cusco, situada a una altitud aproximada de 3300 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m), se erige como un entorno idóneo para investigar posibles alteraciones en los niveles séricos de fármacos como la clindamicina. Investigaciones previas evidenciaron que la altitud puede influir en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de diversos principios activos (1). A pesar de ello, la literatura existente sobre la farmacocinética de la clindamicina en poblaciones que residen a gran altitud es limitada.

En el presente estudio, se propuso determinar los niveles séricos de clindamicina tras su administración oral en voluntarios sanos residentes en la ciudad del Cusco, y analizar su evolución temporal. Asimismo, se compararon estos valores con los reportados en estudios llevados a cabo a nivel del mar, con el fin de identificar diferencias clínicamente relevantes.

CAPÍTULO I

ASPECTOS GENERALES

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La clindamicina es un antibiótico utilizado en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas (1), sin embargo, su eficacia se ve afectada por una serie de factores, incluyendo la altitud (2). La ciudad del Cusco, está ubicada a una altitud de 3399 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m) (3), presenta condiciones únicas que podrían influir en los niveles séricos de los fármacos en su población.

A nivel internacional, diversos estudios farmacocinéticos demostraron que factores fisiológicos y ambientales pueden modificar los niveles séricos de antibióticos. Entre estos factores, la altitud geográfica representa una condición particular, ya que la exposición crónica a la hipoxia hipobárica genera adaptaciones fisiológicas como el aumento del hematocrito, disminución del volumen plasmático, cambios en la perfusión tisular y alteraciones en la función hepática. Estas modificaciones pueden influir en la distribución y metabolismo de fármacos como la clindamicina, la cual presenta una alta unión a proteínas plasmáticas y metabolismo predominantemente hepático. (7)

En países con regiones ubicadas a gran altitud, como China, Chile, y España, se ha reportado que algunos antibióticos pueden presentar variaciones en sus concentraciones plasmáticas respecto a las observadas a nivel del mar. Sin embargo, los estudios específicos sobre niveles séricos de clindamicina en poblaciones que residen permanentemente en zonas de altura son limitados, lo que

evidencia una brecha de conocimiento a nivel internacional y la necesidad de investigaciones en este campo.

A nivel nacional, en nuestro país la clindamicina es un antibiótico de uso frecuente en el ámbito hospitalario y ambulatorio, especialmente en infecciones odontológicas, ginecológicas, intraabdominales y de tejidos blandos. La dosificación empleada se basa principalmente en esquemas terapéuticos estandarizados derivados de estudios realizados en poblaciones que viven a nivel del mar.

El territorio peruano presenta una marcada diversidad geográfica, con un porcentaje considerable de su población viviendo por encima de los 3000 metros sobre el nivel del mar, donde existen adaptaciones fisiológicas propias de la altura, tales como policitemia fisiológica, modificaciones en el flujo sanguíneo hepático y cambios en el metabolismo de fármacos. Estas condiciones podrían influir en los niveles séricos de clindamicina, afectando su eficacia clínica y seguridad.

A pesar de ello, a nivel nacional los estudios relacionados con clindamicina se han centrado principalmente en su eficacia clínica, patrones de prescripción y resistencia bacteriana, existiendo escasa evidencia científica que evalúe directamente la concentración sérica de este antibiótico en relación con la altitud. Esta ausencia de información limita la posibilidad de optimizar la terapia antimicrobiana en poblaciones que residen en zonas altoandinas. (9)

A nivel local, La ciudad del Cusco se encuentra ubicada a aproximadamente 3,399 metros sobre el nivel del mar (17), condición que expone a su población a hipoxia crónica y genera adaptaciones fisiológicas que podrían modificar el comportamiento farmacocinético de diversos medicamentos, incluida la clindamicina. Entre estas adaptaciones destacan el aumento del hematocrito, la

disminución del volumen plasmático y posibles variaciones en la función hepática, órgano clave en el metabolismo de este antibiótico. (21)

No se evidencian estudios que evalúen los niveles séricos de clindamicina en la población cusqueña, lo cual representa una limitación para determinar si las dosis convencionales permiten alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas en esta población. En este contexto, resulta necesario generar evidencia científica local que permita evaluar los niveles séricos de clindamicina en personas que residen en la ciudad del Cusco.

La altitud tiene un efecto significativo en la fisiología humana, incluyendo la farmacocinética de los medicamentos dentro de esta la absorción, distribución y eliminación de fármacos (2). Sin embargo, hasta la fecha, en nuestro país existe una escasez de estudios que hayan investigado específicamente cómo la altitud afecta los niveles séricos de clindamicina en habitantes de esta región.

Este estudio proporcionará información crucial sobre la farmacocinética de la clindamicina en altitudes elevadas, lo que permitirá una mejor comprensión de su eficacia y seguridad en esta población.

Además, la identificación de posibles variaciones en los niveles séricos de clindamicina en función de la altitud podría tener importantes implicaciones clínicas, especialmente en términos de ajustes de dosis y estrategias de tratamiento en esta población.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cómo varían los niveles séricos de clindamicina en habitantes de la ciudad del Cusco (3399 m.s.n.m.) en relación con los niveles séricos determinados a nivel del mar?

1.3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.3.1 Objetivo general

- Determinar si existen diferencias significativas en los niveles séricos de clindamicina entre los habitantes de la ciudad del Cusco a 3399 m.s.n.m y poblaciones ubicadas a nivel del mar.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Evaluar los niveles séricos de clindamicina en varones de 25 años de edad, habitantes de la ciudad del Cusco a 3399 m.s.n.m.
2. Determinar el tiempo en el cual se obtiene la concentración inicial de clindamicina.
3. Determinar el tiempo en el cual se obtiene la concentración máxima de clindamicina.
4. Determinar el tiempo en el cual se obtiene la concentración final de clindamicina.
5. Evaluar los niveles séricos de clindamicina en una muestra de habitantes de la ciudad del Cusco a 3399 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m).
6. Determinar el tiempo en el cual se obtiene el margen mínimo eficaz de clindamicina a 3399 m.s.n.m.

1.4 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

- **Limitaciones geográficas y poblacionales:** La investigación se centrará en la población de la ciudad del Cusco a una altitud específica, lo que podría limitar la generalización de los resultados a otras áreas geográficas con diferentes altitudes.
- **Tamaño de la muestra:** La disponibilidad de participantes para el estudio podría ser limitada, lo que podría afectar la representatividad de la muestra y la capacidad de extrapolar los resultados a la población general.
- **Disponibilidad de datos clínicos:** La obtención de información detallada sobre el historial clínico y el uso previo de medicamentos de los participantes podría ser limitada, lo que podría dificultar la evaluación de posibles factores de confusión en el análisis de los resultados.

1.5 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- **Justificación teórica:**

La clindamicina es uno de los fármacos pertenecientes a la familia de los antibióticos usados para el tratamiento de infecciones bacterianas, específicamente en infecciones causadas por bacterias anaerobias y junto con estas también por algunas bacterias gram positivas. (1) El estudio de la clindamicina es de suma importancia debido a que este antibiótico es fundamental en pacientes que no tienen reacciones positivas a los antibióticos de primera línea y también en pacientes que son alérgicos a las penicilinas. Pese a que el uso de este antibiótico es amplio, los estudios sobre el comportamiento farmacocinético son limitados y más aún a grandes altitudes como la del Cusco que se encuentra a 3399 m.s.n.m, la altitud

influye significativamente en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, factores que nos indican los niveles séricos de dichos fármacos. (4)

- **Justificación aplicativa:**

Los resultados del estudio podrían tener implicaciones directas para la práctica clínica en la ciudad del Cusco, incluyendo ajustes en las dosis de clindamicina y recomendaciones para el tratamiento de infecciones bacterianas. La información obtenida podría utilizarse para desarrollar guías de tratamiento específicas para pacientes que residen en altitudes elevadas, optimizando así la atención médica y mejorando los resultados clínicos.

Además, los hallazgos del estudio podrían servir como base para investigaciones futuras sobre la farmacocinética de otros medicamentos en poblaciones que viven en regiones con altitudes elevadas.

- **Justificación social:**

Las infecciones bacterianas son un problema de salud pública en todo el mundo, y comprender la farmacocinética de los antibióticos a diferentes altitudes es crucial para garantizar un tratamiento efectivo. El estudio beneficiará directamente a la población de la ciudad del Cusco al proporcionar información sobre la eficacia y seguridad de la clindamicina, uno de los antibióticos más comúnmente utilizados en la región. Los resultados del estudio podrían contribuir a mejorar las estrategias de tratamiento y la atención médica en la ciudad del Cusco, lo que podría tener un impacto positivo en la salud y el bienestar de sus habitantes.

- **Justificación económica:**

La clindamicina es un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones bacterianas (5), y entender su farmacocinética podría ayudar a optimizar su uso y reducir los costos asociados con el tratamiento de infecciones. Una comprensión más profunda de los niveles séricos de clindamicina en esta población podría conducir a la implementación de políticas de salud más eficientes y económicas en la región.

1.6 HIPÓTESIS

- Los niveles séricos de clindamicina en pacientes jóvenes de 25 años de edad residentes en la ciudad del Cusco (3399 m.s.n.m) son afectadas en referencia a los niveles séricos observados a nivel del mar, debido a las alteraciones en la farmacocinética.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

2.1 VISIÓN HISTÓRICA

Desde su introducción en la práctica clínica, la determinación de los niveles séricos de clindamicina ha sido un elemento clave para el establecimiento de rangos terapéuticos y márgenes de seguridad. Los estudios pioneros realizados por McGehee (54) demostraron que la clindamicina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral, alcanzando concentraciones séricas máximas (Cmax) que superan ampliamente la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la mayoría de los patógenos grampositivos.

Históricamente, se ha establecido que tras la administración oral de una dosis de 300 mg en jóvenes sanos, los niveles séricos máximos oscilan entre 2,5 y 4,0 µg/mL, alcanzándose en un intervalo aproximado de 45 a 60 minutos (55). Estos estudios iniciales también permitieron determinar que la clindamicina presenta una vida media de eliminación de aproximadamente 2,4 a 3 horas, así como una amplia distribución tisular, con excepción del sistema nervioso central (56).

No obstante, la evolución de la literatura científica ha orientado el análisis hacia la identificación de factores capaces de modificar dichas concentraciones séricas. Investigaciones posteriores evaluaron la influencia de variables como la edad y la función orgánica y, más recientemente, el impacto de variaciones fisiológicas propias de poblaciones específicas. En este contexto, el estudio de los niveles séricos de clindamicina adquiere particular relevancia en condiciones de altitud, dado que la hipoxia hipobárica crónica como la presente en la ciudad del Cusco,

situada a 3 399 m.s.n.m puede inducir modificaciones en el volumen de distribución y en la tasa de eliminación metabólica, aspectos que no fueron considerados en los estudios farmacocinéticos estandarizados del siglo XX (57).

2.2 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

2.2.1 Antecedentes internacionales

Arancibia A , Gai M , Chavez Arrue J , Paulos C , Pinilla E , Gonzales C , Villanueva S, Ritschel W ; Farmacocinética de la prednisolona en el hombre durante la exposición aguda y crónica a gran altitud. [Tesis] Universidad de Chile.2005 (6)

Objetivo: Aclarar a mayor magnitud la influencia de la altura (H) en la farmacocinética de los medicamentos, en este estudio se seleccionó la prednisolona ya que este medicamento se une altamente a las proteínas plasmáticas, excretada por vía renal. Sujetos materiales y métodos: La prednisolona de 80 mg fue administrada por vía oral a 3 grupos de adultos los cuales estaban sanos y fueron voluntarios para este estudio. Un grupo era residente al nivel del mar (L), los mismos adultos fueron evaluados después de 15 horas a una altura de 3600 m.s.n.m (grupo HA), y los voluntarios que viven a altura durante al menos 6 meses (grupo HC). Resultados: No hubo diferencias estadísticas que sean significativas para los parámetros farmacocinéticos los cuales fueron calculados a partir de los datos plasmáticos en las situaciones estudiadas, sin embargo al ser estudiadas a partir de los datos obtenidos de la sangre completa el AUC y la Cmax aumentaron donde tanto el volumen de distribución como el de aclaramiento disminuyeron después de ser administrados en altura ya sea de forma aguda o crónica, la unión a proteínas aumentó de forma significativa después de la exposición a la altura (H) en

un 57%, en el grupo al nivel del mar (L) en 75% y en 94% en el grupo H y HC, en conclusión estos resultados son clínicamente relevantes. (6)

Sun Y , Zhang J , Zhao A , Li W , Feng Q , Wang R ; Efectos de la flora intestinal en la farmacocinética y farmacodinamia de la aspirina en hipoxia a gran altitud. [Tesis] Universidad de Lanzhou China.2020 (7)

Objetivo: El presente estudio tiene como finalidad comprobar si las grandes alturas puede influir en la farmacodinámica y farmacocinética de la aspirina en los intestinos, en vista que la hipoxia hipobárica tiene relación significativa con las características metabólicas de la flora intestinal, para esto de analizar heces de ratas simples y otro grupo en ratas a gran altitud analizando el ARNr 16S, para detectar diferentes concentraciones se usó espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida en suspensiones fecales y plasma. Este estudio encontró que los ambientes que carecen de mucha oxigenación provocó el aumento de bacteroides en las heces de los animales de experimentación, en comparación con el grupo simple la actividad metabólica del grupo sometido a este estudio en altura se redujo significativamente. Lo más resaltante es que estos cambios en la microbiota intestinal llevaron a una mayor absorción del medicamento estudiado (aspirina) después de un rápido ascenso a la altura y una disminución del índice farmacodinámico TXB2, en conclusión esta investigación proporciona variaciones en la farmacocinética a grandes alturas. (7)

Castillo Gonzales D , Garcia Delgado R , Sanchez Romero A; Utilidad de la monitorización de niveles séricos de fármacos. [Tesis] Complejo hospitalario de Albacete-España.2014 (8)

Objetivo: Determinar si la administración de la misma dosis de un fármaco a diferentes pacientes puede generar algún tipo de variación tomando en cuenta los efectos terapéuticos y efectos adversos así como los niveles séricos del fármaco, Asegurando una respuesta terapéutica adecuada y lo más rápido posible. También busca reducir al mínimo los efectos secundarios y no deseados del fármaco y verificar la adherencia al tratamiento por parte del paciente. Este estudio indica que los medicamentos que requieren monitorización de los niveles séricos son aquellos que al ser administrados presentan una amplia variabilidad en relación a dosis y concentración, que exhiban una correlación directa entre las concentraciones séricas y el efecto que produce, aquellos que poseen un margen terapéutico estrecho y los fármacos que tiene dificultad para identificar el efecto que produce sobre el cuerpo humano. Concluye en que una correcta monitorización de los niveles séricos de los medicamentos son claves para maximizar la eficacia, minimizar los riesgos y ajustar el tratamiento a las necesidades individuales de cada persona. (8)

2.2.2 Antecedentes nacionales

Tuero Alpaca Hussein Paul; Niveles séricos de ceftazidima en alpacas adultas de la raza Huacaya. [Tesis] Universidad Nacional del Altiplano.2018 (9)

Objetivo: Determinar el uso de la ceftazidima de 1g, el cual es un antibiótico de tercera generación de las cefalosporinas, administrando una dosis de 30 mg/kg de peso a través de inyección intramuscular. El estudio incluyó 12 alpacas, divididas en dos grupos de seis, entre ellos animales machos y hembras los cuales tenían 02 años de edad. La recolección de muestras para analizar la presencia del antibiótico se realizó en diferentes intervalos después de la administración inicial: se tomaron muestras a los 0 min ,30 min ,1h ,2h ,4h ,6h y 8h obteniendo muestra de los animales de experimentación. Para medir las concentraciones de ceftazidima en suero, se utilizó el método microbiológico de difusión en placa. Se observó que la concentración inicial y máxima en sangre se alcanzó a los 30 minutos, con niveles de 36.34 ± 11.98 y 48 ± 15.62 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. A las 6 horas, las concentraciones disminuyeron a 6.3 ± 1.84 y 4.88 ± 2.59 $\mu\text{g/mL}$ en alpacas macho y hembra, respectivamente. Los estudios estadísticos revelaron que tanto la edad de los animales como el tiempo transcurrido desde la administración del medicamento tuvieron un impacto importante en los niveles sanguíneos en suero ($P \leq 0.05$). Se observó que la ceftazidima produce resultados similares en alpacas machos y hembras, aunque con diferencias en la concentración a lo largo del tiempo. (9)

Aragon Merma Oscar; Concentraciones séricas sanguíneas de cefquinoma en alpacas de raza Huacaya. [Tesis] Universidad Nacional del Altiplano.2008 (10)

Objetivo: Determinar las concentraciones séricas de cefquinoma a una altura de 4200 m.s.n.m. en alpacas de raza Huacaya.

El trabajo de investigación se realizó en una primera etapa en el CIP-La RAYA-UNA-PUNO, que se encuentra a una altura de 4200 m.s.n.m. Con la finalidad de determinar la concentración sérica inicial, máxima, final y los tiempos de concentración de Cefquinoma; se utilizaron diez alpacas de la raza Huacaya de 02 años de edad (machos y hembras). Se obtuvieron las muestras de sangre de la vena yugular en los tiempos 0 min, 30 min, 1h, 4h, 8h, 12h. Utilizando el método microbiológico por difusión de placa, después de haber aplicado dosis única de 1mg/kg de p.v por vía intramuscular profunda, y en segunda etapa procesar las muestras en el Laboratorio de Farmacología Veterinaria perteneciente a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNA-Puno; llegando a los siguientes resultados: La concentración sérica inicial promedio a los 30 minutos en animales machos fue de 10.01 ± 2.17 ug/mL y en animales hembras, 13.47 ± 3.2 ug/mL; mientras que el nivel sérico sanguíneo máximo promedio se obtuvo a primera hora en animales machos con 11.1 ± 1.81 ug/mL y en animales hembras, 14.72 ± 4.1 ug/mL; el nivel sérico sanguíneo final promedio fue a las 8 horas en animales machos con 1.2 ± 1.2 ug/mL y en animales hembras, 1.13 ± 0.07 ug/mL y concentración nulas a las 12 horas post administración; al análisis estadístico la concentración sérica para la variable sexo no es significativo. Así mismo el nivel de concentración sérica para la variable tiempo; mostró que no es significativa estadísticamente; entonces concluimos que el antibiótico Cefquinoma debe

administrarse cada 12 horas en la altura para el tratamiento de enfermedades infecciosas. (10)

Ronald Quispe Bellido; Concentraciones séricas sanguíneas de la asociación de penicilina-estreptomicina en caninos de la altura. [Tesis] Universidad Nacional del Altiplano.2006 (11)

El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio de farmacología de la clínica veterinaria perteneciente a la facultad de Medicina Veterinaria Y Zootecnia UNA-Puno; se trabajó en veinte perros (machos y hembras) todos adultos, procedentes del distrito y provincia de Puno, el mismo que se encuentra a 3827 m.s.n.m. Se tomaron muestras de sangre de las venas cefálica y safena indistintamente en diferentes tiempos, en la que se realizó el estudio de las concentraciones séricas sanguíneas de la asociación de penicilina-estreptomicina, mediante el método microbiológico por difusión en placa; después de haber aplicado dosis única de 20mg/kg/pv por vía intramuscular profunda, llegándose a los siguientes resultados: la concentración sérica inicial a las 0.5 horas en animales machos fue de 12.8 ± 02.01 ug/mL y en animales hembras con 7.55 ± 2.33 ug/mL; mientras el nivel sérico sanguíneo máximo promedio se obtuvo a la 1.0 horas en animales machos con 15.64 ± 2.87 ug/mL y en animales hembras con 10.52 ± 3.48 ug/mL; los niveles séricos finales promedio fueron a las 16 horas en animales machos con 1.64 ± 0.22 ug/mL y en animales hembras con 1.75 ± 0.22 ug/mL; al análisis estadístico la concentración sérica para la variable sexo se observó que es altamente significativo ($p \leq 0.01$). En este mismo sentido el nivel de concentración sérica para la variable horas; mostró que es altamente significativo ($p \leq 0.01$). (11)

2.2.3 Antecedentes locales

Se revisaron trabajos similares en las bibliotecas especializadas de las escuelas profesionales de Farmacia y Bioquímica, Medicina Humana, Enfermería y Biología de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, así como en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Andina del Cusco, no encontrándose antecedentes locales relacionados con el tema de investigación.

2.3 BASES TEÓRICO CIENTÍFICAS

MARCO CONCEPTUAL

2.3.1 Fisiología del cuerpo humano en la altura

En nuestro planeta existen miles de personas que viven en diferentes ciudades de altura, lo cual les genera hipoxia hipobárica y una disminución de la presión de oxígeno atmosférico por lo que se dan múltiples cambios fisiológicos en los distintos niveles de altura, por ejemplo el efecto de la altura frente a la función cardiaca, hematológica y pulmonar en una exposición crónica o aguda produce una variación en la presión arterial, policitemia y aumento de la ventilación pulmonar.(12).En estudios recientes se encontró que las personas residentes a gran altura demandan un mayor desarrollo de la caja torácica para abastecer la necesidad de oxígeno requerido.(14)

El neonato nacido a altitud elevada tiene un peso menor al nacido a nivel del mar, esto está asociado al impedimento del crecimiento intrauterino debido a la reducción del flujo arterial uteroplacentario,hiperviscosidad sanguínea, niveles de hematocrito elevados y un recurso de glucosa menor. Por otra parte, se observó un aumento en

la policitemia, hipoxemia, acidosis respiratoria, y un incremento en el conteo de leucocitos en los neonatos de zonas elevadas. Los infantes que habitan en ciudades situadas a grandes alturas también muestran características fisiológicas distintas en comparación con aquellos que residen a nivel del mar. (12)

En Perú existen una variedad de ciudades localizadas a diferentes niveles de altitud mayores a los 2500 m.s.n.m, cusco 3399 m.s.n.m, junín 3821 m.s.n.m, Puno 3824 m.s.n.m, Cerro De Pasco 4380 m.s.n.m y llegando a alcanzar niveles tan altos como el de la Rinconada que se encuentra a 5300 m.s.n.m. (3)

Estudios demuestran que el nativo del ande peruano tiene una mayor capacidad pulmonar y por ende mayor contorno torácico, también posee una menor estatura a diferencia del hombre del llano, esto se debe a la aclimatación, la pequeña estatura está relacionada con la maduración retrasada. La capacidad pulmonar y el perímetro del tórax resultan ser muy útil para la adaptación funcional a la difícil respiración en alturas elevadas andinas, gracias a estudios realizados anteriormente se conoce que las variaciones fisiológicas y anatómicas respiratorias tienen como característica mayor porcentaje en el perímetro torácico de entre 12 y 15%. (14)

2.3.2 Efectos de la altitud en la fisiología humana

A alturas elevadas de las diferentes ciudades del Perú, como en Cusco (3399 m.s.n.m), el cuerpo sufre diferentes adaptaciones fisiológicas debido a la disminución de la presión barométrica, por ende la biodisponibilidad del oxígeno se ve afectada (hipoxia). Este cambio en la biodisponibilidad del oxígeno provoca un

aumento en la frecuencia cardiaca, ventilación del cuerpo, lo podría causar variaciones en la absorción y distribución de medicamentos.(15)

La hipoxia hipobárica afecta al metabolismo del cuerpo, reduce el volumen plasmático, lo cual puede provocar la capacidad que tiene el cuerpo humano para metabolizar y posteriormente eliminar los fármacos.

También puede causar la reducción del flujo sanguíneo en órganos lo cual afecta directamente a la farmacocinética de los medicamentos, lo cual nos conlleva a cambios en los niveles séricos de fármacos como la clindamicina.(16)

2.3.3. Ubicación geográfica de Cusco

El departamento del Cusco cuenta con 108 distritos y 13 provincias, los cuales tienen una población un total de 1 205 527 habitantes, la capital del departamento del Cusco, el cual es usado de referencia para el presente estudio es la provincia del Cusco el cual se encuentra a 3399 m.s.n.m, dicha provincia tiene como superficie 617 Km^2 y 428 450 habitantes.(17)

2.3.4 Influencia de la altitud en la farmacocinética

2.3.4.1 Absorción de antibióticos en la altura

Está determinado que en la altura la hipoxia influye en el flujo sanguíneo normal del cuerpo, lo cual afecta relativamente la absorción de medicamentos, dentro de ellos los antibióticos, estudios demuestran que la reducción de flujo sanguíneo puede provocar una menor biodisponibilidad de los antibióticos.(18)

2.3.4.2 Distribución de antibióticos en la altura

La hipoxia provocada por la altura en el cuerpo, afecta la distribución de los antibióticos, esto se debe a los cambios de perfusión de los órganos, junto con esto la saturación se ve disminuida lo cual influencia negativamente en la unión a proteínas plasmáticas de los fármacos, esto conlleva a una menor biodisponibilidad del fármaco en sangre.(19)

2.3.4.3 Metabolismo de antibióticos en la altura

En el cuerpo humano el principal órgano encargado de metabolizar los medicamentos es el hígado, la hipoxia influye en la actividad de enzimas hepáticas que son las encargadas de realizar el metabolismo de fármacos, especialmente en las del sistema citocromo p450, lo cual conlleva a reajustar las dosis en zonas de gran altitud.(20)

2.3.4.4 Eliminación de antibióticos en la altura

La eliminación de los medicamentos dentro de ellos los antibióticos, en relevancia los que se exenta por vía renal se ven afectadas a gran altura. La hipoxia reduce el flujo sanguíneo renal lo cual afecta a la filtración glomerular, por lo tanto la tasa de eliminación de estos fármacos también se ven afectadas.(21)

2.3.5 NIVELES SÉRICOS

La concentración de niveles séricos hacen referencia a la cantidad de una sustancia en específico en el suero sanguíneo, una vez eliminadas las células sanguíneas, esta medición de nivel sérico se utiliza para monitorear y diagnosticar una serie de condiciones (22) y también es de suma importancia para determinar la dosis correcta de los medicamentos.

2.3.5.1 Niveles séricos de medicamentos

Los niveles séricos de fármacos se determinan para garantizar que este permanezca dentro del rango terapéutico para que sea seguro y sobre todo eficaz, en el tratamiento de las enfermedades.(23)

2.3.5.2 Importancia de los niveles séricos en la práctica clínica

2.3.5.2.1 Diagnóstico

Ayuda a la determinación de pacientes que presentan desequilibrios o deficiencias en el organismo, lo cual nos pueden indicar enfermedades.(22)

2.3.5.2.2 Monitoreo del tratamiento

Intensifica el ajuste de tratamientos farmacológicos, asegurando que los fármacos no sean tóxicos y cumplan con su rango terapéutico (24), para que así asegure la eficacia.

2.3.5.2.3 Prevención

Por lo general el correcto control de los niveles séricos previene complicaciones de salud graves, dentro de estas las arritmias que son causadas por los desbalance en los electrolitos.(24)

2.3.6 FARMACOLOGÍA DE LAS LINCOSAMIDAS

2.3.6.1 Lincosamidas

Es obtenido en 1962 mediante purificación sobre la base de un actinomiceto (*Streptomyces lincolnensis*) apartado del suelo en la región de Lincoln.

las lincosamidas son una familia de antibióticos formado por dos representantes: la lincomicina y la clindamicina tomando en cuenta la similitud de su actividad antibacteriana, su composición se caracteriza por un azúcar y un aminoácido unidos por un enlace amida. (26)

2.3.6.2 Clindamicina

Este fármaco es un antibiótico semisintético de actividad bacteriostática, derivado de la lincomicina, en concentraciones elevadas podría considerarse como bactericida frente a algunas especies susceptibles. (26)

2.3.6.3. Farmacodinamia de la clindamicina

La clindamicina es un antibiótico que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas, uniéndose a la subunidad ribosomal 50s afectando el proceso de traducción y ensamblaje de ribosomas, pese a que el fosfato de clindamicina es inactivo fuera del organismo, la rápida hidrólisis dentro del organismo hace que se desarrolle un compuesto antibacteriano activo (27)

La eficacia tiene relación con el periodo de tiempo en el cual el nivel del agente se encuentra sobre la concentración inhibitoria mínima del patógeno.(27)

La resistencia generalmente se da por la metilación de nucleótidos específicos del ARN 23S de subunidad ribosomal 50S o por mutaciones del centro de unión de ARNr para antibióticos. (27)

Tienen acción similar a los macrólidos, y puede haber presencia de resistencia cruzada con estos, si las bacterias presentan alteraciones en el sitio de unión ribosomal, cabe resaltar que la clindamicina es activa frente a bacterias anaerobias, lo que la hace efectiva en infecciones mixtas, donde pueden existir bacterias aerobias y anaerobias.(27)

2.3.6.4. Resistencia bacteriana

A pesar de que la clindamicina es efectiva contra una amplia gama de patógenos, se ha demostrado que existe una resistencia en algunos casos, especialmente entre *estafilococos* y *estreptococos*, esta resistencia puede surgir por dos mecanismos:

- **Modificación enzimática del ribosoma**, que previene la unión del antibiótico a la subunidad 50S.(25)
- **Expulsión activa del antibiótico**, mediante bombas de flujo específicas. (25)

2.3.6.5. Farmacocinética de la clindamicina

El fosfato de clindamicina es biológicamente inactivo, la concentración sérica máxima promedio fue de 5.00 µg/mL a los 45 minutos tras la administración. A las 3 horas, el nivel promedio descendió a 3.02 µg/mL, y a las 6 horas, a 1.40 µg/mL. La absorción de la clindamicina por vía oral es casi total (alrededor del 90%), y el consumo de alimentos junto con el medicamento no afecta significativamente las concentraciones en sangre.(27)

Distribución: La clindamicina se una a proteínas plasmáticas en más de un 90%, se distribuye con rapidez y ampliamente a los tejidos y fluidos orgánicos incluso al tejido óseo pero no alcanza al líquido cefalorraquídeo en concentraciones significativas, se difunde a circulación fetal y también se excreta por la leche materna, se acumula en macrófagos y leucocitos, y alcanza concentraciones elevadas en la bilis. (28)

Metabolismo, Biotransformación y Eliminación: El fosfato de clindamicina tiene muy poca duración en el plasma, presenta una semivida biológica promedio de 6 minutos; sin embargo, su semivida plasmática de eliminación en su forma activa es de 2.5 horas en niños y 3 horas en jóvenes, en pacientes con comorbilidades como

disfunción hepática grave o insuficiencia renal la semivida de eliminación puede verse incrementada. La clindamicina sufre biotransformación en el hígado.

En su uso clínico se contemplan el tratamiento de las siguientes infecciones graves debidas a microorganismos sensibles:

- Empiema, neumonía y absceso pulmonar, los cuales son infecciones del tracto respiratorio inferior.
- Infecciones de la piel y tejidos blandos.
- Peritonitis y abscesos intraabdominales que son infecciones intraabdominales.
- Osteomielitis y artritis séptica, infecciones óseas y articulares.
- Septicemia (Es la presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) que a menudo ocurre con infecciones graves)
- Infecciones del tracto genital femenino: endometritis, infecciones vaginales posquirúrgicas, abscesos tubo ováricos no gonocócicos, celulitis pélvica.

La actividad antimicrobiana de la clindamicina in vitro tiene efectividad frente a los siguientes organismo:

A. Bacterias aerobias

Bacterias gram-positivas

- *Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles a meticilina)
- *Staphylococcus coagulasa* negativo (aislados susceptibles a meticilina)
- *Streptococcus pneumoniae* (aislado susceptible a penicilina)
- *Streptococcus Beta* – hemolítico de los grupos A, B, C y G
- *Streptococcus* del grupo viridans
- *Corynebacterium spp*

Bacterias gram-negativas

- *Chlamydia trachomatis* (29)

B. Bacterias anaerobias

Bacterias gram-positivas

- *Actinomyces spp.*
- *Clostridioides spp.* (excepto *Clostridioides difficile*).
- *Eggerthella (Eubacterium) spp.*
- *Peptococcus spp.*
- *Peptostreptococcus spp.* (*Finegoldia magna*, *Micromonas micros*)
- *Propionibacterium acnes*.

Bacterias gram-negativas

- *Bacteroides spp.*
- *Fusobacterium spp.*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella spp* (29)

C. Hongos

- *Pneumocystis jirovecii*
- Protozoarios

D. Toxoplasma gondii

- *Plasmodium falciparum* (29)

2.3.6.6. Usos clínicos

La clindamicina es un antibiótico ampliamente utilizado en una gran variedad de situaciones clínicas, gracias a su capacidad de inhibir la síntesis de proteína en bacterias gram negativas aerobias y algunos anaerobios, principales usos clínicos:

A. Infecciones de piel y tejidos blandos

- **Indicaciones:** Celulitis, abscesos cutáneos, impétigo, erisipela y heridas infectadas.
- **Patógenos comunes:** *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a la meticilina, MRSA) y *Streptococcus pyogenes*.
- **Uso específico:** Es particularmente eficaz en infecciones cutáneas causadas por bacterias resistentes a la penicilina o cuando los pacientes son alérgicos a este antibiótico. (30)

B. Infecciones respiratorias

- **Indicaciones:** Neumonía, abscesos pulmonares y empiema.
- **Patógenos comunes:** Bacterias anaerobias y algunos Gram positivos como *Streptococcus pneumoniae*.
- **Uso específico:** Es usado en infecciones graves o complicadas donde se sospecha la presencia de bacterias anaerobias, especialmente en pacientes que presentan abscesos pulmonares o neumonía por aspiración. (30)

C. Infecciones osteoarticulares

- **Indicaciones:** Osteomielitis y artritis séptica.
- **Patógenos comunes:** *Staphylococcus aureus* (incluido MRSA) y bacterias anaerobias.
- **Uso específico:** La clindamicina tiene una excelente penetración ósea, por lo que es efectiva para tratar infecciones en los huesos, como la osteomielitis crónica. (30)

D. Infecciones intraabdominales

- **Indicaciones:** Peritonitis, abscesos intraabdominales y apendicitis complicada.
- **Patógenos comunes:** Bacterias anaerobias (como *Bacteroides fragilis*) y algunas bacterias Gram positivas.
- **Uso específico:** Es útil en combinación con otros antibióticos (como aminoglucósidos o cefalosporinas) para cubrir las bacterias aerobias y anaerobias en infecciones abdominales graves. (29)

E. Infecciones ginecológicas

- **Indicaciones:** Endometritis, infecciones postparto, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), vaginosis bacteriana y abscesos tuboováricos.
- **Patógenos comunes:** Anaerobios (como *Bacteroides fragilis*) y aerobios Gram positivos.
- **Uso específico:** Es muy efectiva en infecciones pélvicas graves, en especial cuando se requiere cobertura para bacterias anaerobias. (29)

F. Tratamiento del acné vulgar

- **Indicaciones:** Acné moderado a severo.
- **Patógenos comunes:** *Propionibacterium acnes* (ahora conocido como *Cutibacterium acnes*).
- **Uso específico:** La clindamicina tópica (en forma de gel o loción) se emplea ampliamente para reducir la inflamación y la proliferación bacteriana en el acné. (29)

G. Infecciones dentales

- **Indicaciones:** Abscesos dentales, periodontitis e infecciones odontogénicas.
- **Patógenos comunes:** Anaerobios y Gram positivos.
- **Uso específico:** Es útil para tratar infecciones dentales graves, especialmente cuando hay resistencia a la penicilina o en pacientes alérgicos a ella. (30)

H. Profilaxis de endocarditis bacteriana

- **Indicaciones:** Prevención de endocarditis en pacientes alérgicos a la penicilina que van a someterse a procedimientos dentales o quirúrgicos invasivos.
- **Patógenos comunes:** *Streptococcus viridans*.
- **Uso específico:** Se administra como profilaxis en pacientes con alto riesgo de endocarditis infecciosa. (30)

I. Infecciones por bacterias anaerobias

- **Indicaciones:** Infecciones abdominales, pélvicas y pulmonares causadas por bacterias anaerobias.
- **Patógenos comunes:** *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.*, y otros anaerobios.
- **Uso específico:** La clindamicina es una opción eficaz para tratar infecciones mixtas que incluyen bacterias anaerobias. (29)

J. Infecciones de tejidos blandos necrosantes

- **Indicaciones:** Fascitis necrosante.

- **Patógenos comunes:** *Streptococcus pyogenes* y bacterias anaerobias.
- **Uso específico:** Se utiliza junto con otros antibióticos y tratamientos quirúrgicos para tratar infecciones graves y necrosantes debido a su capacidad para inhibir la producción de toxinas bacterianas. (30)

K. Tratamiento de *Toxoplasma gondii* en pacientes inmunocomprometidos

- **Indicaciones:** Infecciones por toxoplasmosis en pacientes con VIH/SIDA.
- **Uso específico:** Se utiliza en combinación con pirimetamina para el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral en pacientes con VIH. (29)

2.3.6.7. Formas farmacéuticas

En nuestro país, la clindamicina se expende en varias formas farmacéuticas que permiten su administración de acuerdo al tipo y severidad de la infección.

A. Cápsulas

- **Concentración:** Generalmente de 150 mg y 300 mg.
- **Vía de administración:** Oral.
- **Uso:** Infecciones de piel, tejidos blandos, respiratorias y otras infecciones bacterianas sistémicas. (26)

B. Solución inyectable

- **Concentración:** Ampollas de 300 mg/2 mL, 600 mg/4 mL y 900 mg/6 mL.
- **Vía de administración:** Intravenosa o intramuscular.
- **Uso:** Infecciones graves o cuando la vía oral no es adecuada. (28)

C. Solución tópica

- **Concentración:** 1% de clindamicina.
- **Vía de administración:** Tópica (cutánea).
- **Uso:** Tratamiento del acné vulgar, especialmente en casos moderados a severos. (26)

D. Gel o loción tópica

- **Concentración:** 1% de clindamicina.
- **Vía de administración:** Tópica.
- **Uso:** Tratamiento del acné, aplicado directamente sobre la piel afectada. (27)

E. Cremas vaginales

- **Concentración:** 2% de clindamicina.
- **Vía de administración:** Intravaginal.
- **Uso:** Tratamiento de vaginosis bacteriana. (27)

F. Supositorios vaginales

- **Concentración:** 100 mg de clindamicina.
- **Vía de administración:** Intravaginal.
- **Uso:** Infecciones vaginales, como la vaginosis bacteriana. (26)

G. Suspensión oral

- **Concentración:** 75 mg/5 mL.
- **Vía de administración:** Oral.

- **Uso:** Generalmente indicada para pacientes pediátricos que no pueden tomar cápsulas. (28)

Estas formas farmacéuticas están disponibles en farmacias y hospitales bajo diferentes nombres comerciales. Algunas marcas comunes en Perú incluyen Dalacin, Clindamicina LPH, Clindaval y Clindacin, entre otros.

Es importante que la elección de la presentación y la dosis de clindamicina sea de acuerdo a las características requeridas del paciente y el tipo de bacteria responsable.

2.3.6.8. Posología y forma de administración

A. Posología

La vía de administración y dosis deben determinarse en función al estado del paciente ,la gravedad de la infección, y la susceptibilidad de los microorganismos causantes. Vía oral: 150 - 450 mg cada 6 horas. Vía IV o IM: 600 - 2700 mg/día, divididos en 2 - 4 dosis iguales. En infecciones graves que amenazan la vida puede incrementarse hasta 4800 mg/día (sólo por vía IV). (28)

B. Adultos

En infecciones moderadamente graves la dosis recomendada en adultos es de 1,2 a 1,8 g/día, fraccionada en 3 ó 4 dosis iguales por vía intravenosa o intramuscular.(27)

C. Bebés y niños

Para prematuros bajo peso la dosis es menor (15 mg/Kg/día).

Para lactantes y niños mayores, la dosis recomendada es de 20 a 40 mg/Kg/día, fraccionada en 3 ó 4 dosis iguales por vía intravenosa o intramuscular. (26)

D. Forma de administración

- Vía intravenosa o intramuscular.

Para la administración intravenosa, se debe realizar mediante perfusión intravenosa previa dilución. No se debe administrar en bolo.

- Administración intramuscular:

No se recomienda la administración de más de 600 mg en inyección. (28)

2.3.6.9. Reacciones adversas

Reacciones frecuentes incluyen colitis causada por *Clostridium difficile*, diarrea, anorexia, náuseas, vómitos, flatulencia, distensión abdominal, alteración del gusto con sabor metálico (especialmente con dosis altas) y una elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Ocasionales: reacciones de hipersensibilidad, erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, super infecciones bacterianas y micóticas. (31)

Reacciones raras incluyen anafilaxis, neutropenia, trombocitopenia, flebitis, poliartritis, dermatitis exfoliativa, ictericia, daño hepático y un efecto depresor sobre la contractilidad muscular.

La administración IM puede ocasionar abscesos estériles en el sitio de la inyección y la vía IV puede provocar tromboflebitis. (31)

2.3.6.10. Contraindicaciones

Está contraindicado en personas que tengan hipersensibilidad a la clindamicina o lincomicina. No se recomienda su uso en recién nacidos y ni en niños prematuros. (32)

2.3.6.11. Precauciones

Evaluar la relación entre beneficios y riesgos de su uso durante la lactancia materna es crucial.

En el caso de los neonatos, la forma inyectable presenta un riesgo significativo debido a su contenido de alcohol bencílico, que se ha asociado con problemas graves como acidosis metabólica, afectaciones neurológicas, respiratorias y renales, así como hipotensión arterial, lo que puede resultar mortal. En tratamientos a largo plazo se recomienda realizar pruebas de función renal y hepática. (31)

Los pacientes con antecedentes de colitis ulcerativa o que han estado expuestos a antibióticos deben ser monitoreados cuidadosamente. En caso de presentar diarrea severa o signos de colitis, es fundamental suspender el tratamiento de inmediato. Es importante destacar que tanto los ancianos como las mujeres tienen una mayor predisposición a experimentar complicaciones relacionadas con estos tratamientos. Posible reacción cruzada con doxorubicina. (32)

Los pacientes con VIH parecen tener una mayor vulnerabilidad a experimentar reacciones adversas. Además, se debe evitar su uso en personas con porfiria. Evitar la administración IV rápida. (32)

2.3.6.12. Interacciones farmacológicas de la clindamicina

La clindamicina puede presentar interacciones con otros medicamentos que pueden afectar su eficacia o aumentar la presencia de efectos adversos. (33)

A. Relajantes musculares no despolarizantes

- **Interacción:** La clindamicina puede aumentar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes, como el **pancuronio**, el **rocuronio** y el **vecuronio**.
- **Efecto:** Esta interacción puede aumentar el bloqueo neuromuscular, lo que conlleva a una mayor debilidad muscular o incluso puede llegar a una parálisis prolongada.
- **Recomendación:** Se debe tener especial precaución en pacientes que reciben clindamicina y que están bajo anestesia general o en terapia intensiva, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de los relajantes musculares de acuerdo a la situación. (33)

B. Antibióticos de acción bacteriostática

- **Interacción:** La clindamicina es bacteriostática por lo que inhibe el crecimiento bacteriano, y cuando se combina con antibióticos bactericidas como las **penicilinas**, **cefalosporinas**, o los **aminoglucósidos**, puede disminuir la eficacia de estos últimos. (33)
- **Efecto:** La combinación puede reducir la capacidad de los antibióticos bactericidas para matar las bacterias, lo que por consecuencia afecta la respuesta al tratamiento en infecciones graves. (33)

- **Recomendación:** Aunque en ciertas infecciones mixtas se utilizan medicamentos combinados, se debe tener cuidado con estas interacciones. ya que los antibióticos bacteriostáticos y bactericidas no deben usarse juntos a menos que estén indicados específicamente. (33)

C. Eritromicina

- **Interacción:** La clindamicina y la **eritromicina** compiten por el mismo sitio de unión en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.
- **Efecto:** Esta competencia por la unión puede reducir la eficacia de ambos antibióticos si se administran de forma concomitante.
- **Recomendación:** Se debe evitar el uso simultáneo de clindamicina y eritromicina, ya que pueden interferir con la acción de cada uno. (33)

D. Rifampicina

- **Interacción:** La **rifampicina** puede inducir enzimas hepáticas que metabolizan la clindamicina, como consecuencia puede reducir su concentración plasmática. (34)
- **Efecto:** La rifampicina puede disminuir los niveles de clindamicina en sangre, lo que podría hacer que el tratamiento sea menos efectivo. (34)
- **Recomendación:** Si se utilizan juntos, puede ser necesario ajustar la dosis de la clindamicina para lograr mantener su eficacia. (34)

E. Inhibidores e inductores del citocromo P450

- **Interacción:** Aunque la clindamicina no es metabolizada significativamente por el sistema del citocromo P450, algunos estudios han sugerido que puede

interactuar con ciertos inhibidores e inductores enzimáticos, alterando su metabolismo. (34)

- **Efecto:** Los inhibidores del CYP3A4 (como los **antifúngicos azólicos**, por ejemplo, ketoconazol) podrían aumentar la concentración plasmática de clindamicina, mientras que los inductores del CYP3A4 (como la **carbamazepina** y los **barbitúricos**) podrían reducir su eficacia. (34)
- **Recomendación:** Monitorear a los pacientes y ajustar la dosis si es necesario cuando se administran estos fármacos junto con clindamicina. (34)

F. Bloqueadores neuromusculares

- **Interacción:** La clindamicina puede potenciar los efectos bloqueadores neuromusculares de medicamentos como la **succinilcolina** y otras sustancias utilizadas en anestesia. (34)
- **Efecto:** Puede llevar a una mayor debilidad o prolongación del bloqueo neuromuscular, lo que puede ser peligroso en procedimientos quirúrgicos. (34)
- **Recomendación:** En estos casos, es necesario ajustar la dosis del bloqueador neuromuscular y monitorizar estrechamente la función neuromuscular. (34)

G. Antidiarreicos (loperamida, difenoxilato con atropina)

- **Interacción:** El uso de antidiarreicos en conjunto con clindamicina puede empeorar los síntomas de una colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridioides difficile*.

- **Efecto:** Los antidiarreicos pueden prolongar los efectos adversos gastrointestinales, ya que retrasan la eliminación de toxinas bacterianas, lo que aumenta el riesgo de colitis severa.
- **Recomendación:** No se recomienda el uso de antidiarreicos cuando se sospecha de diarrea inducida por antibióticos, especialmente en pacientes que toman clindamicina. (34)

H. Vacunas de bacterias vivas atenuadas

- **Interacción:** El uso concomitante de clindamicina con vacunas de bacterias vivas atenuadas (como la vacuna oral contra el tifus) puede reducir la eficacia de la vacuna.
- **Efecto:** La actividad antibacteriana de la clindamicina puede inactivar la bacteria de la vacuna y, por lo tanto, disminuir la respuesta inmune.
- **Recomendación:** Se debe evitar la administración de estas vacunas durante el tratamiento con clindamicina y hasta que el antibiótico haya sido eliminado del organismo.(34)

2.3.6.13. Tratamiento de la sobredosis aguda

El tratamiento de una sobredosis de clindamicina se basa principalmente en el manejo de los síntomas, ya que no hay un antídoto específico. La medida generalmente usada es suspender el uso de la clindamicina. (35)

A. Lavado gástrico o carbón activado:

- Si la sobredosis se detecta en las primeras horas tras la ingesta, se puede considerar la administración de **carbón activado** para reducir la absorción del fármaco, y en casos severos se puede realizar un **lavado gástrico**. (35)

B. Monitorización y soporte vital:

- **Monitorización de signos vitales** (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno) es crucial.
- Si se presentan síntomas graves como depresión respiratoria o hipotensión, puede ser necesario soporte ventilatorio o **administración de fluidos intravenosos**. (35)

C. Tratamiento sintomático:

- **Trastornos gastrointestinales** (náuseas, vómitos, diarrea): se pueden tratar con medicamentos sintomáticos como antieméticos.
- **Desequilibrio electrolítico** debido a diarrea severa o vómitos: reponer líquidos y electrolitos.
- En casos graves de diarrea asociada a **Clostridium difficile** (una complicación grave del uso prolongado o en sobredosis de antibióticos), puede ser necesario un tratamiento específico.(35)

D. Manejo de reacciones adversas graves:

- **Reacciones alérgicas graves o anafilaxia:** Si ocurre, se tratará con adrenalina (epinefrina), corticosteroides y antihistamínicos.

Es importante que cualquier persona con una sobredosis de clindamicina reciba atención médica de inmediato. Los tratamientos dependen del estado clínico del paciente y la gravedad de los síntomas que presente. (35)

2.3.6.14. Estructura química de la clindamicina.

La estructura molecular está formada por un aminoácido y un azúcar enlazados por un grupo amina. La clindamicina que es una versión modificada químicamente de la lincomicina, muestra mejoras en su absorción oral y potencia como antibiótico, por otro lado las lincomicinas funcionan como bases débiles y en su forma de sal son solubles en agua. (25)

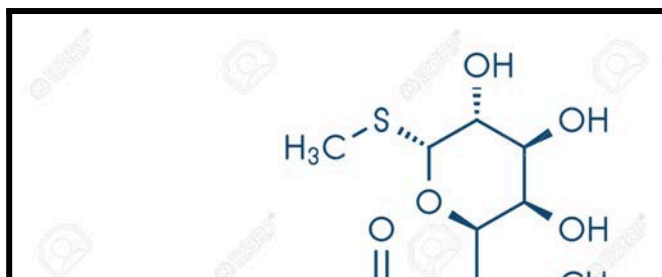
La clindamicina, el cual es un antibiótico, es un derivado de la lincomicina. Su estructura química pertenece al de la familia de las lincosamidas, y tiene como fórmula química: (36)

Fórmula molecular: $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$

A. Descripción de la estructura química de la Clindamicina:

- La molécula de clindamicina tiene un anillo pirrolidina unido a una porción aminosacarídica (amino-octosa) derivada de la lincomicina.
- El anillo pirrolidina está unido a una base tiazolidina modificada, que es responsable de su actividad antimicrobiana.
- Contiene un átomo de cloro (Cl), que está presente en la posición 7 del anillo, y es la principal modificación química que diferencia a la clindamicina de la lincomicina, mejorando su actividad antimicrobiana y su perfil farmacocinético.
- La estructura incluye múltiples grupos hidroxilos (-OH) y un grupo amina (-NH₂), que son importantes para la interacción con los ribosomas bacterianos y la inhibición de la síntesis proteica en bacterias susceptibles.(36)

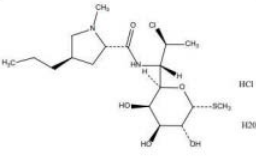
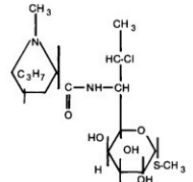
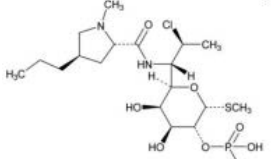
Figura 1: Estructura de la clindamicina



(2S,4R)-N-[(1S,2S)-2-chloro-1-[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methylsulfanyloxan-2-yl]propyl]-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamide

Fuente: (Dhawan, V. K., & Thadepalli, H. 1982)

Cuadro Comparativo 1. Tipos de Clindamicina y sus propiedades fisicoquímicas (36)

Estructura química	Clindamicina Clorhidrato	Clindamicina Clorhidrato de Palmitato	Clindamicina Fosfato
	 (Rockville. US, 2021)		 (Rockville. US, 2021)

Fuente: Rockville, US, 2021

2.3.7 MICROORGANISMOS

Son organismos que a simple vista no se logran observar, ya que estos solo se pueden ver bajo un microscopio. Los microorganismos engloban a las bacterias, los protozoos, las algas y los hongos. Aunque los virus no se consideran organismos vivos, a veces se clasifican como microorganismos. (37)

2.3.7.1. Bacteria

Estos microorganismos se caracterizan por ser procariotas unicelulares, se encuentran en la mayor parte del planeta tierra ya que estos microorganismo son vitales para la existencia de ecosistemas, estas bacterias pueden vivir en condiciones extremas de presión y temperatura, de acuerdo a la especie que pertenezcan, el ser humano contiene una cantidad considerable de bacterias, estas bacterias en mayor porcentaje, no producen ningún daño al organismo, por el contrario son necesarias y beneficiosas, por otro lado existe un porcentaje pequeño de especies que son causantes de enfermedades.

Las bacterias tienen una clasificación de tres formas básicas: esferas (cocos), bastones (bacilos) y espirales o hélices (espiroquetas). Las bacterias gram positivas pueden ser cocos o bacilos. (38)

2.3.7.2. Bacterias gram positivas.

Las bacterias gram positivas se caracterizan por la coloración que adquieren posterior a aplicarles una prueba de laboratorio denominada tinción de gram. estas bacterias obtienen una tinción de color azul mediante este método, esto se debe a su pared celular tienen una gruesa capa de mureína o peptidoglicano (de 20 a 80 nm de espesor) en su pared.

Algunas de estas bacterias causan enfermedades. Otras normalmente están presentes en un lugar específico en el cuerpo, como la piel. Estas bacterias, denominadas flora saprófita, por regla general no provocan enfermedades.(39)

2.3.7.3. Bacterias gram negativas

Las bacterias gram negativas se caracterizan por la coloración que adquieren posterior a aplicarles una prueba de laboratorio denominada tinción de gram. estas bacterias obtienen una tinción de color rojo mediante este método, esto se debe a su pared celular tienen una capa de peptidoglicano (2 nm) más fina y una capa más externa de lipopolisacáridos, lipoproteínas y lípidos. También causan diferentes tipos de infecciones, y hay distintos tipos de antibióticos eficaces contra ellas. (39)

Las bacterias gramnegativas tienen una cápsula protectora la cual evita que los glóbulos blancos que combaten infecciones, ingieren a estas bacterias, las bacterias gram negativas tienen una membrana externa que las protege contra ciertos antibióticos, al deteriorarse la membrana libera sustancias tóxicas llamadas endotoxinas, que empeoran los síntomas en las infecciones por bacterias gram negativas. (39)

Las bacterias grampositivas y las gram negativas se tiñen de forma distinta ya que las características de sus paredes celulares son diferentes. También causan diferentes tipos de infecciones, y hay distintos tipos de antibióticos eficaces contra ellas. (39)

2.3.7.4. *Streptococcus aureus*

Es una bacteria Gram positiva que es capaz de causar una amplia variedad de infecciones en los humanos, estas van desde infecciones cutáneas leves hasta condiciones graves como neumonía, endocarditis, y sepsis. Es una de las causas principales de infecciones adquiridas tanto en la comunidad como en el entorno

hospitalario. Una de sus cepas más peligrosas es el ***Staphylococcus aureus*** resistente a la metilina (**SARM**), que es resistente a múltiples antibióticos. (40)

La bacteria *Streptococcus aureus* es una bacteria que forma parte de la microbiota normal de la piel y las fosas nasales en aproximadamente un 30% de la población. Sin embargo, puede convertirse en patógeno y causar infecciones en diversas partes del cuerpo. Estas infecciones pueden variar en severidad, desde infecciones leves en la piel hasta infecciones sistémicas graves. (41)

A continuación se describen las principales infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*:

A. Infecciones de piel y tejidos blandos:

- **Forúnculos y abscesos:** Infecciones dolorosas y localizadas en los folículos pilosos que pueden formar bolsas de pus.
- **Impétigo:** Infección superficial de la piel, especialmente común en niños, que se caracteriza por la aparición de ampollas o costras doradas.
- **Celulitis:** Infección que afecta las capas más profundas de la piel y los tejidos blandos, causando enrojecimiento, hinchazón, y dolor. (41)

B. Infecciones invasivas:

- **Bacteriemia y sepsis:** Cuando la bacteria entra en el torrente sanguíneo, puede causar infecciones graves que comprometen órganos vitales, generando una respuesta inflamatoria sistémica que puede llevar al fallo multiorgánico.
- **Endocarditis:** Infección de las válvulas cardíacas, que es una complicación severa, potencialmente mortal, asociada a la bacteriemia.

- **Osteomielitis:** Infección del hueso, que puede originarse de una diseminación hematógica o por la extensión directa de una infección de tejidos blandos. (41)

C. Infecciones respiratorias:

- **Neumonía:** Especialmente en pacientes hospitalizados o inmunodeprimidos, *S. aureus* puede causar neumonía, a veces asociada al uso de ventiladores mecánicos.

D. Síndrome de shock tóxico (TSS):

- Esta es una infección grave causada por toxinas producidas por algunas cepas de *S. aureus*. El TSS puede causar fiebre alta, hipotensión, erupciones cutáneas y daño multiorgánico. (41)

E. Síndrome de la piel escaldada estafilocócica (SSSS):

- Afecta principalmente a recién nacidos y niños pequeños. Es una infección causada por toxinas que resultan en ampollas generalizadas y desprendimiento de la piel.

F. Infecciones asociadas a dispositivos médicos:

- *S. aureus* también puede infectar catéteres, prótesis articulares, y otros dispositivos médicos implantados, generando infecciones persistentes y difíciles de tratar.(41)

G. Prevención:

La higiene adecuada, el control de infecciones en hospitales y el uso prudente de antibióticos son medidas clave para prevenir la diseminación de *S. aureus* y, particularmente, de cepas resistentes como el SARM. (42)

2.3.7.5. Agar

Es una sustancia de textura gelatinosa obtenida a partir de ciertas especies de algas rojas, especialmente de los géneros *Gracilaria* Y *Gelidium*, se usa principalmente como medio de cultivo sólido en microbiología, donde es fundamental para el crecimiento de hongos y bacterias gracias a su capacidad para solidificarse a temperatura ambiente y mantener su consistencia a diferentes temperaturas. El agar solo se disuelve cuando se hierve, solidificandose nuevamente cuando se enfría, otras de sus aplicaciones son en la industria alimentaria como espesante y estabilizante. (43)

2.3.7.6. Agar base de sangre

Este medio de cultivo es de propósito general para cultivar una gran variedad de microorganismo, dentro de estos los exigentes, al ponerle sangre puede usarse para la determinación de las reacciones hemolíticas. (44)

2.3.8 Método para la determinación de niveles séricos de clindamicina

2.7.7.1 Método por regresión logarítmica:

La regresión logarítmica es una técnica estadística utilizada para modelar la relación entre una variable dependiente y una o más variables independientes, cuando dicha relación no es lineal, pero puede transformarse en lineal mediante el uso de

logaritmos. Este tipo de regresión es especialmente útil cuando los datos presentan un crecimiento o decrecimiento rápido al inicio y luego tienden a estabilizarse.

Matemáticamente, el modelo de regresión logarítmica simple se expresa como:

$$y = a + b \log(x)$$

Donde:

- **y**: es la variable dependiente,
- **x**: es la variable independiente,
- **a**: es la ordenada al origen,
- **b**: es el coeficiente de regresión,
- **ln(x)**: es el logaritmo natural de la variable independiente.

Este tipo de regresión es ampliamente utilizado en estudios farmacocinéticos y microbiológicos, debido a que muchas relaciones biológicas, como la existente entre la concentración de un antibiótico y el diámetro del halo de inhibición, no siguen un comportamiento lineal directo, sino logarítmico.

En el ámbito de las ciencias de la salud y farmacología, la regresión logarítmica es ampliamente utilizada para analizar relaciones dosis-respuesta, concentraciones séricas y fenómenos de absorción o eliminación de fármacos, donde la relación entre variables suele ser no lineal. en estudios de antibióticos permite modelar la relación entre la concentración del fármaco y el efecto biológico observado (como el halo de inhibición bacteriana). (13)

2.3.9. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **Clindamicina:** Es un antibiótico semisintético perteneciente al grupo de las lincosamidas, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis proteica bacteriana mediante su unión a la subunidad 50S del ribosoma. Presenta actividad frente a microorganismos grampositivos y anaerobios, por lo que es utilizada en el tratamiento de diversas infecciones, especialmente de piel y tejidos blandos, infecciones odontogénicas, óseas, ginecológicas y respiratorias, constituyendo una alternativa terapéutica en pacientes con hipersensibilidad a los antibióticos β -lactámicos. (27)
- **Farmacocinética:** Es la rama de la farmacología que estudia los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos en el organismo, así como la evolución temporal de sus concentraciones en los diferentes compartimentos biológicos.(58)
- **Nivel sérico:** Se define como la concentración de un fármaco presente en el suero sanguíneo en un momento determinado tras su administración, y constituye un indicador fundamental para evaluar la exposición sistémica, la eficacia terapéutica y la seguridad del tratamiento farmacológico. (59)
- **Biodisponibilidad:** es la fracción del fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica en forma inalterada, así como la velocidad con la que lo hace, siendo un parámetro clave para determinar la eficacia clínica de un medicamento, especialmente en la administración por vía oral. (60)
- **Hipoxia:** es una condición fisiopatológica caracterizada por la disminución del suministro de oxígeno a los tejidos, lo que puede comprometer el metabolismo celular y la función orgánica. Puede presentarse como

consecuencia de una baja presión parcial de oxígeno ambiental, alteraciones respiratorias, cardiovasculares o hematológicas. (61)

- **C_{max} (concentración máxima):** Es la concentración máxima de un fármaco alcanzada en el plasma o suero sanguíneo tras su administración, y constituye un parámetro farmacocinético fundamental para evaluar la extensión de la absorción y la exposición sistémica del medicamento.(62)
- **Concentración mínima inhibitoria (cmi):** Se define como la menor concentración de un agente antimicrobiano capaz de inhibir visiblemente el crecimiento de un microorganismo bajo condiciones experimentales estandarizadas, siendo un indicador clave de la actividad antimicrobiana y de la eficacia terapéutica. (63)
- **Curva de calibración:** Es la representación gráfica de la relación entre la concentración conocida de un analito y la respuesta instrumental obtenida, utilizada para determinar concentraciones desconocidas en muestras biológicas mediante métodos analíticos, garantizando la exactitud y precisión del análisis. (64)

CAPÍTULO III

MATERIALES Y METODOLOGÍA

3.1 MATERIALES

3.1.1 Fármaco

- Clindamicina: 1-metil-4-propilpirrolidin-2-carboxamida

Presentación: Cápsula de 300 mg.

Laboratorio: IQfarma

3.2 EQUIPOS Y MATERIALES

Muestra biológica

- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

Material de identificación

- Plumón indeleble

Material de recolección de muestras

- Alcohol de 70°
- Torundas de algodón
- Tubos vacutainer con EDTA
- Viales esterilizados
- Jeringa hipodérmicas de 5 mL
- Agujas hipodérmicas N°21 descartables
- Cooler de transporte de bioseguridad

Material de laboratorio

- Pipeta de 20 uL
- Pipeta de 1 mL
- Placas petri
- Pinza simple
- Mechero
- Asa de platino
- Puntas de pipetas de 1mL
- Puntas de pipetas de 20 uL

Equipo de laboratorio

- Autoclave
- Centrífuga
- Incubadora

Equipo para la extracción:

Bandeja con:

- Solución antiséptica (alcohol al 70%)
- Riñón Instrumental Quirúrgico
- Jeringa desechable 5 ml para la cantidad de sangre requerida
- Aguja nº 21 de repuesto
- Receptáculo con torundas de algodón
- Receptáculo para desechos
- Ligador
- Esparadrapo
- Guantes de procedimientos
- Tubos de exámenes

Medio de cultivo

- Agar sangre

3.3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.3.1 Lugar de estudio

El trabajo de investigación se llevó a cabo en la ciudad del Cusco ubicado en el departamento del Cusco, el cual se encuentra ubicado a una altitud de 3399 m.s.n.m, 13° 30' 45" latitud Sur y a 71° 58' 33" longitud Oeste.

3.3.2 Tipo de estudio

Exploratorio: El objetivo fundamental de este estudio, fue proporcionar nueva información sobre los niveles séricos de clindamicina en jóvenes de 25 años en la ciudad del Cusco.

Cuantitativo: El presente estudio se enmarca dentro del enfoque cuantitativo, debido a que se desarrollaron pruebas estadísticas orientadas a cuantificar los niveles séricos y evaluar las características farmacocinéticas de la clindamicina de 300 mg a una altitud de 3399 m.s.n.m. En este sentido, según Roberto Hernández Sampieri, el enfoque cuantitativo tiene como objetivo la recolección de datos numéricos, los cuales son analizados mediante técnicas estadísticas, matemáticas y computacionales, para obtener conclusiones objetivas y verificables (46).

3.3.3 Diseño de la investigación

A) **Cuasi Experimental:** El presente trabajo de investigación es de tipo Cuasi Experimental, consiste en un tipo de investigación entre la investigación experimental e investigación observacional, porque manipula variables pero

sin control total del contexto, con enfoque cuantitativo porque busca establecer relaciones entre causa y efecto entre las variables (47).

B) **Longitudinal:** Debido a que los datos fueron recopilados en varios momentos, con el objetivo de describir las variables y estudiarlas.

C) **Correlacional:** Debido a que en la investigación se pudo medir dos o más variables estableciendo una relación estadística entre cada una de ellas.

3.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.4.1 Población

Jóvenes varones residentes en la ciudad de Cusco de 25 años de edad.

3.4.2 Tamaño de muestra:

La selección de los participantes se realizó considerando criterios previamente establecidos, tales como residencia permanente en la ciudad, rango de edad específico y condiciones de salud adecuadas para el estudio. Este tipo de muestreo permitió seleccionar sujetos que cumplieran con las características necesarias para el cumplimiento de los objetivos de la investigación, por lo que el tamaño de muestra estuvo conformado por 16 jóvenes residentes en la ciudad de Cusco, que cumplieran con las características necesarias para el estudio.

3.4.3 Muestra

La muestra estuvo constituida por 16 voluntarios que participaron en el estudio. Todos los participantes fueron jóvenes varones de 25 años de edad aparentemente sanos seleccionados intencionalmente bajo rigurosos criterios de inclusión y exclusión.

3.4.4 Tipo de muestreo

Se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia, seleccionando jóvenes residentes permanentes en la ciudad del Cusco, de 25 años de edad. Esta estrategia se adoptó con la finalidad de optimizar el tiempo y los recursos disponibles del estudio. En ese sentido, la muestra estuvo conformada por 16 sujetos de sexo masculino. (47)

3.4.4. Fundamento de la muestra

La selección de esta muestra homóloga se justificó con el fin de controlar las variables fisiológicas y endocrinas propias del dimorfismo sexual, tales como las fluctuaciones hormonales y las diferencias en la composición corporal entre varones y mujeres. Asimismo, se optó por este rango de edad debido a que en la adultez joven la población presenta una menor predisposición al desarrollo de comorbilidades, lo que garantiza una mayor estabilidad en el perfil farmacocinético. Los jóvenes de 25 años pueden ser considerados como un punto de referencia para la población adulta joven, lo que significa que los resultados del estudio pueden ser generalizables a esta población.(48)

3.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.5.1 Criterios de inclusión:

- Jóvenes residentes en la ciudad de Cusco.
- Jóvenes que tengan 25 años de edad.
- Haber recibido terapia previa con clindamicina o cualquier otra lincosamida.
- No tener tratamiento para enfermedades.

3.5.2 Criterios de exclusión:

- Jóvenes que no tengan 25 años de edad
- Padecer alergia al medicamento.
- Padecer enfermedades renales.
- Padecer enfermedades hepáticas.
- Padecer enfermedades gastrointestinales.
- Jóvenes que no sean residentes de la ciudad del Cusco.

3.5.3 Operacionalización de variables

VARIABLE		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	NATURALEZA	TIPO DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO	EXPRESIÓN FINAL
I N D E P E N D I E N T E	Altitud geográfica (3399m.s.n.m)	La altitud geográfica es la elevación de un lugar respecto al nivel del mar, la cual produce cambios fisiológicos debido a la hipoxia hipobárica, afectando procesos farmacocinéticos como absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos.	Altitud de residencia	Cuantitativo	Indirecta	De razón	Se registró la ciudad de residencia permanente de cada participante	Registro	m.s.n.m
			Residencia permanente en Cusco	Cualitativo	Indirecta	De razón	Vivir de manera continua en la ciudad de cusco	Ficha de recolección de datos	Si/No

D E P E N D I E N T E	Perfil farmacocinético o de clindamicina basado en niveles séricos	El perfil farmacocinético corresponde al comportamiento del fármaco en el organismo en relación con los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, expresado mediante las concentraciones séricas alcanzadas en diferentes tiempos.	Concentración sérica inicial de clindamicina (µg/mL)	Cuantitativo	Indirecta	Intervalo	Se calculó mediante la ecuación de la curva de calibración	Curva de calibración	ug/mL
			Tiempo para alcanzar Cmax (Tmax)	Cuantitativo	Indirecta	Intervalo	Se calculó mediante un cronometro	Cronometro	Minutos
			Concentración sérica dentro del rango terapéutico	Cuantitativo	Indirecta	Intervalo	Se calculó mediante la ecuación de la curva de calibración	Curva de calibración	ug/mL

VARIABLES INTERVINIENTES				
Edad	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA	TÉCNICA E INSTRUMENTO
	Participantes varones con edad de 25 años	Edad cronológica	Razón	Ficha de selección
Sexo	Participantes masculinos	Sexo biológico	Nominal	Ficha de selección
Estado de salud	Participantes clínicamente sanos	Ausencia de enfermedades sistémicas	Nominal dicotómica	Evaluación clínica
Dosis administrada	Administración oral única de clindamicina	300 mg vía oral	Razón	Evaluación clínica
Tiempo de muestreo	Intervalos programados para extracción sanguínea	30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 11 h y 12 h	Razón	Registro farmacológico
Método analítico	Técnica utilizada para determinar niveles séricos	Difusión microbiológica en agar	Nominal	Cronograma de muestreo
Frecuencia cardíaca	Latidos cardíacos durante un período determinado	Latidos por minuto (lpm)	Razón	Registro de laboratorio
Presión arterial	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias durante la circulación sanguínea.	Presión arterial sistólica (mmHg). Presión arterial diastólica (mmHg).	Razón	Tensiómetro
Temperatura	Grado de calor del cuerpo humano	Temperatura corporal registrada en °C.	Razón	Termómetro digital
Saturación de oxígeno SpO2	Mide el porcentaje de oxígeno que transportan los glóbulos rojos desde los pulmones al resto del cuerpo	Porcentaje de saturación de oxígeno (SpO ₂).	Razón	Pulsioxímetro

3.6 PROCEDIMIENTOS

3.6.1 Examen del paciente

Se realizó el examen físico de las personas voluntarias para determinar el estado de salud de dichas personas, tomando en consideración: el peso, la temperatura, saturación de oxígeno y presión.

3.6.2 Administración del fármaco

Se administra Clindamicina en dosis única de 300 mg. por vía oral.

3.6.3. Extracción de sangre

La extracción de sangre se realizó en el laboratorio de toxicología de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco con apoyo de personal capacitado para realizar este procedimiento.

El material utilizado para la extracción de sangre fueron tubos vacutainer con anticoagulante y se roturaron para la debida identificación.

La toma de muestra de sangre se realizó del plexo del brazo (4mL), usando un cateter N° 22 y una jeringa de 5 mL en el tiempo de 0 horas.

Luego se administró el antibiótico y se tomó la muestra de sangre a partir de los 30 minutos, 45 minutos, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h y 12 horas.

Estas muestras se llevaron a laboratorio y se centrifugaron a 4500 rpm durante 10 minutos con la finalidad de separar el plasma sanguíneo.

Se extrajo 1 mL del suero usando la pipeta y se refrigeró a 2-8°C, hasta que se realizó su análisis.

3.6.4. Método de difusión en agar

Este método es usado con frecuencia debido al costo económico, confiabilidad y la adecuación a la mayoría de bacterias. Los ensayos se basan no solo en la ausencia y presencia de las zonas inhibitorias sin tomar en cuenta el tamaño no son confiables ni aceptables. Los resultados confiables se obtienen con la presencia de un disco de ensayo usando el método estandarizado y con medidas relacionadas con la determinación inhibitoria mínima con cepas resistentes a varios antibióticos.(9)

El método de difusión en agar, conocido principalmente por su comodidad, economía y fiabilidad, es adecuado para la mayoría de las bacterias patógenas en términos de requerimientos nutricionales. Este método ha sido ampliamente utilizado en laboratorios a nivel mundial. Sin embargo, los ensayos de sensibilidad que se basan únicamente en la presencia o ausencia de una zona de inhibición, sin considerar su tamaño, no son válidos. Para obtener resultados confiables, es necesario utilizar un disco de ensayo de difusión que siga un protocolo estandarizado y medir el diámetro de las zonas en relación con la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) utilizando cepas bacterianas conocidas, tanto susceptibles como resistentes a varios antibióticos. (9)

El método microbiológico de difusión en placa permite determinar los niveles séricos que son cruciales para el uso adecuado de los antibióticos, ya que esto influye en la duración de su actividad dentro del organismo. La evaluación cinética se realiza cultivando microorganismos sensibles al antimicrobiano en placas de agar (como McConkey, agar nutritivo o agar sangre) junto con discos de sensibilidad que han sido preparados previamente con sueros sanguíneos extraídos a diferentes

intervalos. Tras un período de incubación de 24 horas, se observan halos libres de microorganismos, los cuales se miden con una regla Vernier y se comparan con una curva de calibración para determinar la concentración sérica correspondiente a cada tiempo de recolección. (9).

3.6.5. Curva de calibración

Se realizó mediante el Método Microbiológico por Difusión de placa utilizando el microorganismo sensible *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 en un medio de cultivo de agar Sangre.

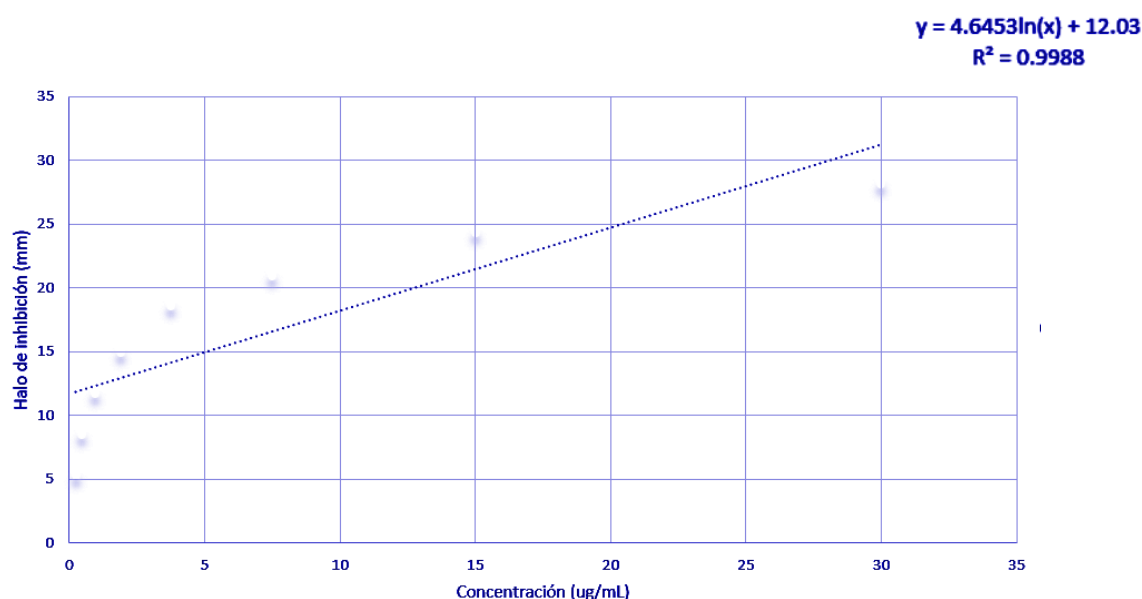
Se preparó discos de sensibilidad con el antibiótico (Clindamicina), diluido en suero sanguíneo a concentraciones de 30, 15, 7.5, 3.75, 1.875, 0.937, 0.468, 0.234 µg/mL del fármaco.

Los discos de sensibilidad se colocaron en un medio de cultivo de agar sangre tras sembrar el microorganismo sensible, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Posteriormente, se incubaron a 37°C durante 24 horas. Los halos que se formaron, resultado de la inhibición del crecimiento del microorganismo debido al antimicrobiano, se midieron utilizando una regla de vernier digital.

Con estos datos se elaboró la curva de calibración mediante regresión logarítmica.

($Y=a + b \log X$) usando el programa excel.

Gráfico N° 1 Curva de calibración de clindamicina (*staphylococcus aureus*)



Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

3.6.6. Curva de concentración sérica

Se utilizó el Método Microbiológico por difusión en placa con agar Sangre para determinar la concentración sérica del fármaco en estudio (clindamicina), empleando el microorganismo sensible *Staphylococcus aureus* ATCC 6835 como bacteria de prueba. Los pasos fueron los siguientes:

- Los discos de sensibilidad se prepararon con el suero sanguíneo obtenido en distintos tiempos: 0 min, 30min, 45min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h y 12h.
- Estos discos se colocaron en placas Petri que contenían sangre y un cultivo de *Staphylococcus aureus*.
- Luego, se incubó a 37°C durante 24 horas.
- El desarrollo de los halos libres de microorganismos se midió con una regla de Vernier digital, y estos resultados se compararon con la curva de calibración en el programa Excel.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.7.1 Tabla de frecuencia

La tabla de frecuencias, es una tabla que muestra la distribución de los datos mediante frecuencias, esta tabla es utilizada para variables cuantitativas y cualitativas. Además, permite ordenar los datos de manera que se presentan numéricamente las características de la distribución de un conjunto de datos o muestras.

3.7.2 Prueba de normalidad – Shapiro Wilk

Esta prueba utiliza hasta 50 muestras o datos para contrastar la normalidad. Para efectuar la prueba, se calcula la media y la varianza muestral S^2 , y se ordenan las observaciones de menor a mayor. El estadístico de la prueba es:

$$W = \frac{DD^2}{nS^2}$$

Donde:

D: Es la suma de las diferencias corregidas.

S^2 : varianza muestral.

3.7.3 Prueba de anova

El análisis de varianza (ANOVA de una vía) se utilizó para determinar la existencia de diferencias significativas entre los tiempos de muestreo. En caso de encontrarse diferencias estadísticamente significativas, se aplicó la prueba de comparación múltiple de Tukey para identificar los tiempos que difieren entre sí.

3.7.4 Curva de calibración

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

$$Y = a + b \log X$$

Dónde:

Y = Variable de respuesta.

a = Constante.

b = Coeficiente de regresión, $\log x$

Las concentraciones séricas de clindamicina fueron expresadas como medidas de tendencia central (media aritmética, $\bar{X}$) y de dispersión (desviación estándar, D.S. y coeficiente de variación, C.V.).

3.8 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.8.1 Técnica

La técnica de recolección de datos fue la observación directa, mediante la cual se registraron los diámetros de los halos de inhibición producidos por la clindamicina en las placas de cultivo. Esta observación se realizó en el contexto de un procedimiento experimental basado en el método microbiológico de difusión en agar, el cual permitió evidenciar la actividad del antibiótico sobre microorganismos sensibles.

3.8.2 Instrumentos

- Regla Vernier digital, con la cual se mide de manera precisa los diámetros de los halos de inhibición. Los datos obtenidos son empleados para la construcción de la curva de calibración y la posterior estimación de las concentraciones séricas del antibiótico.
- Ficha de recolección de datos: donde se recolecta los datos de los resultados de las mediciones de halos obtenidos en las placas petri.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. SIGNOS VITALES DE SUJETOS DE INVESTIGACIÓN

Tabla N° 1 Distribución de sujetos de investigación por signos vitales

GEN	EDAD	N°	T°	FC	SpO ₂	P.A	DOSIS
M	25	1	36.7°	91	99	96/70	300mg
M	25	2	36.2°	84	95	95/72	300mg
M	25	3	35.0°	87	83	98/70	300mg
M	25	4	36.5°	95	84	93/77	300mg
M	25	5	35.7°	96	89	99/73	300mg
M	25	6	36.0°	92	91	98/80	300mg
M	25	7	37.0°	89	87	110/80	300mg
M	25	8	36.9°	89	87	100/78	300mg
M	25	9	35.6°	97	95	98/75	300mg
M	25	10	36.8°	99	96	93/72	300mg
M	25	11	36.0°	95	87	96/70	300mg
M	25	12	35.5°	88	95	98/73	300mg
M	25	13	36.9°	84	96	100/80	300mg
M	25	14	37.0°	89	92	99/79	300mg
M	25	15	35.0°	91	89	98/75	300mg
M	25	16	36.7°	87	89	100/80	300mg
$\bar{x}$			36.22°	90.81	90.88	98.2/75.3	
DS			36.2 ± 0.7°	90.8 ± 4.5	90.9 ± 4.7	98.2 ± 3.9 / 75.3 ± 3.9	

Fuente:Elaboración propia a partir de resultados

Donde:

T° : Temperatura

FC : Frecuencia cardiaca

SpO₂ : Saturación de oxígeno.

GEN : Género

P.A : Presión arterial

D.S : Desviación estándar

x : Promedio

INTERPRETACIÓN

En la Tabla N° 1 se presenta la distribución de los 16 sujetos de investigación, todos de sexo masculino y con una edad homogénea de 25 años, según sus signos vitales basales y la dosis administrada de clindamicina.

DISCUSIÓN

Los signos vitales registrados en los 16 sujetos de investigación muestran valores dentro de rangos fisiológicos normales, lo cual indica que la población estudiada se encontraba en condiciones basales estables al momento de la administración del fármaco. La temperatura corporal presentó un promedio de 36.22 ± 0.7 °C, evidenciando ausencia de estados febriles que pudieran alterar la farmacocinética del medicamento.

En cuanto a la frecuencia cardiaca, se obtuvo un promedio de 90.81 ± 4.5 latidos por minuto, ubicándose dentro del rango normal alto, lo cual puede atribuirse a variaciones individuales o factores como ansiedad leve durante la toma de muestra. La saturación de oxígeno (SpO₂) mostró un promedio de $90.88 \pm 4.7\%$, ligeramente inferior a los valores estándar al nivel del mar, lo cual es consistente con la adaptación fisiológica a la altitud de la ciudad del Cusco.

Respecto a la presión arterial, los valores promedio de $98.2/75.3 \pm 3.9$ mmHg se encuentran dentro de límites normales, sin evidenciar alteraciones hemodinámicas significativas en los participantes. Estos resultados reflejan homogeneidad en las condiciones clínicas de los sujetos, lo cual es fundamental para minimizar sesgos y

garantizar que las variaciones observadas en el estudio se deban principalmente al efecto del tratamiento administrado (clindamicina 300 mg) y no a factores fisiológicos externos.

En conjunto, los datos obtenidos confirman que los participantes presentaban condiciones basales adecuadas, permitiendo una evaluación más confiable de los niveles séricos del fármaco en estudio.

4.2. CONCENTRACIÓN SÉRICA INICIAL

Tabla N° 2: Concentración sérica inicial de clindamicina a 3 399 m.s.n.m

N°	CONCENTRACIÓN ugr/mL			(P > 0.05)
	α	Mínimo	Máximo	
16	3.09	2.98	3.28	0.451

Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

Donde:

ugr : Microgramos.

mL : Mililitros.

α : Promedio.

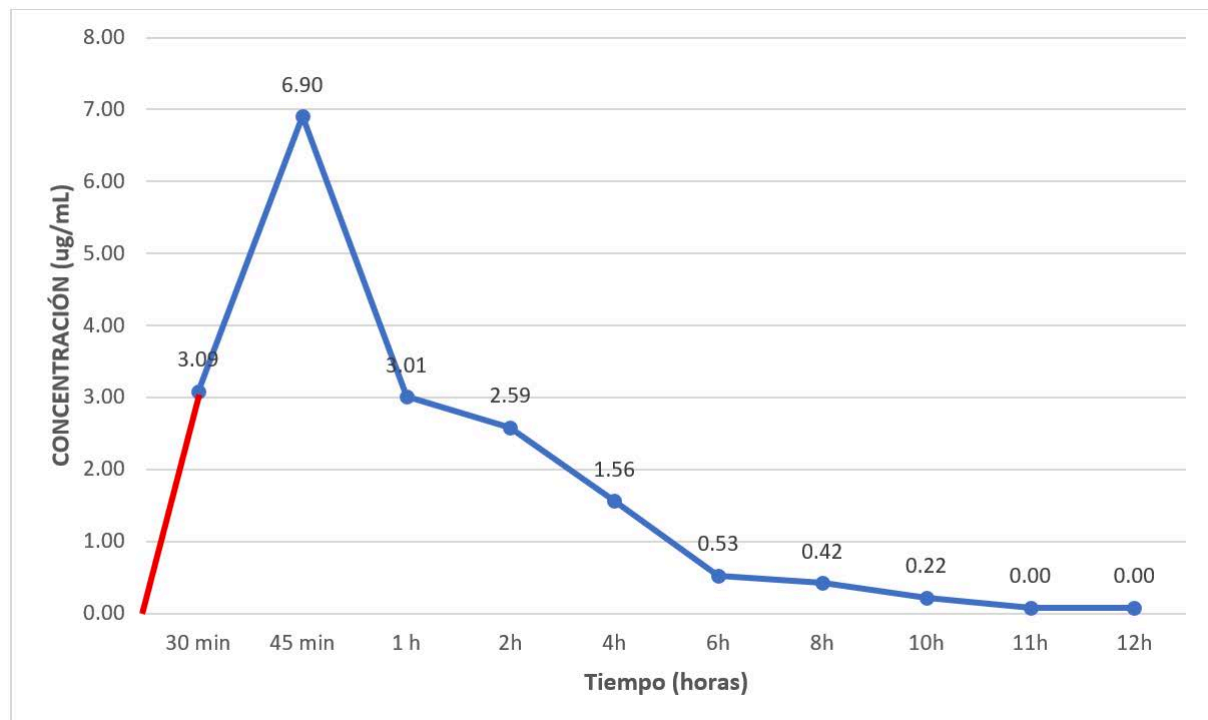
N° : Número de personas.

INTERPRETACIÓN

La Tabla N° 2 muestra la concentración sérica inicial de clindamicina en los sujetos evaluados a 3 399 m s. n. m. Se obtuvo una concentración promedio de 3.09 µg/mL, con valores mínimo y máximo de 2.98 µg/mL y 3.28 µg/mL, respectivamente. El análisis estadístico evidenció un valor de $p = 0.451$, mayor al nivel de significancia

establecido ($p > 0.05$), lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en la concentración sérica inicial de clindamicina entre los sujetos.

Gráfico N° 2 Concentración sérica promedio inicial de clindamicina a 3 399 m.s.n.m



Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

INTERPRETACIÓN

En el gráfico N° 2 se observa que los niveles séricos iniciales promedios encontrados en los participantes fueron a las 0.5 horas (30 min), se muestran los valores correspondientes a la concentración sérica inicial de los sujetos de investigación, observándose un valor promedio de 3.09 µg/mL a los 30 minutos de administrado el fármaco.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta investigación son consistentes con los reportados por Aragón Merma (2008), quien en su estudio con alpacas a 4200 m.s.n.m. no encontró diferencias significativas en las concentraciones iniciales, particularmente en animales machos, con un valor de $p > 0.05$, lo que indica una tendencia similar en cuanto a la variabilidad individual en la absorción del antibiótico, posiblemente influenciada por factores fisiológicos o ambientales propios de la altura.

Asimismo, Tuero (2018) reportó una concentración sérica inicial de ceftazidima 1 g a los 30 minutos post administración, con valores comparables en cuanto a la rapidez de absorción, aunque con diferencias atribuibles a la naturaleza del principio activo y al contexto clínico de su estudio.

En conjunto, estos resultados apoyan la evidencia de que, en condiciones de altitud, la absorción del antibiótico ocurre en un corto intervalo tras la administración.

4.3. CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA

Tabla N° 3: Concentración sérica máxima de clindamicina a 3 399 m.s.n.m

N°	CONCENTRACIÓN ugr/mL			(P > 0.05)
	$\bar{x}$	Mínimo	Máximo	
16	6.90	6.68	7.20	0.451

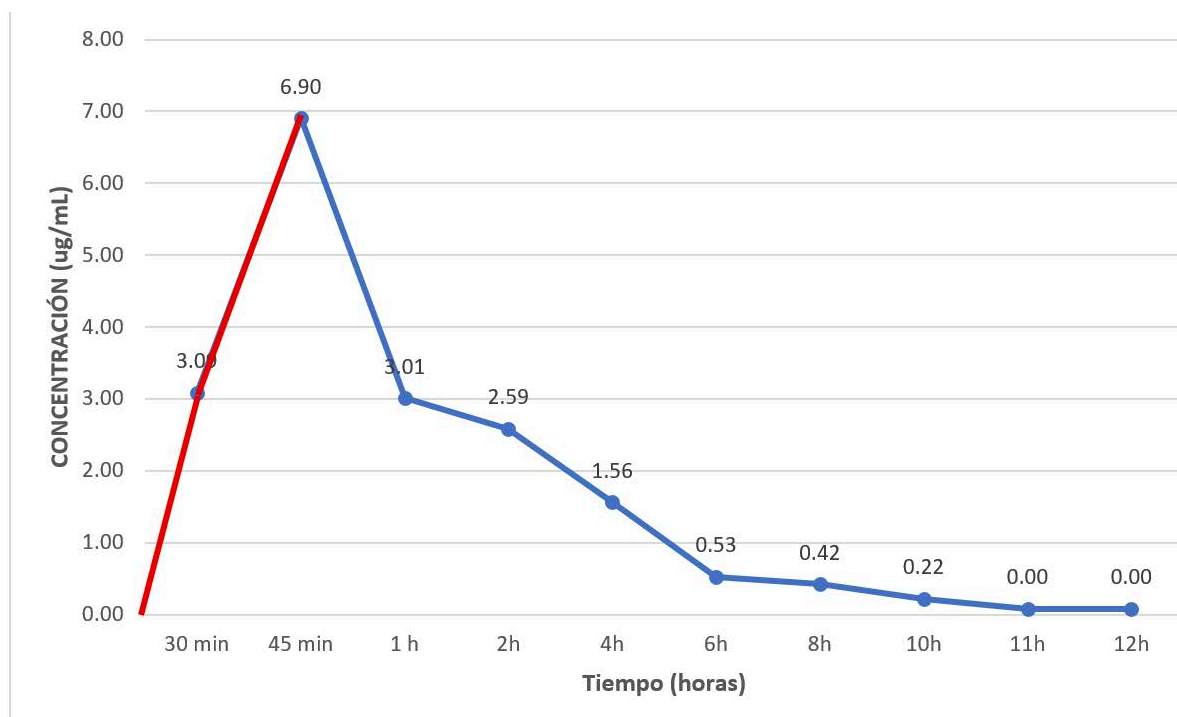
Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

INTERPRETACIÓN

La Tabla N° 3 muestra la concentración sérica máxima de clindamicina en los sujetos evaluados a 3 399 m s. n. m. Se obtuvo una concentración promedio de 6.90 $\mu\text{g/mL}$, con valores mínimo y máximo de 6.68 $\mu\text{g/mL}$ y 7.20 $\mu\text{g/mL}$,

respectivamente. El análisis estadístico evidenció un valor de $p = 0.451$, mayor al nivel de significancia establecido ($p > 0.05$), lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en la concentración sérica máxima de clindamicina entre los sujetos.

Gráfico N° 3 Concentración sérica promedio máxima de clindamicina a 3 399 m.s.n.m



Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

INTERPRETACIÓN

En el gráfico N.º 3 se observa que los niveles séricos promedio más altos de clindamicina en los participantes se alcanzaron a los 45 minutos tras la administración oral, se muestran los valores correspondientes a la concentración

sérica máxima de los sujetos de investigación, observándose un valor promedio de 6.90 µg/mL a los 45 minutos de administrado el fármaco.

DISCUSIÓN

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre los pacientes ($p > 0.05$), lo que sugiere una baja variabilidad interindividual en las concentraciones alcanzadas.

Este hallazgo discrepa con el estudio realizado por Aragon Merma (2008) donde se identificó la concentración sérica máxima a los 60 minutos (1 hora). A su vez tampoco concuerda con el estudio realizado por Tuero Alpaca (2018) quien encontró la concentración máxima a los 30 minutos post administración del fármaco. Por otro lado, se evidencian diferencias cuantitativas en los niveles alcanzados, en un estudio realizado por Pfizer en el que se administraron 150 mg de clindamicina por vía oral, y se reportó una concentración máxima de 2.50 µg/mL. En cambio, con una dosis de 300 mg, la concentración alcanzada fue de 5.00 µg/mL (27), lo que indica que la concentración sérica guarda relación directa con la dosis administrada.

En estos hallazgos se observaron variaciones en los niveles séricos de clindamicina; no obstante, estas deben interpretarse con cautela. Dichos cambios podrían estar relacionados con mecanismos de adaptación fisiológica a la hipoxia hipobárica crónica en poblaciones que residen a gran altitud, los cuales pueden influir en parámetros farmacocinéticos como el volumen de distribución y la eliminación metabólica. Sin embargo, no es posible establecer una relación causal directa. En este sentido, futuras investigaciones que profundicen en la fisiología del organismo humano adaptado a la altitud permitirán esclarecer con mayor precisión el origen y la relevancia clínica de las variaciones observadas.

4.4. CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA FINAL

Tabla N° 4: Concentración sérica final de clindamicina a 3 399 m.s.n.m

Nº	CONCENTRACIÓN ugr/mL			(P > 0.05)
16	$\bar{x}$	Mínimo	Máximo	0.448
	0.22	0.21	0.22	

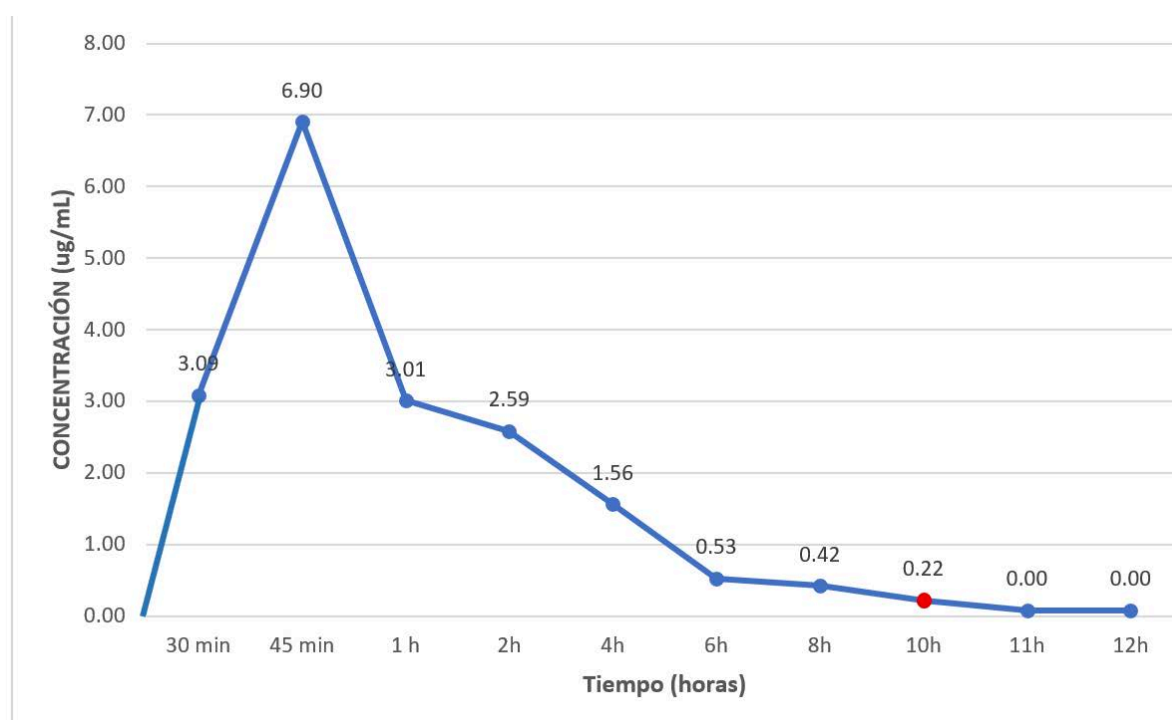
Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

INTERPRETACIÓN

La Tabla N° 4 muestra la concentración sérica máxima de clindamicina en los sujetos evaluados a 3 399 m s. n. m. Se obtuvo una concentración promedio de 0.22 µg/mL, con valores mínimo y máximo de 0.21 µg/mL y 0.22 µg/mL, respectivamente.

El análisis estadístico evidenció un valor de $p = 0.448$, mayor al nivel de significancia establecido ($p > 0.05$), lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en la concentración sérica inicial de clindamicina entre los sujetos.

Gráfico N° 4 Concentración sérica promedio final de clindamicina a 3 399 m.s.n.m



Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

INTERPRETACIÓN

En el gráfico N.º 4 se observa que los niveles séricos promedio más bajos de clindamicina en los participantes se alcanzaron a las 10 horas tras la administración oral, se muestran los valores correspondientes a la concentración sérica final de los sujetos de investigación, observándose un valor promedio de 0.22 µg/mL.

DISCUSIÓN

El análisis estadístico no reveló diferencias significativas entre los individuos ($p > 0.05$), lo que sugiere una baja variabilidad interindividual en la fase de eliminación del fármaco.

Estos resultados no se encuentran en consonancia con las propiedades farmacocinéticas descritas para la clindamicina oral. Tras la administración de una dosis de 300 mg, el fármaco se absorbe rápidamente, alcanzando una

concentración máxima (Cmax) promedio de 5.00 µg/mL en aproximadamente 45 minutos (Tmax). La vida media de eliminación en jóvenes es de aproximadamente 3.2 horas, y se extiende hasta 4.0 horas en adultos mayores. La absorción oral es alta (90%) y no se ve significativamente afectada por la ingesta de alimentos.

La persistencia de niveles detectables a las 10 horas coincide con los datos reportados por Aragón (2008), quien también identificó la concentración final del fármaco en ese mismo punto temporal. No obstante, Tuero (2018) reportó una concentración mínima a las 8 horas post-administración, lo que sugiere que factores como la vía de administración, el estado fisiológico, o incluso condiciones ambientales como la altitud, podrían influir en la eliminación del fármaco.

Dado que los niveles séricos observados a las 10 horas se encuentran muy por debajo de la concentración mínima inhibitoria (0.50 ug/mL) para la mayoría de los patógenos sensibles, este punto temporal puede considerarse como el final de la presencia de clindamicina en el cuerpo en una dosis única. Lo anterior refuerza la importancia de intervalos de dosificación adecuados para mantener niveles terapéuticos sostenidos.

4.5. NIVELES SÉRICOS PROMEDIO

Tabla N° 5: Concentración sérica promedio de clindamicina a 3 399 m.s.n.m en 16 jóvenes de 25 años de edad

PARTICIPANTES	TIEMPO	UG/mL	DS
1-16	30 min	3.09	± 0.18
1-16	45 min	6.90	± 0.14
1-16	1 h	3.01	± 0.18
1-16	2h	2.59	± 0.11
1-16	4h	1.56	± 0.17
1-16	6h	0.53	± 0.10
1-16	8h	0.42	± 0.11
1-16	10h	0.22	± 0.11
1-16	11h	0.00	± 0.00
1-16	12h	0.00	± 0.00
$\bar{x}$	5.53 h	1.83	

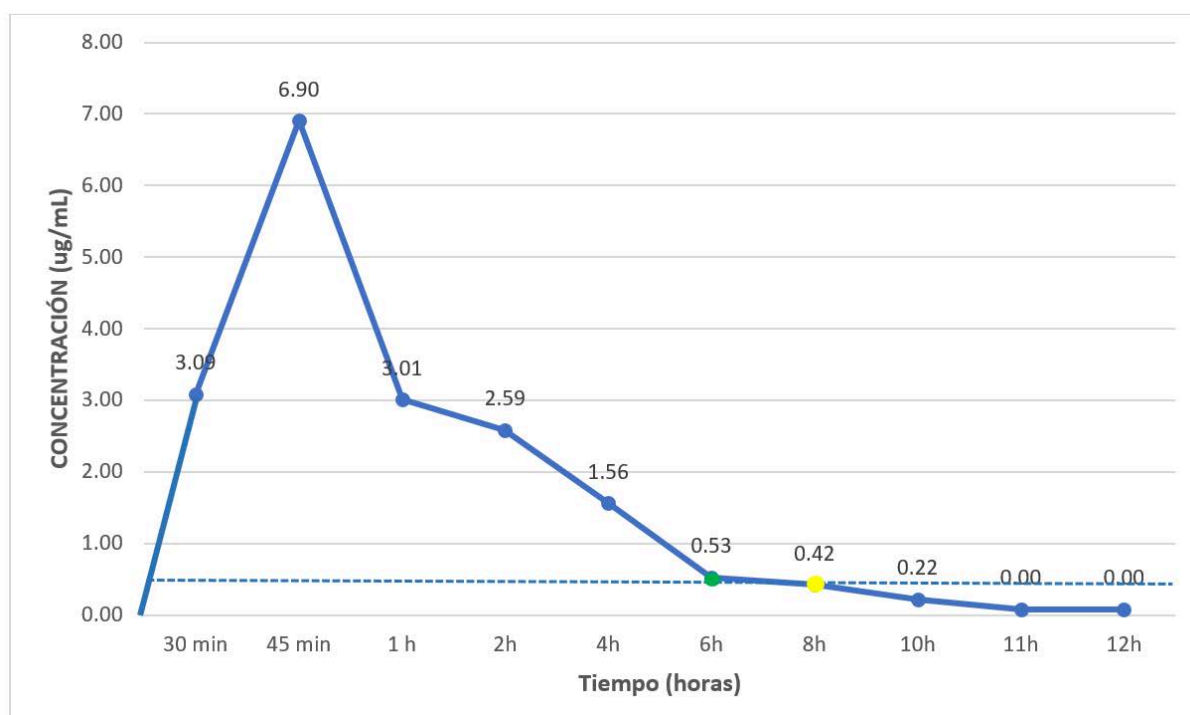
Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

Donde:

x : Promedio

DS : Desviación estándar

Gráfico N° 5 Concentración sérica por encima y por debajo del rango terapéutico eficaz de clindamicina a 3 399 m.s.n.m



Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

INTERPRETACIÓN

En el gráfico N.º 5 se observa una concentración sérica de 0.53ug/mL a las 6 horas por encima de margen mínimo terapéutico (0.50 ug/mL) y a las 8 horas se observa una concentración plasmática de 0.42 ug/mL por debajo del margen terapéutico.

DISCUSIÓN

En el gráfico N.º 5 se observa que la concentración de medicamento a las 8 horas ya no tiene una acción terapéutica inhibitoria frente a la bacteria de *staphylococcus aureus* ATCC 3865, puesto que se encuentra por debajo de margen terapéutico con una concentración de 0.42 ug/mL.

La clindamicina, es un antibiótico perteneciente a la familia de las lincosamidas, tiene buena absorción oral y excelente distribución tisular. Tras la administración oral

de 300 mg, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 5 µg/mL en una hora, mientras que una dosis intravenosa de 600 mg puede producir concentraciones de hasta 6 a 8 µg/mL inmediatamente después de la infusión (49,50). La concentración mínima inhibitoria para la mayoría de cepas sensibles de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus spp.* es de ≤ 0.5 –1 µg/mL, y para anaerobios como *Bacteroides fragilis* es de ≤ 1 –2 µg/mL (51,52).

Se considera que una concentración sérica terapéutica eficaz se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria del microorganismo durante la mayor parte del intervalo de dosificación. Por lo tanto, se estima que el rango terapéutico efectivo por vía oral se sitúa entre 1 y 5 µg/mL, dependiendo del microorganismo y de la vía de administración. Niveles persistentemente superiores a 10–15 µg/mL no están claramente definidos como tóxicos, pero podrían aumentar el riesgo de efectos adversos (53).

4.6. PRUEBA DE ANOVA

Tabla N°6: *Prueba de ANOVA* .

Factor de varianza	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sign. (Valor-p)
Tratamiento	0.526	15	0.0351	1.050	0.407
Bloque	549.957	9	61.106	1832.062	< 0.001
Error	0.500	135	0.0037		
Total	550.983	159			

Fuente: Elaboración propia a partir de resultados.

INTERPRETACIÓN

En la Tabla N° 6 se presentan los resultados del análisis de varianza (ANOVA), realizado con la finalidad de evaluar el efecto del tratamiento y del bloque sobre la variable en estudio.

Los resultados muestran que el factor tratamiento presenta un valor de $F = 1.050$ con un valor $p = 0.407$, el cual es mayor al nivel de significancia establecido ($\alpha = 0.05$). Esto indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos evaluados; por lo tanto, no se rechaza la hipótesis nula para este factor.

4.7. PRUEBA DE TUKEY

TABLA N°7: Comparación múltiple de tukey de concentración de clindamicina por tiempos

Tiempo	Grupo
30 min	A
45 min	B
1 h	A
2 h	C
4 h	D
6 h	E
8 h	F
10 h	G
11 h	H
12 h	H

Fuente: Elaboración propia a partir de resultados

INTERPRETACIÓN

En la Tabla N° 7 se muestran los resultados de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey, aplicada con la finalidad de identificar diferencias significativas en la concentración sérica de clindamicina en función del tiempo.

Los resultados indican que los tiempos evaluados se agrupan en conjuntos estadísticamente diferentes, representados por letras distintas. Los tiempos que

comparten la misma letra pertenecen al mismo grupo homogéneo y, por lo tanto, no presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí ($p > 0.05$).

En ese sentido, se observa que los tiempos de 0.5 y 1 hora pertenecen al grupo A, lo que indica que las concentraciones séricas de clindamicina en estos tiempos no difieren significativamente. Por el contrario, el tiempo de 0.75 horas, asignado al grupo B, presenta una diferencia significativa respecto al grupo A.

Asimismo, los tiempos de 2, 4, 6, 8 y 10 horas corresponden a grupos diferentes (C, D, E, F y G, respectivamente), lo que evidencia diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de estos tiempos, reflejando una variación progresiva de la concentración sérica de clindamicina a lo largo del tiempo.

Finalmente, los tiempos de 11 y 12 horas pertenecen al grupo H, indicando que entre estos dos momentos no existen diferencias significativas, lo que sugiere una estabilización o comportamiento similar de la concentración sérica del antibiótico en la fase final del periodo evaluado.

En conjunto, la prueba de Tukey confirma que la concentración sérica de clindamicina varía significativamente según el tiempo, mostrando diferencias claras entre la mayoría de los intervalos evaluados, lo cual es consistente con su comportamiento farmacocinético.

CONCLUSIONES

1. Al comparar los resultados obtenidos en la población de altura con los reportados a nivel del mar, se evidencian diferencias en el comportamiento farmacocinético del fármaco. La concentración máxima (C_{max}) observada en Cusco fue de $6.90 \mu\text{g/mL}$, superior a la reportada a nivel del mar ($5.00 \mu\text{g/mL}$), lo que sugiere una mayor biodisponibilidad sistémica o una absorción más eficiente en condiciones de altura. Asimismo, la concentración plasmática a las 6 horas fue menor en la población de altura ($0.53 \mu\text{g/mL}$) en comparación con la observada a nivel del mar ($1.40 \mu\text{g/mL}$), indicando una disminución más rápida de los niveles plasmáticos del medicamento. Este comportamiento podría estar relacionado con las adaptaciones fisiológicas a la hipoxia crónica de altura, tales como cambios en el flujo sanguíneo, el volumen plasmático, la perfusión tisular y la actividad de enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la altitud puede influir tanto en los procesos de absorción como en los de distribución y eliminación del fármaco, modificando su perfil farmacocinético respecto a poblaciones que habitan a nivel del mar.
2. Se identificó la concentración inicial de clindamicina, a los 30 minutos tras la administración oral, observándose una concentración que varía entre 2.98 y $3.28 \mu\text{g/mL}$, con una media de $3.09 \mu\text{g/mL}$. no se encontró diferencias significativas entre los valores obtenidos dando un p valor mayor a 0.05 ($p > 0.05$).
3. La concentración máxima (C_{max}) se registró a los 45 minutos, con un rango que osciló entre 6.68 y $7.20 \mu\text{g/mL}$ y un promedio de $6.90 \mu\text{g/mL}$. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes ($p > 0.05$), lo que sugiere una baja variabilidad interindividual en las concentraciones alcanzadas. Por otra parte, a nivel del mar se alcanzó una concentración de $5.00 \mu\text{g/mL}$, la cual se encuentra por debajo de los valores obtenidos en este estudio.
4. La concentración final del fármaco fue determinada a las 10 horas, se observa un valor mínimo de 0.21 y un valor máximo de $0.22 \mu\text{g/mL}$; con promedio de $0.22 \mu\text{g/mL}$. El análisis estadístico no reveló diferencias significativas entre los individuos ($p > 0.05$).

5. Se evaluaron los niveles séricos de clindamicina en una muestra representativa de 16 voluntarios sanos residentes en la ciudad del Cusco (ubicada a 3 399 m.s.n.m), utilizando la cepa *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.
6. Se determinó que la clindamicina mantiene una concentración por encima del rango terapéutico ($\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$) hasta las 6 horas post administración en los sujetos de altura.

RECOMENDACIONES

1. A las instituciones de salud e investigación del Perú:

- Se sugiere reconsiderar los intervalos de dosificación de clindamicina en poblaciones que residen en altitudes superiores a los 3 000 m.s.n.m, debido a la evidencia de una eliminación más acelerada del fármaco y una menor duración dentro del rango terapéutico.
- Incluir la altitud como factor clínico relevante, las guías de manejo terapéutico podrían considerar la altitud como una variable a tener en cuenta al momento de seleccionar dosis, frecuencia y tipo de tratamiento antibiótico, en especial en infecciones donde se requiere mantener niveles séricos constantes.
- Capacitación del personal de salud en zonas altoandinas, se sugiere desarrollar programas de formación continua para médicos, farmacéuticos y personal de salud que ejerzan en regiones de gran altitud, enfocados en la farmacología clínica.

2. A los estudiantes de Ciencias de la Salud:

- Realizar estudios farmacológicos en condiciones de altura, se considera necesario realizar nuevas investigaciones con mayores tamaños muestrales y diversas condiciones geográficas, a fin de evaluar de manera más robusta la influencia de la altitud sobre la farmacocinética de la clindamicina y otros antibióticos.
- Se recomienda evaluar si otros antibióticos presentan patrones similares de absorción, distribución y eliminación en altura, lo cual podría conducir a la formulación de guías terapéuticas diferenciadas para zonas de alta altitud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacología básica y clínica*. McGraw-Hill; 2015.
2. West JB, Schoene R, Luks AM, Milledge JS. *Medicina y fisiología de gran altitud*. 5. ed. Boca Ratón (FL): CRC Press; 2013.
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Censo Nacional 2017: Geografía y Medio Ambiente - Altitudes de principales ciudades. Lima: INEI; 2017.
4. West JB, Schoene RB, Luks AM, Milledge JS. *High Altitude Medicine and Physiology*. 5th ed. London: CRC Press; 2012. Disponible en: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/b13633/high-altitude-medicine-physiology-5e-john-west-robert-schoene-andrew-luks-james-milledge>
5. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2018. p. 1427-1430.
6. Arancibia A, Gai M, Chávez J, Paulos C, Pinilla E, González C, Villanueva S, Ritschel W. Farmacocinética de prednisolona en el hombre durante la exposición aguda y crónica a gran altitud [Internet]. Santiago, Chile: Universidad de Chile -; 2005-02 [citado: 2024, Septiembre]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/12104>
7. Sun Y, Zhang J, Zhao A, Li W, Feng Q, Wang R (2020) Effects of intestinal flora on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin in high-altitude hypoxia.[Internet] [citado: 2024, Septiembre] Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0230197>
8. Castillo Gonzales D , Garcia Delgado R , Sanchez Romero A; Utilidad de la monitorización de niveles séricos de fármacos. Complejo hospitalario de Albacete-España. 2014
9. Tuero Alpaca H, Hussein Paul A. *Niveles séricos de ceftazidima en alpacas adultas de la raza Huacaya* [Internet]. Puno (Perú): Universidad Nacional del Altiplano; 2018.

10. Aragon Merma O. *Concentraciones séricas sanguíneas de cefquinoma en alpacas de la raza Huacaya*. Puno (Perú): Universidad Nacional del Altiplano; 2008.
11. Quispe Bellido R. *Concentraciones séricas sanguíneas de la asociación de penicilina-estreptomicina en caninos de la altura*. Puno (Perú): Universidad Nacional del Altiplano; 2006.
12. Vizcarra–Vizcarra CA, Pérez–Quispe EC, Pilco–Prado LE, Quispe–Ramos JA, Monzón–Gonzáles M Ángel, Ramos–Paredes GA. Fisiología de altura. ¿Afecta la altura a la homeostasis?. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA* [Internet]. 26 de enero de 2024 [citado 7 de febrero de 2024];16(4). Disponible en: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1866>
13. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
14. Augusto V. Ramírez; Exposición toxicológica en las grandes alturas: ¿Es necesario corregir los valores límite umbral de exposición de tóxicos? [Internet], [citado septiembre 2024] Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v72n1/a11v72n1.pdf>
15. Houston MC. Effects of high altitude on cardiovascular health: clinical implications of hypertension at high altitude. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12(3):162-71.
16. Beall CM. Human adaptation to high altitudes: phenotypes and genotypes. *Annu Rev Anthropol*. 2014;43(1):251-72.
17. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Geografía del departamento del Cusco. In: Perú: Compendio Estadístico. Lima: INEI; 1997 [citado 23 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://proyectos.inei.gob.pe/web/biblioineipub/bancopub/Est/Lib0274/CAP-01.ht>
18. Zubieta-Calleja GR, Zubieta-Castillo G. Altitude and drug metabolism. *High Alt Med Biol*. 2001;2(3):305-10.
19. Vargas M, Villena A. Effects of high altitude exposure on drug absorption and metabolism. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(10):872-8.

20. Westerterp KR, Kayser B. Human energy expenditure at high altitude. *Eur J Appl Physiol*. 2006;96(3):329-35. doi: 10.1007/s00421-005-0087-3.
21. Ruiz L, Vargas A. Efectos de la hipoxia en la farmacocinética de los medicamentos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010;27(4):572-6.
22. Burtis, C. A., & Bruns, D. E. (Eds.). (2019). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (6th ed.). Elsevier.
23. Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2017). *Harper's Illustrated Biochemistry* (31st ed.). McGraw-Hill Education.
24. Henry, J. B., & McPherson, R. A. (2017). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* (23rd ed.). Elsevier.
25. Stahl J-P. Lincosamidas. *EMC - Tratado Med* [Internet]. 2017;21(4):1–4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1636541017869257>
26. *Ficha técnica de la clindamicina*, Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”; [Internet], Caracas, Venezuela, [citado 23 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://inhrr.gob.ve/fichasfarma/archivos/20211025154958_5616.pdf
27. Pfizer México. *Ficha técnica de Clindamicina “Dalacin C”* [Internet]. México: Pfizer; [citado 2024 sep 23]. Disponible en: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=4156>
28. *Ficha técnica de la clindamicina Normon*; Ministerio de sanidad, [Internet] España , [citado 23 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/63669/FT_63669.pdf
29. Goodman, L. S., & Gilman, A. G. (Eds.). (2018). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
30. Gallagher, J. C., & MacDougall, C. (2016). *Antibiotics Simplified* (4th ed.). Jones & Bartlett Learning.
31. Cue Bruguera M. Clindamicina. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2016 [citado 3 Oct 2024]; 50 (1) . Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/17>
32. Janknegt, R., & van der Meer, J. W. M. (2020). Clindamycin: Clinical Efficacy and Adverse Effects. *Journal of Clinical Infectious Diseases*, 10(3), 45-59.

33. Spina, E., Saguner, A. M., Thalmann, S., & Krahenbuhl, S. (2013). The pharmacological interactions of clindamycin and other antibiotics. *Therapeutic Drug Monitoring*, 35(2), 148-153. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31828de063>
34. Tsuji, B. T., & Rybak, M. J. (2006). Therapeutic drug monitoring of antimicrobials: A critical appraisal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(1), 1-5. <https://doi.org/10.1093/jac/dki417>
35. Bakker, M., & Boersma, C. (2000). Overdose of clindamycin in a child. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 38(3), 287-290. <https://doi.org/10.1081/CLT-100100925>
36. Heifets, L. B., & Lindholm-Levy, P. J. (1989). Chemical structure and antibacterial activity of clindamycin. *Journal of Bacteriology*, 171(1), 495-500. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm00368a020>
37. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011 [citado el 3 de Septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/microorganismo>
38. National Human Genome Research Institute Bacteria [Internet]. Genome.gov. [citado el 3 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Bacteria>
39. Bush LM. Introducción a las bacterias grampositivas [Internet]. Manual MSD versión para público general. [citado el 3 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-bacterias-grampositivas/introducci%C3%B3n-a-las-bacterias-grampositivas?ruredirectid=758>
40. Lowy, F. D. (1998). Staphylococcus aureus Infections. *New England Journal of Medicine*, 339(8), 520-532. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808203390806>
41. Tong, S. Y., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603-661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>

42. Fowler, V. G., Miro, J. M., Hoen, B., Cabell, C. H., Abrutyn, E., Rubinstein, E., & Corey, G. R. (2005). Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA, 293(24), 3012-3021.
43. Armisen, R., & Galatas, F. (1987). "Production, properties and uses of agar". En: Production and Utilization of Products from Commercial Seaweeds. FAO Fisheries Technical Paper No. 288.
44. Koneman, E. W., Allen, S. D., Janda, W. M., Schreckenberger, P. C., & Winn, W. C. (2006). Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN: 978-0781730143.
45. León F., Montoya, C. (2015). Manual de Técnicas de Laboratorio Clínico. Editorial Médica Panamericana.
46. SEQC. Guía de buenas prácticas en la venopunción. Revista de Medicina de Laboratorio, 2020.
47. Hernández Sampieri, Roberto. Metodología de la investigación. 6ta ed., México, McGRAW-HILL, 2014.
48. Beaucher, T. L., & J.F.(2013) Principios de ética biomédica. Universidad de Oxford.
49. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Pharmacokinetics of clindamycin and correlation with antibacterial activity. Clin Pharmacokinet. 1991;21(6):429–41.
50. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
51. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 32nd ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2022.
52. Brook I. Clindamycin in the treatment of anaerobic infections. Clin Microbiol Infect. 1999;5(2):105–10.
53. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020

54. Magerlein BJ, Birkenmeyer RD, Kagan F. Chemical modification of lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1966;6:727-36.
55. McGehee RF, Smith CB, Wilcox C, Finland M. Comparative studies of antibacterial activity in vitro and absorption and excretion of lincomycin and clinimycin. *Am J Med Sci*. 1968;256(5):279-92.
56. Wagner JG, Novak E, Patel NC, Chodos DJ, Lummis WL. Absorption, distribution and elimination of clindamycin in man. *J Pharm Sci*. 1968;57(2):193-203.
57. Gonzales GF. Fisiología de la altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2001;18(1-2):24-34.
58. Katzung BG, Trevor AJ. *Farmacología básica y clínica*. 15.^a ed. New York: McGraw-Hill; 2021.
59. Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
60. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies*. Silver Spring (MD): FDA; 2014.
61. West JB. *Fisiología respiratoria: fundamentos*. 10.^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
62. Rowland M, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
63. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. CLSI document M100. Wayne (PA): CLSI; 2023.

64. Harris DC. *Análisis químico cuantitativo*. 9.^a ed. New York: W.H. Freeman; 2016.

ANEXOS

ANEXO N°1:

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN

Título del estudio: “DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE CLINDAMICINA EN JÓVENES DE 25 AÑOS A 3399 m.s.n.m EN LA CIUDAD DEL CUSCO,2025”.

Investigadores: Br. Aldair Eliakin Camargo Villavicencio y Br. Darlet Luana Aragon Baca

Institución: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

Contacto: 170553@unsaac.edu.pe cel: 936546200

1. Introducción

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación realizado por Br. Aldair Eliakin Camargo Villavicencio y Br. Darlet Luana Aragon Baca en Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. Antes de decidir participar, es importante que lea y comprenda esta información.

2. Propósito del estudio

Este estudio tiene como objetivo explicar las variaciones de niveles séricos de clindamicina en nuestra ciudad del Cusco que se encuentra a una altura de 3399 m.s.n.m.

3. Procedimientos

Si acepta participar, se le solicitará que:

- Nos brinde 50 mL de muestra sanguínea el cual será extraída por un profesional certificado de salud.
- La duración de la participación será de 12 horas.

4. Beneficios

Su participación puede contribuir en una mejor dosificación en cuanto al tratamiento con antibióticos.

Todos los participantes recibirán desayuno, almuerzo y un incentivo monetario por su participación.

5. Riesgos y molestias

No se registran riesgos asociados con su participación.

6. Confidencialidad

Toda la información recopilada será tratada con confidencialidad. Sus datos serán almacenados en una base de datos para un control interno por parte de los investigadores y solo serán accesibles por el equipo de investigación.

7. Participación voluntaria

Su participación es completamente voluntaria. Puede retirarse en cualquier momento sin consecuencias.

8. Contacto para preguntas

Si tiene dudas o desea más información, puede comunicarse con:

- Br. Aldair Eliakin Camargo Villavicencio 170553@unsaac.edu.pe
- Br. Darlet Luana Aragon Baca 175110@unsaac.edu.pe

9. Consentimiento del participante

He leído y comprendido la información proporcionada.

Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido respondidas.

Acepto participar en este estudio.

Nombre del participante:

Firma del participante:

Nombre del investigador:

Firma del investigador:

Nombre del investigador:

Firma del investigador:

Fecha:

ANEXO N°2**FICHA DE RECOLECCIÓN DE SIGNOS VITALES**

EDAD	N°	T°	FC	SATURACIÓN DE OXÍGENO	PRESIÓN ARTERIAL	DOSIS
25	1	36.7°	91	99	96/70	300mg
25	2	36.2°	84	95	95/72	300mg
25	3	35.0°	87	83	98/70	300mg
25	4	36.5°	95	84	93/77	300mg
25	5	35.7°	96	89	99/73	300mg
25	6	36.0°	92	91	98/80	300mg
25	7	37.0°	89	87	110/80	300mg
25	8	36.9°	89	87	100/78	300mg
25	9	35.6°	97	95	98/75	300mg
25	10	36.8°	99	96	93/72	300mg
25	11	36.0°	95	87	96/70	300mg
25	12	35.5°	88	95	98/73	300mg
25	13	36.9°	84	96	100/80	300mg
25	14	37.0°	89	92	99/79	300mg
25	15	35.0°	91	89	98/75	300mg
25	16	36.7°	87	89	100/80	300mg

ANEXO N°3**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

N°	T1 (30 MIN)	T1 (45 MIN)	T2 (1H)	T3 (2H)	T4 (4H)	T5 (6H)	T6 (8H)	T7 (10H)	T8 (12H)
1	7:00	7:15	7:30	8:30	10:30	12:30	14:30	16:30	18:30
2	7:00	7:15	7:30	8:30	10:30	12:30	14:30	16:30	18:30
3	7:15	7:30	7:45	8:45	8:45	12:45	14:45	16:45	18:45
4	7:15	7:30	7:45	8:45	8:45	12:45	14:45	16:45	18:45
5	7:30	7:45	8:00	9:00	11:00	13:00	15:00	17:00	19:00
6	7:30	7:45	8:00	9:00	11:00	13:00	15:00	17:00	19:00
7	8:00	8:15	8:30	9:30	11:30	13:30	15:30	17:30	19:30
8	8:00	8:15	8:30	9:30	11:30	13:30	15:30	17:30	19:30
9	8:30	8:45	9:00	10:00	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00
10	8:30	8:45	9:00	10:00	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00
11	9:00	9:15	9:30	10:30	12:30	14:30	16:30	18:30	20:30
12	9:00	9:15	9:30	10:30	12:30	14:30	16:30	18:30	20:30
13	9:15	9:30	9:45	10:45	12:45	14:45	16:45	18:45	20:45
14	9:15	9:30	9:45	10:45	12:45	14:45	16:45	18:45	20:45
15	9:30	9:45	10:00	11:00	13:00	15:00	17:00	19:00	22:00
16	9:30	9:45	10:00	11:00	13:00	15:00	17:00	19:00	22:00

ANEXO N° 4

DATOS OBTENIDOS PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN

Concentración (μg)	Halo de inhibición (mm)
30	28.15
15	24.35
7.5	20.95
3.75	18.55
1.875	14.95
0.938	11.73
0.469	8.51
0.234	5.29

ANEXO N°5

Tabla N°8 Fórmula típica de agar sangre

FÓRMULA g/L	
Agar	15.0
pH	7.3 ± 0.2
Cloruro de sodio	5.0
Peptona bacteriológica	10.0
Extracto nutritivo	10.0

Fuente: Liofilchem S.r.l.

Preparación:

Fijar 40 gramos en 1 litro de agua desionizada o destilada, luego hervir hasta su disolución total, esterilizar a 121 °C durante 15 minutos, para agar sangre enfriar hasta 45-50 °C, seguido a esto añadir asépticamente de 5% a 10% de sangre esteril desfibrinada a temperatura ambiente, homogenizar la mezcla y distribuir. (44)

Descripción: gracias a su alta concentración de bases nutritivas este medio ofrece un ambiente óptimo de crecimiento para los microorganismos presentes.

Los organismos inoculados en este medio podrán tener reacciones hemolíticas afectadas por la sangre del animal utilizado y por las condiciones de incubación, las placas se incuban a una temperatura de 35 ±2°C, en un tiempo de 18 a 24 horas.

Almacenamiento

Medio preparado: de 2 a 8 °C

Medio deshidratado: de 15 a 30 °C

ANEXO N°6

TÉCNICA DE EXTRACCIÓN DE SANGRE.

Toma de muestra de sangre venosa

La obtención de la muestra de sangre se realiza mediante una punción venosa periférica o central para su posterior análisis en laboratorio clínico. (45)

Técnica

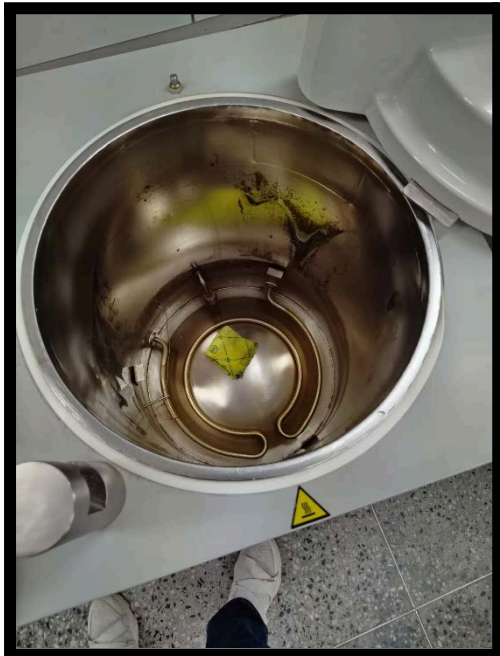
Para la toma de muestra se prefieren las venas cubital mediana y cefálica esto ya que su ubicación ayuda al proceso de toma de muestra; La vena cefálica se encuentra en la cara lateral (radial) del brazo, y la vena basílica está en la cara medial (cubital), también puede tomarse las muestras de otras venas de los brazos o manos.

La técnica se desarrolla primeramente lavándose las manos, La toma de muestra se realiza preferentemente en las venas del pliegue del codo (cubital mediana, cefálica o basílica) por su fácil acceso. El procedimiento incluye higiene de manos, preparación del material, selección de la vena, colocación de ligadura, desinfección del área, punción con técnica aséptica y obtención de la muestra. Finalmente, se retira la aguja, se comprime el sitio, se desechan los materiales correctamente y se realiza nuevamente la higiene de manos.. (46)

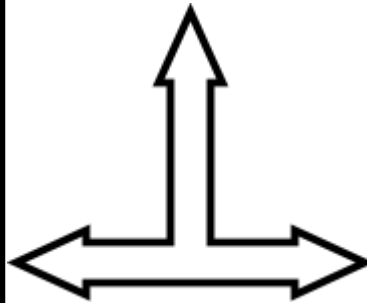
ANEXO N°7: ARCHIVO FOTOGRÁFICO

ESTERILIZACIÓN DE MATERIALES

A)



B)



C)



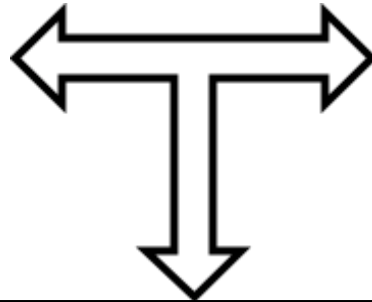
A) Limpieza de equipo de autoclavado **B)** Esterilización de material de laboratorio **C)** Material esterilizado

ACTIVACIÓN DE LA BACTERIA *Staphylococcus* *Aureus*

A)



B)



C)



A) Apertura de la bacteria *staphylococcus aureus* B) Activación de Bacteria *staphylococcus aureus* C) Siembra de bacteria

**CONTROL DE CALIDAD DE
LA BACTERIA**



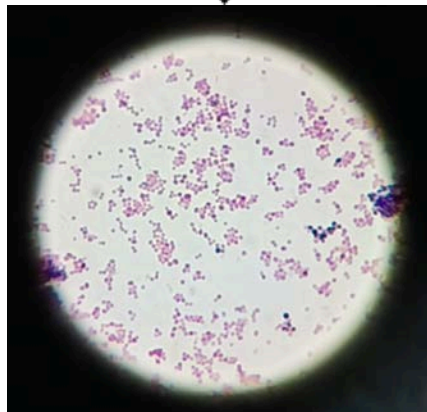
A)



B)



C)



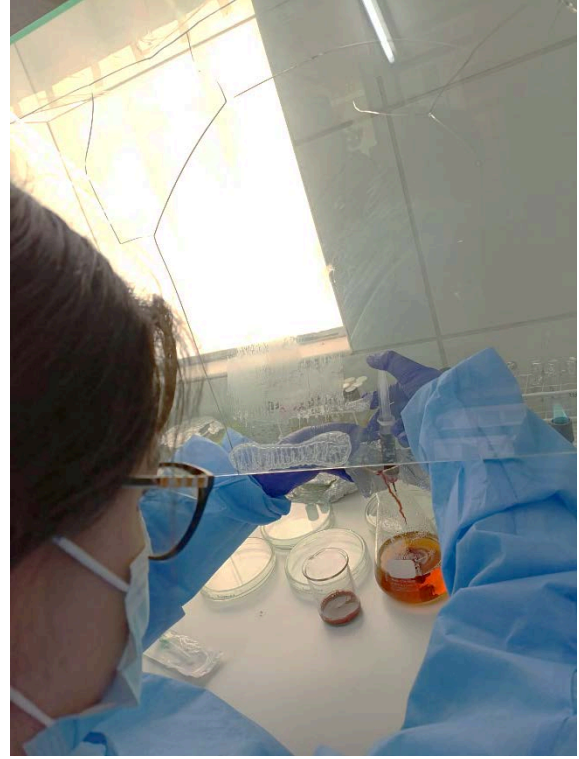
A)Colonias grandes de *staphylococcus aureus* **B)** Prueba de aglutinación de *staphylococcus aureus* **C)** vista microscópica

ELABORACIÓN DE AGAR SANGRE

A)



B)



A) Medición de sangre B) Incorporación de sangre al agar base.

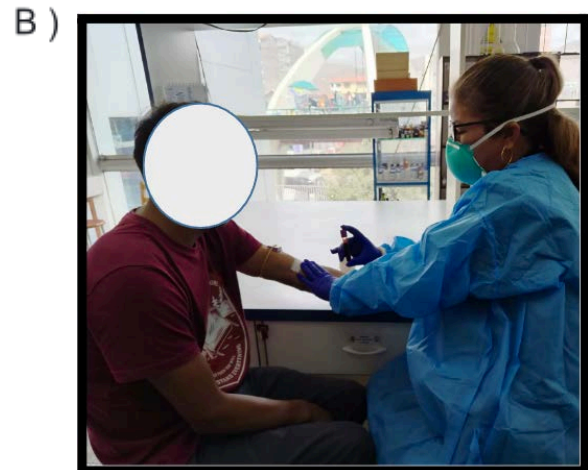
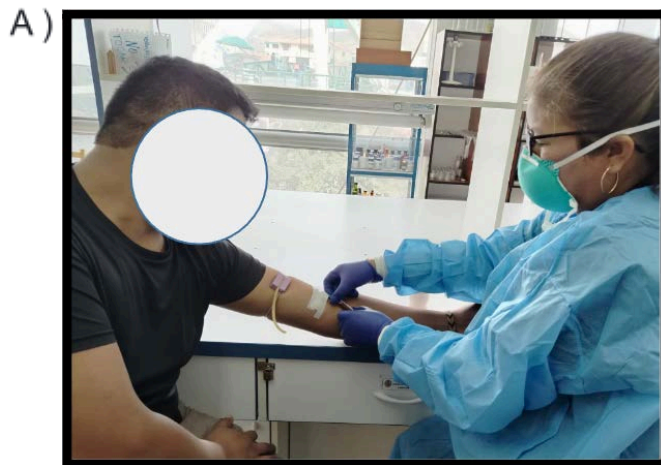
SIEMBRA EN PLACAS PETRI

A)



A) Siembra de bacteria

EXTRACCIÓN DE MUESTRAS



A,B,C,D) Extracción de sangre sujeto 1,2,3 y 4 en laboratorio de toxicología de universidad Nacional San Antonio Abad Del Cusco, realizado por personal capacitado.

OBTENCIÓN DE SUERO SANGUÍNEO

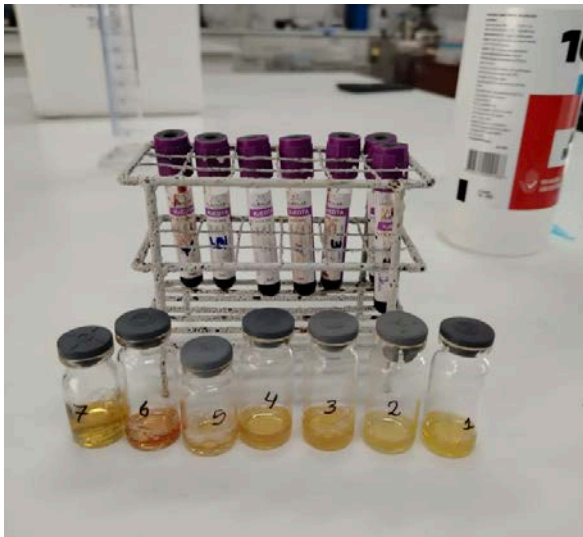
A)



B)



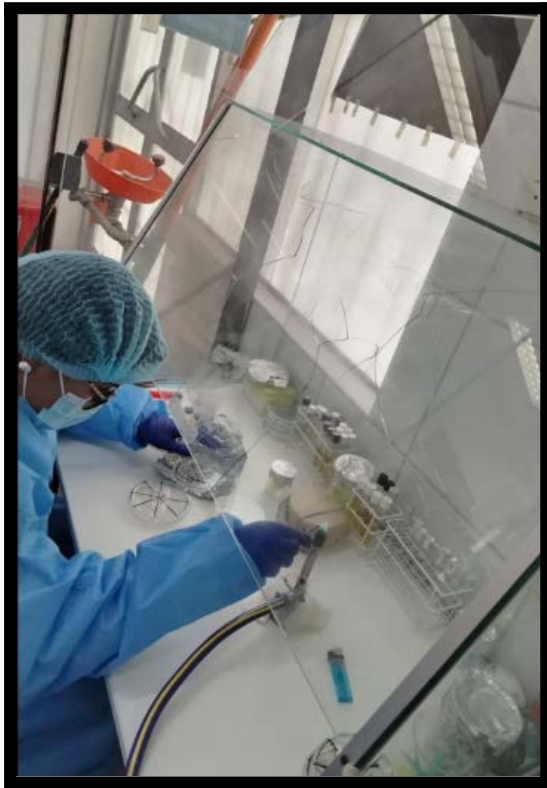
C)



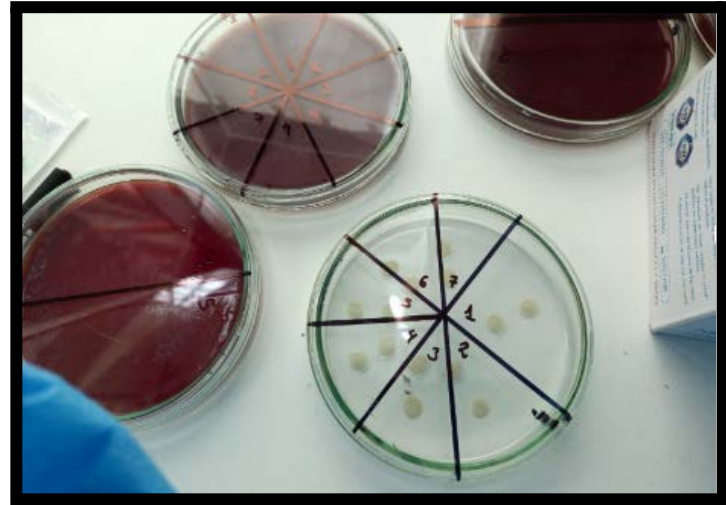
A) Fraccionamiento sanguíneo de muestra **B)** Aislamiento de plasma **C)** extracción de plasma

PREPARACIÓN DE DISCOS

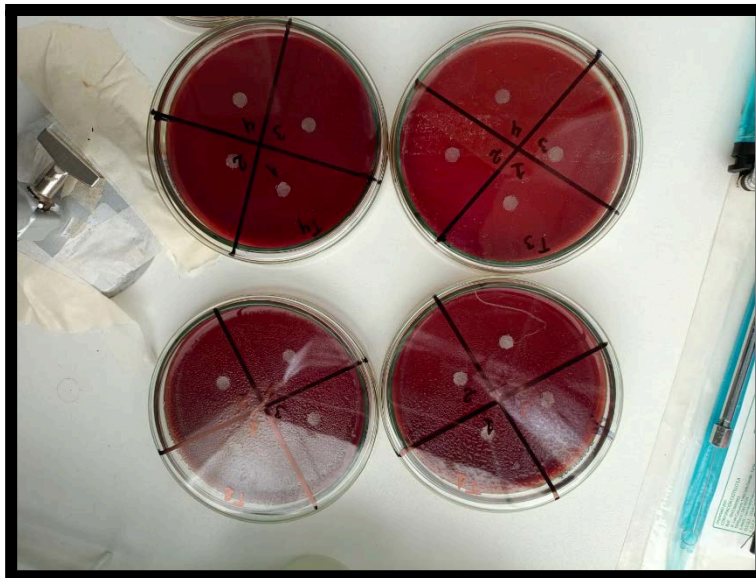
A)



B)



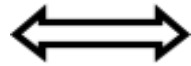
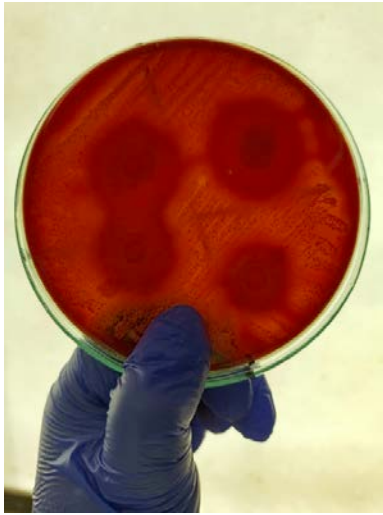
C)



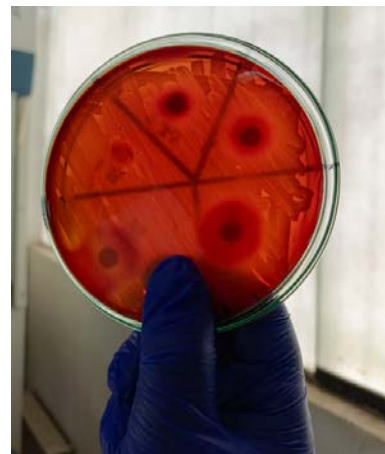
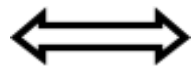
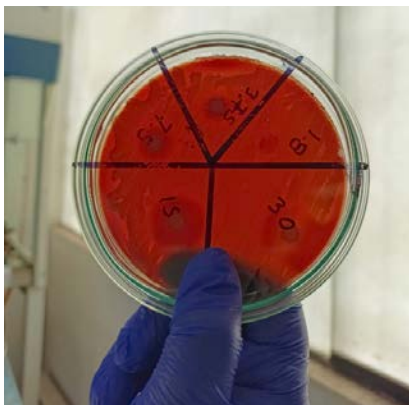
A) Impregnación de discos con suero sanguíneo **B)** Discos de inhibición
C) Aplicación de discos de imitación

HALOS DE INHIBICIÓN

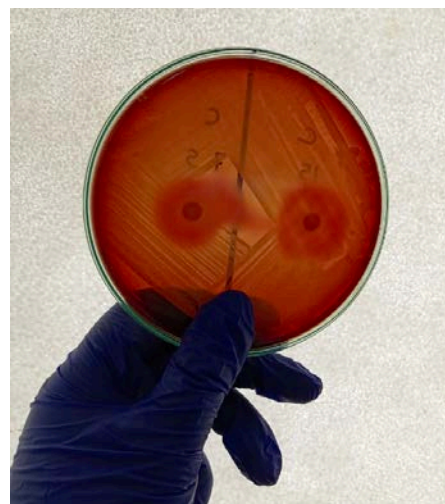
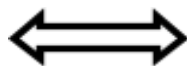
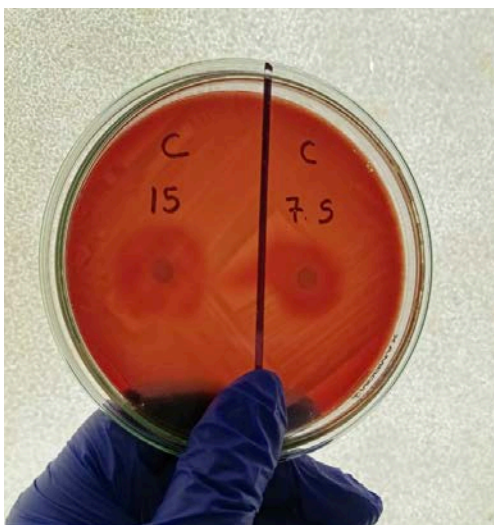
A)



B)



C)



A) Halos de inhibición muestra 1 anverso y reverso **B)** Halos de inhibición muestra 8 anverso y reverso **C)** Halos de inhibición muestra 15 anverso y reverso

ANEXO N°8

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE LA BACTERIA *Staphylococcus aureus*



Certificate of Analysis: Lyophilized Microorganism Specification and Performance Upon Release

SPECIFICATIONS: Product Name: Staphylococcus aureus subsp. aureus Catalog Number: 0485 Lot Number: 485-1184** Reference Number: ATCC® 6538™* Passage from Reference: 3 Expiration Date: 2025/03/31	RELEASE INFORMATION: Quality Control Technologist: Ubah A Jama Release Date: 2023/04/10
---	--

Performance	
Macroscopic Features: Medium to large, convex, circular, glistening, smooth, creamy, opaque, beta hemolytic - both light gold and darker gold colonies may be present. A second colony type maybe present a white, circular, entire, low convex, and beta hemolytic.	Medium: SBAP
Microscopic Features: Gram positive cocci occurring singly, in pairs and in irregular clusters.	Method: Gram Stain (1)
ID System: MALDI-TOF (1)	
See attached ID System results document.	
Other Features/ Challenges: Results	
(1) Catalase (3% Hydrogen Peroxide): positive (1) Coagulase (rabbit plasma - tube): positive (1) Beta Lactamase (Cefinase Disk): negative	 Amanda Kuperus Director of Quality Control AUTHORIZED SIGNATURE
**Disclaimer: The last digit(s) of the lot number appearing on the product label and packing slip are merely a packaging event number. The lot number displayed on this certificate is the actual base lot number. Refer to the enclosed product insert for instructions, intended use and hazard/safety information. Individual products are traceable to a recognized culture collection. (1) These tests are accredited to ISO/IEC 17025.  TESTING CERT #2655.01  REFERENCE MATERIAL PRODUCER CERT #2655.02 (*) The ATCC Licensed Derivative Emblem, the ATCC Licensed Derivative word mark and the ATCC catalog marks are trademarks of ATCC. Microbiologics, Inc. is licensed to use these trademarks and to sell products derived from ATCC® cultures.	

Meaning of Score Values

Range	Interpretation	Symbols	Color
2.00 – 3.00	High-confidence identification	(+++)	Green
1.70 – 1.99	Low-confidence identification	(+)	Yellow
0.00 – 1.69	No Organism Identification Possible	(-)	Red

Meaning of Consistency Categories (A - C)

Category	Interpretation
(A)	High consistency: The best match is a high-confidence identification. The second-best match is (1) a high-confidence identification in which the species is identical to the best match, (2) a low-confidence identification in which the species or genus is identical to the best match, or (3) a non-identification.
(B)	Low consistency: The requirements for high consistency are not met. The best match is a high- or low-confidence identification. The second-best match is (1) a high- or low-confidence identification in which genus is identical to the best match or (2) a non-identification.
(C)	No consistency: The requirements for high or low consistency are not met.

Run Creation Date/Time: 2023-04-04T09:18:31.762 UAJ

Applied MSP Library(ies): BDAL, Mycobacteria Library (bead method), Filamentous Fungi Library

Sample Name	Sample ID	Organism (best match)	Score Value
D8 (+++) (A)	485-1184	Staphylococcus aureus	2.16

ANEXO N°9

Tabla N°9 *Concentraciones obtenidas de los 16 voluntarios estudiados*

P1	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.7	16.8	17.25	0.64	3.08
45 min	21.1	21.1	21.1	0.00	7.05
1 h	16.2	18	17.1	1.27	2.98
2h	17.1	16.9	17	0.14	2.92
4h	13.8	14.4	14.1	0.42	1.56
6h	10.7	10.7	10.7	0.00	0.75
8h	8.2	8.3	8.25	0.07	0.44
10h	4.9	5.1	5	0.14	0.22
11h	0	0	0	0.00	0.08
12h	0	0	0	0.00	0.08
P2	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.5	17	17.25	0.35	3.08
45 min	21.5	20.6	21.05	0.64	6.97
1 h	17.1	17.2	17.15	0.07	3.01
2h	17	16.8	16.9	0.14	2.85
4h	13.9	14.3	14.1	0.28	1.56
6h	10.5	10.3	10.4	0.14	0.70
8h	8.6	8.4	8.5	0.14	0.47

10h	4.6	4.8	4.7	0.14	0.21
11h	0	0	0	0.00	0.08
12h	0	0	0	0.00	0.08
P3	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.5	17	17.25	0.35	3.08
45 min	21.3	20.9	21.1	0.28	7.05
1 h	16.9	17.3	17.1	0.28	2.98
2 h	17.2	16.8	17	0.28	2.92
4 h	13.9	14.3	14.1	0.28	1.56
6 h	10.6	10.8	10.7	0.14	0.75
8 h	8.1	8.4	8.25	0.21	0.44
10 h	4.8	5.2	5	0.28	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P4	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.2	17.3	17.25	0.07	3.08
45 min	21	21.2	21.1	0.14	7.05
1 h	17.1	17.1	17.1	0.00	2.98
2 h	17.1	16.9	17	0.14	2.92
4 h	14.2	14	14.1	0.14	1.56

6 h	10.6	10.8	10.7	0.14	0.75
8 h	8.3	8.2	8.25	0.07	0.44
10 h	4.9	5.1	5	0.14	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P5	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.1	17.4	17.25	0.21	3.08
45 min	21	21.2	21.1	0.14	7.05
1 h	17	17.2	17.1	0.14	2.98
2 h	17.1	16.9	17	0.14	2.92
4 h	14	14.2	14.1	0.14	1.56
6 h	10.6	10.8	10.7	0.14	0.75
8 h	8.3	8.2	8.25	0.07	0.44
10 h	5.1	4.9	5	0.14	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P6	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.2	17.2	17.2	0.00	3.04
45 min	21.1	21.1	21.1	0.00	7.05
1 h	17	17.2	17.1	0.14	2.98

2 h	16.9	17.1	17	0.14	2.92
4 h	14	14.2	14.1	0.14	1.56
6 h	10.7	10.7	10.7	0.00	0.75
8 h	8.3	8.2	8.25	0.07	0.44
10 h	5.1	4.9	5	0.14	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P7	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.3	17	17.15	0.21	3.01
45 min	21	21.2	21.1	0.14	7.05
1 h	17	17.2	17.1	0.14	2.98
2 h	17	17	17	0.00	2.92
4 h	14.2	14	14.1	0.14	1.56
6 h	10.6	10.8	10.7	0.14	0.75
8 h	8.2	8.3	8.25	0.07	0.44
10 h	5.1	4.9	5	0.14	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P8	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.5	17.6	17.55	0.07	3.28

45 min	21.2	21	21.1	0.14	7.05
1 h	17.1	17.1	17.1	0.00	2.98
2 h	17	17	17	0.00	2.92
4 h	14	14.2	14.1	0.14	1.56
6 h	10.6	10.8	10.7	0.14	0.75
8 h	8.1	8.4	8.25	0.21	0.44
10 h	5	5	5	0.00	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P9	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.2	17.3	17.25	0.07	3.08
45 min	21.2	21	21.1	0.14	7.05
1 h	17.2	17	17.1	0.14	2.98
2 h	17	17	17	0.00	2.92
4 h	14.2	14	14.1	0.14	1.56
6 h	10.6	10.8	10.7	0.14	0.75
8 h	8.2	8.3	8.25	0.07	0.44
10 h	5	5	5	0.00	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08

P10	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.1	17.4	17.25	0.21	3.08
45 min	21.1	21.1	21.1	0.00	7.05
1 h	17	17.2	17.1	0.14	2.98
2 h	16.9	17.1	17	0.14	2.92
4 h	14.1	14.1	14.1	0.00	1.56
6 h	10.7	10.7	10.7	0.00	0.75
8 h	8.2	8.3	8.25	0.07	0.44
10 h	4.9	5.1	5	0.14	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P11	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.4	17.1	17.25	0.21	3.08
45 min	21	21.2	21.1	0.14	7.05
1 h	17.1	17.1	17.1	0.00	2.98
2 h	17.1	16.9	17	0.14	2.92
4 h	14	14.2	14.1	0.14	1.56
6 h	10.6	10.8	10.7	0.14	0.75
8 h	8.3	8.2	8.25	0.07	0.44
10 h	5.1	4.9	5	0.14	0.22

11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P12	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.4	17.3	17.35	0.07	3.14
45 min	21	21.2	21.1	0.14	7.05
1 h	17	17.2	17.1	0.14	2.98
2 h	17.1	16.9	17	0.14	2.92
4 h	14.2	14	14.1	0.14	1.56
6 h	10.8	10.6	10.7	0.14	0.75
8 h	8.2	8.3	8.25	0.07	0.44
10 h	4.9	5.1	5	0.14	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P13	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.4	17.1	17.25	0.21	3.08
45 min	21.2	21	21.1	0.14	7.05
1 h	17	17.2	17.1	0.14	2.98
2 h	16.9	17.1	17	0.14	2.92
4 h	14	14.2	14.1	0.14	1.56
6 h	10.6	10.8	10.7	0.14	0.75

8 h	8.2	8.3	8.25	0.07	0.44
10 h	5.1	4.9	5	0.14	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P14	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.3	17.2	17.25	0.07	3.08
45 min	21.1	21.1	21.1	0.00	7.05
1 h	17.1	17.1	17.1	0.00	2.98
2 h	16.9	17.1	17	0.14	2.92
4 h	14.2	14	14.1	0.14	1.56
6 h	10.6	10.8	10.7	0.14	0.75
8 h	8.2	8.3	8.25	0.07	0.44
10 h	5.1	4.9	5	0.14	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P15	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.3	17.2	17.25	0.07	3.08
45 min	21.2	21	21.1	0.14	7.05
1 h	17.2	17	17.1	0.14	2.98
2 h	16.9	17.1	17	0.14	2.92

4 h	14.2	14	14.1	0.14	1.56
6 h	10.7	10.7	10.7	0.00	0.75
8 h	8.1	8.4	8.25	0.21	0.44
10 h	5	5	5	0.00	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08
P16	mm1	mm2	PROMEDIO	DS	ug/mL
30 min	17.3	17.2	17.25	0.07	3.08
45 min	21.1	21.1	21.1	0.00	7.05
1 h	17.2	17	17.1	0.14	2.98
2 h	17	17	17	0.00	2.92
4 h	14.2	14	14.1	0.14	1.56
6 h	10.7	10.7	10.7	0.00	0.75
8 h	8.1	8.4	8.25	0.21	0.44
10 h	5	5	5	0.00	0.22
11 h	0	0	0	0.00	0.08
12 h	0	0	0	0.00	0.08