



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Estudio alométrico de la propafenona

Anna Puigdemont Rodríguez



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

Anna Puigdemont

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA

ESTUDIO ALOMETRICO DE LA PROPAFENONA

Memoria presentada por Anna Puigdemont Rodriguez para optar al Grado de Doctor.

Este trabajo ha sido dirigido por la Dra. Margarita Arboix Arzo del Departamento de Farmacología de la U.A.B.

Como tutor, el Dr. Rosendo Obach Vidal del Departamento de Farmacia de la 4ª División de Ciencias de la Salud de la Universidad de Barcelona

Barcelona, Mayo de 1989

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700081380

Consciente de que no soy más que la punta del iceberg, y para mostrar mi reconocimiento debo nombrar a aquellas personas que han hecho posible este estudio.

Quisiera dedicar mi más cariñoso agradecimiento a la Dra. Margarita Arboix, directora de esta tesis doctoral, por su confianza y por su respaldo incondicional pero crítico a mis iniciativas. No sólo me ha brindado sus amplios conocimientos en el ámbito de la farmacocinética sino también su sincera y valiosa amistad.

Igualmente quisiera señalar mi reconocimiento al Dr. Rosendo Obach que como tutor ha colaborado en la realización de esta tesis, su seguimiento minucioso y su orientación han sido de gran ayuda para llevar a cabo este trabajo.

Asimismo, debo mencionar al Prof. M. Bonati, responsable del Laboratorio de Farmacología Clínica del Instituto Mario Negri de Milán, que ha tenido un importante papel en la realización de este estudio al facilitarme los medios y técnicas disponibles en su departamento a fin de poder realizar una parte importante de la investigación proyectada. A su ayuda técnica debo añadir su colaboración como crítico y orientador de los pasos a seguir.

No olvido la colaboración desinteresada de todos aquellos que pusieron los medios a su alcance para llevar a buen fin este trabajo, así:

- el Tte. Cnel. Rincón, que me ofreció su ayuda poniendo a mi disposición tanto los caballos como las instalaciones del acuartelamiento de Lérida (RACA-26). Agradezco también la asistencia del Capitán Díaz-Regañón veterinario de este acuartelamiento.
- los laboratorios Knoll, en especial el Dr. Hollmann por la entrega desinteresada de la propafenona, ^{14}C -propafenona y Li-1115, utilizados como medio imprescindible para realizar este estudio.
- no menos valiosa ha sido la ayuda de Joaquim Ramis, a quien he robado tiempo e ideas para poner en pie un estudio matemático imprescindible en la interpretación y obtención de parte de los resultados.

Asimismo agradezco, de una manera especial, la labor técnica de Francisco Pérez y la colaboración de Raimon Guitart y de todos los demás compañeros y amigos del Departamento de Farmacología de la Facultad de Veterinaria, que día a día han ayudado a hacer más fácil mi trabajo.

Por último, dedico mis más sentidas palabras a mi marido, Jesús Llenas, la persona que, siempre a mi lado, ha seguido paso a paso la evolución de este trabajo, y sin cuya ayuda y sacrificio hubiera sido muy difícil llevarlo a buen término.

INDICE

INDICE

Página

<u>I. REVISION BIBLIOGRAFICA</u>	1
1. ALOMETRIA	2
1.1. Introducción	2
1.2. Bases fisiológicas para los estudios alométricos en farmacocinética	9
1.3. Concepto de longevidad	18
1.3.1. Neotenia	22
1.4. Equivalencias en farmacocinética	23
1.5. Concepto de tiempo farmacocinético: Kallynochrons, Apolysinchrons, Dienetichrons y Syndesichrons	27
1.6. Aplicación de la alometría en farmacocinética	38
2. PROPAFENONA	
2.1. Introducción	46
2.2. Propiedades farmacocinéticas de la propafenona	47
2.2.1. Absorción	47
2.2.2. Distribución	48
2.2.3. Metabolismo y Eliminación	49
2.3. Propiedades farmacodinámicas de la propafenona	50
2.4. Efectos adversos	52
2.5. Interacciones farmacológicas	52

	Página
<u>II MATERIAL Y METODOS</u>	54
1. MATERIAL	54
1.1. Productos químicos	55
1.2. Animales	56
1.3. Instrumentos	60
2. METODOS	62
2.1. Protocolo experimental	62
2.1.1. Tratamiento y toma de muestras	62
2.2. Técnicas analíticas	63
2.2.1. Extracción de la propafenona a partir del plasma	63
2.2.2. Determinación de la propafenona	64
2.2.3. Valoración de la unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas	65
2.2.3.1. Medida de la pureza de la propafenona	65
2.2.3.2. Obtención del proteinograma para cada especie	67
2.2.3.3. Medida del porcentaje de unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas	69
2.3. Análisis de los resultados	71
2.3.1. Teoría de momentos estadísticos: aplicación al estudio no compartimental de la propafenona	
2.3.2. Comparación entre especies	76
2.3.2.1. Cálculo del $Cl_{1.2}$	76
2.3.2.2. Cálculo de las ecuaciones alométricas	78

	Página
2.3.2.3. Ajustes alométricos en coordenadas de tiempo farmacocinético	79
2.3.2.4. Medida de la bondad de los ajustes alométricos para los diferentes tiempos farmacocinéticos	82
2.3.2.4.1. Test de MAICE	82
<u>III. RESULTADOS</u>	85
3. RESULTADOS	86
3.1. Estudio de los niveles plasmáticos obtenidos en las ocho especies estudiadas	86
3.2. Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras un ajuste por momentos estadísticos.	106
3.3. Unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas	117
3.3.1. Proteinograma	117
3.3.2. Fracción libre y fracción ligada de la propafenona al plasma	118
3.4. Cálculo del aclaramiento intrínseco	123
3.5. Cálculo del coeficiente de esperanza máxima de vida (MLP)	125
3.6. Ecuaciones alométricas de los principales parámetros farmacocinéticos	128
3.7. Interpolación de los resultados obtenidos para cada una de las especies animales	139
3.8. Cálculo de los diferentes tipos de tiempo farmacocinético	149
3.8.1. Kallynochrons	151
3.8.2. Apolysinchrons	151

	Página
3.8.3. Dieneticichrons	154
3.8.4. Syndesichrons	157
3.9. Estudio estadístico de los ajustes realizados para tiempos farmacocinéticos distintos	163
3.9.1. Test de MAICE	163
<u>IV DISCUSION</u>	166
<u>V CONCLUSIONES</u>	198
<u>VI BIBLIOGRAFIA</u>	203

ABREVIATURAS

AUC	area bajo la curva (concentraciones/tiempos)
AUC	area bajo la curva de fármaco libre
C	peso del cerebro
C_{ss}	concentración media de fármaco libre en estado estacionario
Cl_{int}	aclaramiento intrínseco
Cl_{int}^u	aclaramiento intrínseco del fármaco libre
Cl_h	aclaramiento hepático
Cl_m	aclaramiento metabólico
Cl_{cr}	aclaramiento de creatinina
Cl_{MTX}	aclaramiento de metotrexato
D	dosis
E	coeficiente de extracción
f	fracción de fármaco disponible
f^u	fracción de fármaco libre
f_h	fracción de fármaco que accede al hígado
H	peso del hígado
K_{el}	constante de eliminación
MTX	metotrexato
MRT	tiempo medio de residencia
MLP	índice de esperanza de vida máxima
P	peso corporal
PF	parámetro farmacocinético
Q_h	flujo hepático
T	intervalo de dosificación

$t_{1/2}$	semivida biológica
Vd	volumen de distribución aparente
V _B	volumen de distribución aparente en fase B
V _{ss}	volumen de distribución en estado estacionario
V ₁	volumen de distribución central
VRT	varianza del tiempo medio de residencia
V _{sang}	volumen sanguíneo total

Todos los animales son iguales pero algunos animales son más iguales que otros.

George Orwell, Animal Farm. 1948.

I REVISION BIBLIOGRAFICA

1. ALOMETRIA

1.1. Introducción

La Fisiología comparada se basa en la premisa de que los animales son más o menos similares y por tanto pueden ser comparados. Que sean similares no significa que sean iguales, y a menudo las desviaciones del patrón general son más significativas e interesantes que las propias similitudes.

La búsqueda y el estudio de características similares ha sido extremadamente provechoso y ha dominado los estudios biológicos durante los últimos siglos, los resultados obtenidos han dado lugar a los fundamentos de la moderna biología y han contribuido a los avances de la ciencia en general.

Como ejemplos podemos mencionar: El sistema natural de clasificación (Linnaeus, 1707-1778) en el que se clasificaba a los animales de acuerdo con una serie de características similares; el principio de selección natural (Darwin, 1809-1882) el cual establecía que pequeñas variaciones sobre la forma inicial de los organismos constituían la base de los grandes cambios evolutivos, y por último, las leyes sobre la herencia genética (Mendel, 1822-1884) las cuales correlacionaban cada generación con la de sus descendientes.

Es conocida la importancia que han tenido estos

principios en el desarrollo de la biología como ciencia.

En las últimas décadas se han abierto nuevos campos extendiendo hasta nivel molecular los conocimientos sobre las similitudes en los sistemas biológicos. Así, a principios del siglo pasado se vió que tanto los animales como las plantas estaban constituidos por células. Más tarde, durante este siglo, se puso de relieve que el metabolismo animal, los enzimas que intervenían, las vías metabólicas utilizadas más corrientemente etc..., eran aspectos que se basaban en los mismos principios universales.

Recientemente se han realizado grandes avances con el descubrimiento de las similitudes en la transmisión genética a nivel molecular, y por último, otra área en la que han sido establecidas similitudes biológicas es la de las distintas membranas celulares, a nivel de los potenciales y de los procesos de transporte activo y pasivo.

Todos estos avances unifican el concepto de biología y nos dan una idea de la gran importancia del establecimiento de dichas "similitudes".

Por otra parte, un campo al que se debería prestar más atención de la que usualmente ha recibido es el de las "diferencias" entre los seres vivos, es decir, las desviaciones observadas con respecto al patrón general, que como ya se ha señalado anteriormente nos pueden dar mucha información.

Dentro del capítulo de diferencias, puede mencionarse la gran dispersión existente en el tamaño de los distintos organismos; este aspecto, sorprendentemente ha recibido muy poca atención a pesar de su importancia ya que afecta tanto a la estructura como a las funciones de los seres vivos. Un ejemplo de la importancia de este hecho se manifiesta en los dinosaurios, su gran tamaño los imposibilitó para vivir sobre la tierra e hizo que acabaran desapareciendo. Lo mismo sucedería con las ballenas azules, el hecho de vivir en el mar hace que el agua soporte su gran peso y permita su vida, mientras que un animal terrestre con su misma masa se colapsaría bajo su propio peso.

La comparación entre distintas especies ha sido un tópico desde el inicio de la historia del hombre. Hoy día, los problemas que ocasiona la comparación de organismos de diferente tamaño están bastante definidos.

En el año 1726, Jonathan Swift ya nos presentó un problema de este tipo en su novela "Los viajes de Gulliver" (figura 1.1.). En esta historia el emperador de los Liliputienses debía decidir cuanta cantidad de comida necesitaba Gulliver para sobrevivir. Swift relataba que dicha cantidad correspondía a 1728 porciones de un liliputiense. ¿En qué se basaba esta estima? ¿Cuál es la base apropiada para comparar mamíferos de tamaños diferentes?

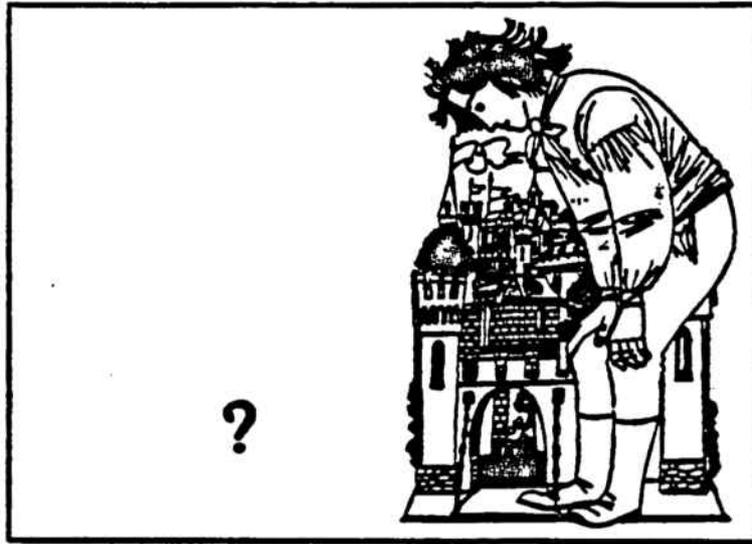


Figura 1.1. Gulliver presentó ya en su día un problema de comparación entre especies. El emperador de los Liliputienses tuvo que decidir que cantidad de alimento necesitaba "el hombre montaña" para sobrevivir (Swift, 1726)

Entre mamíferos en general, quizás la diferencia más visible es su tamaño. Un elefante de 4 toneladas es 1 millón de veces más grande que una musaraña de 4 gramos.

A pesar de la importancia que tiene el tamaño o en concreto el peso, si consideramos solo este valor podemos cometer graves errores. Hace pocos años, la revista Science, publicó un trabajo explicando la reacción del elefante macho ante el LSD. Los autores del trabajo calcularon la dosis de LSD que se debía administrar para conseguir cierto estado de excitación en el elefante, basándose para ello en la dosis utilizada normalmente para provocar la rabia en los gatos, y modificándola por el peso, con esto obtuvieron una dosis de 297 mg. Después de administrarle dicha cantidad, el elefante presentó una espectacular sintomatología y a los 5 minutos sufrió un colapso y murió.

Con este ejemplo se pueden ilustrar los trágicos resultados que puede acarrear el hecho de no adoptar un criterio adecuado a la hora de establecer una comparación entre especies. En el cálculo de una dosis existen distintos planteamientos que pueden ser útiles.

En la tabla 1.1. se ha calculado la dosis de LSD para el elefante siguiendo diferentes criterios. Si lo que se pretende es alcanzar iguales concentraciones de la droga en los líquidos del organismo de los animales comparados en el estudio, entonces, bastará con hacer una simple proporción entre sus pesos. Si, en cambio,

calculamos la dosis en función del metabolismo de cada animal, obtendremos un valor mucho menor. Pueden haber además otras consideraciones o circunstancias especiales, si el LSD se acumula en el cerebro, entonces se debe tener en cuenta el peso cerebral. Por último se puede utilizar como base para los cálculos un animal que no sea tan tolerante al LSD como el gato, por ejemplo el hombre, entonces la dosis será menor.

De todos modos extrapolar resultados de una especie a otra no es un problema sencillo en la mayoría de los casos, aunque a veces, el baremo a elegir puede ser más evidente y facilitar el análisis.

Tabla 1.1 Posibles criterios para la selección de la dosis (mg) de LSD "apropiada" para el elefante.

Según el peso y la dosis efectiva en el gato	297
Según el peso y el metabolismo del gato	80
Según el peso y la dosis efectiva en hombre	8
Según el peso y el metabolismo del hombre	3
Según el peso cerebral del hombre	0.4

Los estudios comparativos realizados entre especies animales distintas han ayudado a ver las consecuencias derivadas de los cambios de tamaño entre ellas.

Cuando un ingeniero hace cambios en el tamaño de una estructura debe considerar las consecuencias y las limitaciones que vendrán dictadas por las dimensiones, diseño, materiales utilizados, etc... En el reino animal se presenta el problema a la inversa, se tiene el

resultado final, es decir el organismo vivo, con un tamaño y una forma dada y se deben encontrar los cómo y porqués que permiten que el animal sea viable y funcional.

Para medir el tamaño del animal se puede tomar su masa o su área superficial, ambas medidas se pueden obtener con relativa facilidad. Ha habido gran controversia sobre la conveniencia de utilizar una medida u otra, sobretodo en estudios de metabolismo, intercambio de O_2 etc..., el hecho de que la superficie sea una función regular del peso, unido a la dificultad para determinar con exactitud el área de la superficie corporal (Kleiber, 1967) han hecho que usualmente se prefiera utilizar la masa para este tipo de estudios, ya que su medida es más cómoda y exacta.

Anteriormente ya se ha visto como los organismos vivos difieren de forma importante en su tamaño, por lo cual se dice que son no-isométricos o que son geométricamente distintos. Un trabajo en el que se relacionan diferentes especies, es un estudio alométrico (del griego "alloios" que significa diferente).

El primer científico que publicó un estudio alométrico fué probablemente Galileo Galilei (1637), en su obra "Dialogues" argumentaba sobre el tamaño y la resistencia que deberían tener los huesos de los mamíferos de gran tamaño. Si se consideraba que el tamaño y la resistencia de los huesos del esqueleto debían ser proporcionales a la masa corporal del animal, entonces el

esqueleto debería ser el 10% del peso corporal total. Pero si esto fuera cierto los huesos solo tendrían la función de soportar el peso de la masa corporal de cada animal.

En el caso del elefante se ha visto que esto no es así, sus huesos representan el 25% del peso total de su cuerpo. Esto es más de lo que cabría esperar si se tiene en cuenta solamente su masa, en cambio es menos de lo que debería tener si se consideran las fuerzas máximas que el esqueleto debe soportar en casos de aceleración y deceleración como por ejemplo cuando corre o salta, en estos casos está bajo dimensiones y por ello si un elefante saltara sus huesos probablemente se romperían y el animal se colapsaría con el impacto.

1.2 Bases fisiológicas para los estudios alométricos en Farmacocinética

Aunque el estudio de Galileo fué el primero en plantearnos este tipo de problemática, en lo que hace referencia a cuestiones en el campo de la fisiología y farmacocinética, fué Adolph (1949), en su ya clásico artículo en la revista Science, el que mayor influencia ha tenido.

A pesar de las diferencias obvias en el aspecto exterior, la mayoría de los mamíferos terrestres tienen una estructura celular, anatómica, fisiológica y bioquímica similares. Estas similitudes se hacen más aparentes

cuando el órgano se estudia en función del peso corporal de cada especie.

Huxley (1932) demostró que relacionando el tamaño de un órgano (Y) y el peso corporal (P) para diferentes especies, a escala logarítmica (log-log) se obtenían líneas rectas. La ecuación obtenida para dichas rectas era:

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

donde b era la pendiente y a era la ordenada en el origen.

El antilogaritmo de esta ecuación sería:

$$Y = a P^b$$

y esta se conoce como ecuación alométrica.

Adolph recogió 33 ecuaciones en las cuales se mostraban diferentes propiedades fisiológicas expresadas frente al peso en varias especies animales (tabla 1.2). A partir de dichas ecuaciones estableció diferentes correlaciones. Si se tienen dos propiedades distintas Y y Z, ambas dependientes del peso P, se pueden expresar una en función de la otra, es decir:

$$Y = a_1 P^{b_1}$$

$$Z = a_2 P^{b_2}$$

$$\log P = (\log Y - \log a_1) / b_1 = (\log Z - \log a_2) / b_2$$

$$\log Y = \log a_1 + b_1 / b_2 (\log Z - \log a_2)$$

$$Y = a_1 (Z / a_2)^{b_1 / b_2}$$

Supongamos que se necesita calcular la producción

Tabla 1.2 Ecuaciones que correlacionan diferentes propiedades fisiológicas de los mamíferos respecto a sus pesos corporales

Parámetro fisiológico	Ecuación alométrica
Ritmos fisiológicos ml/h	
- Ingesta de agua	0.01 $P^{0.88}$
- Excreción de orina	0.0064 $P^{0.82}$
- Frecuencia de ventilación	120 $P^{0.74}$
Consumo de O ₂ ml/h	
- Basal	3.8 $P^{0.734}$
- Corte de hígado	3.3 $P^{0.77}$
Aclaramiento ml/h	
- Urea	1.59 $P^{0.72}$
- Inulina	1.74 $P^{0.77}$
- Creatinina	4.2 $P^{0.69}$
- Diodrast	2.14 $P^{0.89}$
- Hipurato	5.4 $P^{0.80}$
Periodos fisiológicos h	
- Duración de un latido	1.2 x 10 ⁻⁵ $P^{0.27}$
- Duración de una inspiración	4.7 x 10 ⁻⁵ $P^{0.28}$
- Duración de una contracción gástrica	9.3 x 10 ⁻⁵ $P^{0.31}$
Intercambio de Nitrogeno g/h	
- Nitrógeno total	1.2 x 10 ⁻⁵ $P^{0.27}$
- Nitrogeno endógeno	4.7 x 10 ⁻⁵ $P^{0.28}$
- Intercambio Nitrogeno Creatinina	1.09 x 10 ⁻⁶ $P^{0.9}$
Intercambio de azufre g/h	1.7 x 10 ⁻⁶ $P^{0.74}$
Peso de organos g	
- Riñón	0.0212 $P^{0.85}$
- Cerebro	0.081 $P^{0.7}$
- Corazón	6.6 x 10 ⁻³ $P^{0.98}$
- Pulmón	0.0124 $P^{0.99}$
- Hígado	0.082 $P^{0.87}$
- Tiroides	2.2 x 10 ⁻⁴ $P^{0.80}$
- Adrenales	1.1 x 10 ⁻³ $P^{0.92}$
- Pituitaria	1.3 x 10 ⁻⁴ $P^{0.76}$
- Estómago e Intestinos	0.112 $P^{0.94}$
- Sangre	0.055 $P^{0.99}$
Miscelanea	
- Volumen corriente ml	6.2 x 10 ⁻³ $P^{1.01}$
- número de nefronas	2600 $P^{0.82}$
- diametro del corpúsculo renal	8.1 x 10 ⁻³ $P^{0.08}$
- peso de citocromo g	1 x 10 ⁻⁴ $P^{0.84}$
- peso de hemoglobina g	0.013 $P^{0.99}$
- peso de mioglobina g	3.9 x 10 ⁻⁵ $P^{1.31}$

de orina en función de la ingesta de agua, utilizando los datos obtenidos en la tabla 1.2. para la producción de orina (U) y para la ingesta de agua (I), se obtendrá la siguiente ecuación:

$$U = 0.46 I^{0.93}$$

La pendiente 0.93, viene dada por el cociente de los exponentes de las ecuaciones para la producción de orina respecto a la de la ingesta de agua.

Stahl (1965) recogió datos sobre los pesos de los principales órganos de los primates y comparó estos resultados con los obtenidos en otros mamíferos y pudo ver que eran prácticamente iguales. Estas observaciones sugieren que todos los mamíferos tienen en común una distribución fisiológica básica, que puede ser considerada como un "sistema físico" común para todos ellos.

Partiendo de esta idea y tomando las ecuaciones alométricas de algunas funciones del organismo se pueden obtener a partir de sus cocientes, criterios de similitud que definan este sistema físico.

Por ejemplo, el cociente obtenido a partir de las ecuaciones alométricas del flujo renal sanguíneo respecto al gasto cardíaco:

$$\text{flujo renal sanguíneo/gasto cardíaco} \times 100$$

$$43.06 P^{0.77} / 166 P^{0.79} \times 100 = 25.9\%$$

donde el flujo renal sanguíneo y el gasto cardíaco vienen expresados en ml/min, y los pesos en kg.

Esto indica que para los mamíferos el flujo renal sanguíneo supone una cuarta parte, más o menos del gasto cardíaco total.

De esta forma se pueden establecer muchas más relaciones que confirmarían la hipótesis ya expuesta de la existencia de un sistema físico común y básico para todos los animales.

En las últimas décadas los criterios de alometría utilizados en fisiología se han ido introduciendo en los estudios cinéticos de los fármacos, en un primer momento los estudios de las variaciones entre especies en farmacocinética se habían considerado principalmente como un conocimiento de tipo descriptivo o empírico.

Generalmente las drogas se administran a dos o más especies animales, se miden los niveles en sangre y orina, y sobre ellos se calculan los parámetros farmacocinéticos correspondientes. Después se buscan las correlaciones, y los resultados, de algún modo, pueden ser extrapolados a otras especies, en concreto al hombre, y así se establecen los perfiles básicos del fármaco que será posteriormente utilizado en la clínica humana y animal.

Las metodologías que hoy se utilizan para la extrapolación de los resultados obtenidos en animales hasta el hombre son todavía inexactas y han sido difíciles de encontrar. En esta última década han aparecido en la literatura algunos trabajos que permiten correlacionar las distintas especies entre sí partiendo de los diversos

aspectos que componen las bases de la farmacocinética.

Durante la década de los '60, algunos bioquímicos y farmacólogos empezaron a orientar sus esfuerzos hacia el estudio de las diferencias que presentan las distintas especies entre si frente a fenómenos como la disposición de los fármacos, semivida biológica, volumen de distribución, aclaramiento plasmático etc... Así aparecen a finales de esta década los primeros estudios alométricos en farmacocinética.

Esta tendencia ha ido progresando debido fundamentalmente a la necesidad de información sobre algunos aspectos de la cinética de los fármacos que no estaban suficientemente claros debido en gran parte a un déficit en la metodología. Un ejemplo sería la problemática asociada a las diferencias en la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas y su repercusión sobre los parámetros farmacocinéticos.

Otro campo donde se hace patente la necesidad de la extrapolación de los resultados obtenidos en animales hasta el hombre, es en el estudio de fármacos como los citotóxicos, que debido a su gran toxicidad hace inviable la experimentación en voluntarios sanos. De aquí que los estudios que inciden con fuerza en la alometría son los análisis de los parámetros farmacocinéticos de este tipo de fármacos.

En 1969, Mellet obtuvo una buena correlación entre el aclaramiento plasmático de la ciclofosfamida y los pesos corporales de las diferentes especies estudiadas,

representó estos valores en escala logarítmica y obtuvo una recta. A partir de éste, aparecen otros trabajos en la literatura haciendo referencia siempre a la dependencia entre los parámetros farmacocinéticos y el peso corporal (Brodie, 1964; Bishoff y cols., 1971; Klotz y cols., 1976, y Weiss y cols., 1977).

En el año 1975, Wilkinson y Shand, y en el 1976 Rowland, observaron que las sustancias exógenas producen sus efectos en el organismo en proporción a su fracción libre (no ligada a proteínas) en la sangre.

Asumiendo que se hacía una administración oral y que los fármacos se metabolizaban totalmente en el hígado obtuvieron las siguientes ecuaciones:

$$AUC^u = (F_h \cdot \text{dosis}) / Cl_{int}$$

$$C^{u_{ss}} = (F_h \cdot \text{dosis}) / (Cl_{int} \cdot T)$$

donde AUC^u es el area bajo la curva de concentración de fármaco libre en sangre respecto a los tiempos. F_h es la fracción de la dosis que alcanza el hígado de forma inalterada, $C^{u_{ss}}$ es la concentración media de fármaco libre en sangre en estado estacionario, Cl_{int} es el aclaramiento intrínseco y T es el intervalo de dosificación durante el tratamiento crónico.

A partir de las ecuaciones anteriores se puede llegar a la siguiente expresión para el Cl_{int} :

$$Cl_{int} = (Q_h \cdot Cl_h) / f^u (Q_h - Cl_h)$$

donde f^u es la fracción de fármaco libre en sangre, Q_h es el flujo hepático y Cl_h es el aclaramiento hepático.

Boxenbaum (1980) realizó estudios sobre las variaciones del flujo hepático respecto al peso del hígado en varias especies. Para comparar la función hepática buscó una sustancia sobre la que hubieran suficientes datos en la literatura como para poder calcular los diferentes Cl_{int} . El fármaco elegido fue la antipirina, debido a que además reunía toda una serie de condiciones: a) Todas las vías metabólicas conocidas eran oxidativas, y solo pequeñas cantidades de fármaco se eliminaban inalteradas en la orina; b) Todos los datos disponibles indicaban que este fármaco tenía una cinética de orden 1 a las dosis usuales; c) La diferencia entre Q_h y Cl_h era suficientemente grande para permitir una determinación precisa del Cl_{int} ; d) La fracción de fármaco no ligado era prácticamente la unidad en todas las especies; e) Los métodos para la determinación de este fármaco en sangre, suero y plasma, eran precisos y muy específicos; y f) En aquellas especies donde el $t_{1/2}$ era el único parámetro conocido, el Cl_h pudo ser calculado asumiendo que el volumen de distribución era igual al agua corporal total.

Una vez consultada la bibliografía, Boxenbaum obtuvo valores de flujo y peso hepático para todas las especies estudiadas, y representando en escala logarítmica estos parámetros frente al peso corporal en cada caso obtuvo las ecuaciones alométricas correspondientes:

$$H = 0.0370 P^{0.849}$$

donde H y P son los pesos hepático y corporal respectivamente, expresados en kg. Cuando se correlacionaba el flujo hepático (Q_h) con el peso corporal se obtenía:

$$Q_h = 0.0554 P^{0.894}$$

donde Q se expresaba en l/min. Si se expresaba Q en función de H tal como sugería Adolph en su trabajo (1949) se obtenía:

$$Q_h = 0.0554 (H/0.0370)^{0.894/0.849}$$

si se considera el exponente como la unidad se simplifica la relación del modo siguiente:

$$Q_h = 1.50 \text{ l/min/kg hígado}$$

A partir de esto Boxenbaum concluyó que, en todas las especies de mamíferos estudiadas, el flujo hepático era aproximadamente igual a 1,5 l/min/kg de hígado.

Para el cálculo del Cl_{int} Boxenbaum tomaba la ecuación indicada anteriormente, calculando el Cl_h a partir de la dosis/AUC_{0-∞}, f^a era considerada igual a la unidad y el Q_h se obtenía a partir de los datos encontrados en la bibliografía.

Cuando los valores de Cl_{int} obtenidos de este modo fueron representados a escala logarítmica frente a los pesos corporales de todas la especies se obtuvo, excepto en el caso del hombre, una línea recta. El valor del Cl_{int} en el hombre se desviaba aproximadamente una

séptima parte sobre el valor esperado (figura 1.2.). Sobre este aspecto Boxenbaum concluyó que "en el hombre los fármacos se metabolizaban más lentamente que en los animales de laboratorio". Repitió el mismo estudio para la fenitoina y obtuvo los mismos resultados.

Continuando con la antipirina, este mismo autor realizó otro estudio alométrico pero esta vez para el VB, la ecuación obtenida fué:

$$VB = 0.756 P^{0.963}$$

Partiendo de la idea de que el hígado es el único órgano encargado de la eliminación de la antipirina, pudo calcular su $t_{1/2}$.

$$Cl_M = \frac{f^u Cl^u_{int} Q_h}{f^u Cl^u_{int} + Q_h} \quad t_{1/2} = \frac{0.693 VB}{Cl_M}$$

donde Cl_M es el aclaramiento metabólico (es decir, en este caso el aclaramiento total). Combinando ambas ecuaciones obtuvo:

$$t_{1/2} = 73.7 P^{0.77}$$

1.3. Concepto de longevidad

Para correlacionar y comparar parámetros farmacocinéticos entre diferentes especies animales, se hace necesario buscar las equivalencias entre las edades de cada una de ellas, por este motivo, en los estudios

alométricos se debe tener en cuenta la longevidad para cada especie estudiada.

La longevidad, es una propiedad biológica característica para cada especie y que está controlada genéticamente (Cutler, 1976). Para cada especie existe un índice de esperanza de vida máxima (MLP) característico y a él se adaptan todas las funciones de su organismo como la gestación, pubertad, frecuencia cardíaca y metabolismo (Donckla, 1975).

En algunos ambientes, los animales no llegan a alcanzar nunca esta vida máxima esperada ya que antes mueren bien por accidentes o bien a manos de depredadores (Cutler, 1979). Si excluimos estos motivos, la mayoría de los mamíferos mueren por fallos circulatorios o del sistema inmunológico. Asociado a estas formas de muerte "natural" tenemos el índice de vida máxima que como ya hemos dicho está controlado genéticamente.

La longevidad de cualquier especie animal puede correlacionarse con todos los procesos fisiológicos, anatómicos, sociológicos, biológicos etc..., pero para establecer estas relaciones necesitamos en primer lugar obtener el modo de calcular el MLP.

Utilizando técnicas de regresión múltiple Sacher (1959) desarrolló la siguiente ecuación:

$$MLP = 10.839 C^{0.636} P^{-0.255}$$

donde C es el peso del cerebro en gramos y P es el peso corporal también en gramos. El MLP nos vendrá dado en

años.

El único problema que presentó esta ecuación es que no se pudo utilizar el hombre en su cálculo ya tiene un valor de MLP considerablemente mayor del que cabría esperar por su peso corporal, esto se debe seguramente al elevado grado de encefalización que presenta.

La utilización de este parámetro ha permitido obtener muy buenas correlaciones, Boxenbaum en sus estudios con la antipirina (1980, 1982), representó en escala log-log el aclaramiento intrínseco multiplicado por el MLP frente a los pesos corporales de todas las especies estudiadas (figura 1.3.). Es decir que asumiendo una exposición constante al fármaco, estaríamos representando el volumen total de sangre que queda libre de fármaco a lo largo de toda la vida.

En el caso del hombre que presentaba un aclaramiento intrínseco muy inferior al esperado, al corregirlo por el MLP y representarlo graficamente se vió que se ajustaba perfectamente al valor esperado.

En el año 1983 Boxenbaum realizó este mismo ajuste para antipirina, clonazepam y fenitoina en los que el Cl^{int} en el hombre era anormalmente bajo y en todos los casos obtuvo una buena correlación.

La ecuación utilizada era:

$$MLP \times Cl^{int} = a P^b$$

En los tres fármacos la b tenía valores cercanos a la unidad, por tanto podríamos considerar:

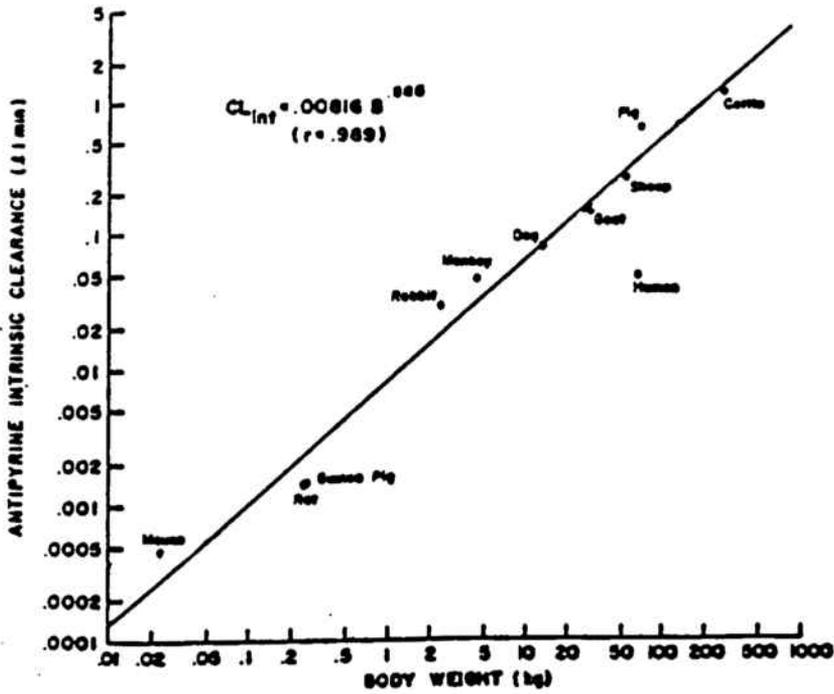


Figura 1.2. Aclaramiento plasmático intrínseco de la antipirina en los mamíferos en función de su peso corporal (Boxenbaum, 1982).

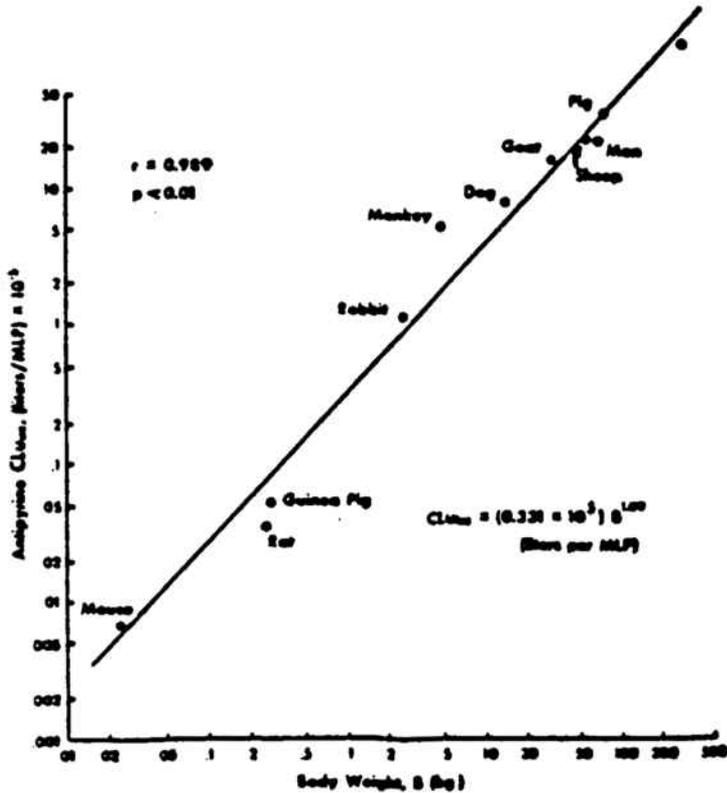


Figura 1.3. Ajuste alométrico entre el aclaramiento plasmático intrínseco de la antipirina no ligada a proteínas, por el MLP y el peso corporal (Boxenbaum, 1982).

$$(MLP \times Cl^{4_{int}}) / P = \text{constante}$$

Esto indicaría que los organismos como el ratón desarrollan su actividad metabólica a una gran velocidad durante su corta vida, en contraste con el hombre que lo hace lentamente pero tiene una vida mucho más larga.

1.4.1. Neotenia

Neotenia es un concepto que expresa un cierto tipo de prolongación de la juventud, o de retardo en el desarrollo del fenómeno evolutivo (Yates y Kugler, 1986), este concepto se aplica generalmente al hombre. Mientras la mayoría de los animales domésticos o de laboratorio alcanzan la pubertad cuando tienen solo un 30% de lo que será su peso final, el hombre tiene ya un 60% de su peso cuando llega a esta fase.

Una explicación de este hecho podría ser el alto grado de encefalización y la longevidad de los hombres en comparación con otras especies de mamíferos, incluso de primates (Gould, 1977).

Si se calcula el MLP a partir de la ecuación habitual se puede observar que la máxima esperanza de vida para el hombre se encontraría alrededor de los 27 años!. Del mismo modo si se calcula la masa cerebral en un hombre de unos 70 kg se observa que esta debería ser de 275 gr mientras que en realidad se sitúa alrededor de los 1200 gr.

Algunos autores creen (Calder, 1984; Sacher, 1975),

que la esperanza de vida máxima para un mamífero se prolongaría en función de su masa cerebral, desafortunadamente esto no se ha podido probar a pesar de lo mucho que se ha escrito sobre el tema. En caso de comprobarse, esta sería la explicación de la neotenia en el hombre.

1.4. Equivalencias en farmacocinética

Tanto los pequeños como los grandes animales deberían tener el mismo comportamiento cinético frente a una droga, por ello cuando se establece un perfil del comportamiento de un fármaco en una especie animal, cabe esperar que este se adapte a todas las especies animales.

Dedrick (1970) demostró que los niveles plasmáticos de un fármaco (corregidos por la dosis) en diferentes animales de laboratorio se podían representar frente al tiempo.

Para ello administró metotrexato (MTX) a ratón, rata, perro, mono y hombre, midió las concentraciones plasmáticas y las representó gráficamente frente al tiempo a escala semilogarítmica. Los perfiles obtenidos fueron sorprendentemente distintos, con una eliminación muy rápida para ratas y ratones, intermedia para perros y monos, y más lenta para el hombre.

Cuando los valores de las concentraciones plasmáticas (ordenadas) fueron normalizados dividiéndolos por la dosis por kg de peso, y los tiempos (abscisas) fueron a

su vez normalizados dividiendolos por $P^{0.25}$, entonces, los perfiles obtenidos para cada especie fueron perfectamente superponibles (figura 1.4.).

El valor $P^{0.25}$ fué elegido empiricamente, y su elección se basó en el concepto de "tiempo equivalente" entre especies.

Si se tiene un ratón de 22 gr (eliminador rápido de metotrexato) al normalizar su peso por $P^{0.25}$ se obtiene un peso de 0.385; haciendo lo mismo para un hombre de 70 kg (eliminador lento de metotrexato) se obtiene un valor de 2.89. Si ahora se divide $0.385/2.89$ nos da 0.13 respecto a 1, es decir, 1 minuto de tiempo humano será equivalente a 0.13 minuto de tiempo para el ratón.

Hablando en términos de farmacocinética, un ratón depurará el mismo volumen de sangre por kg de peso en 0.13 min que el hombre en 1 min.

Buscando una base fisiológica que justificara este valor de 0.25, Dedrick se basó en la ecuación de Adolph (1949) para el aclaramiento de la creatinina (Cl_{cr}).

$$Cl_{cr} = 4.2 P^{0.69} \qquad \frac{Cl_{cr}}{P} = 4.2 P^{-0.31}$$

Cl_{cr} se expresa en ml/h y P en gr.

Tomando este valor de 0.31 y teniendo en cuenta que el metotrexato se elimina principalmente por via renal, es de esperar que las variaciones entre especies para el Cl del metotrexato no difieran mucho del valor hallado para la creatinina, y el 0.31 es un valor cercano al 0.25

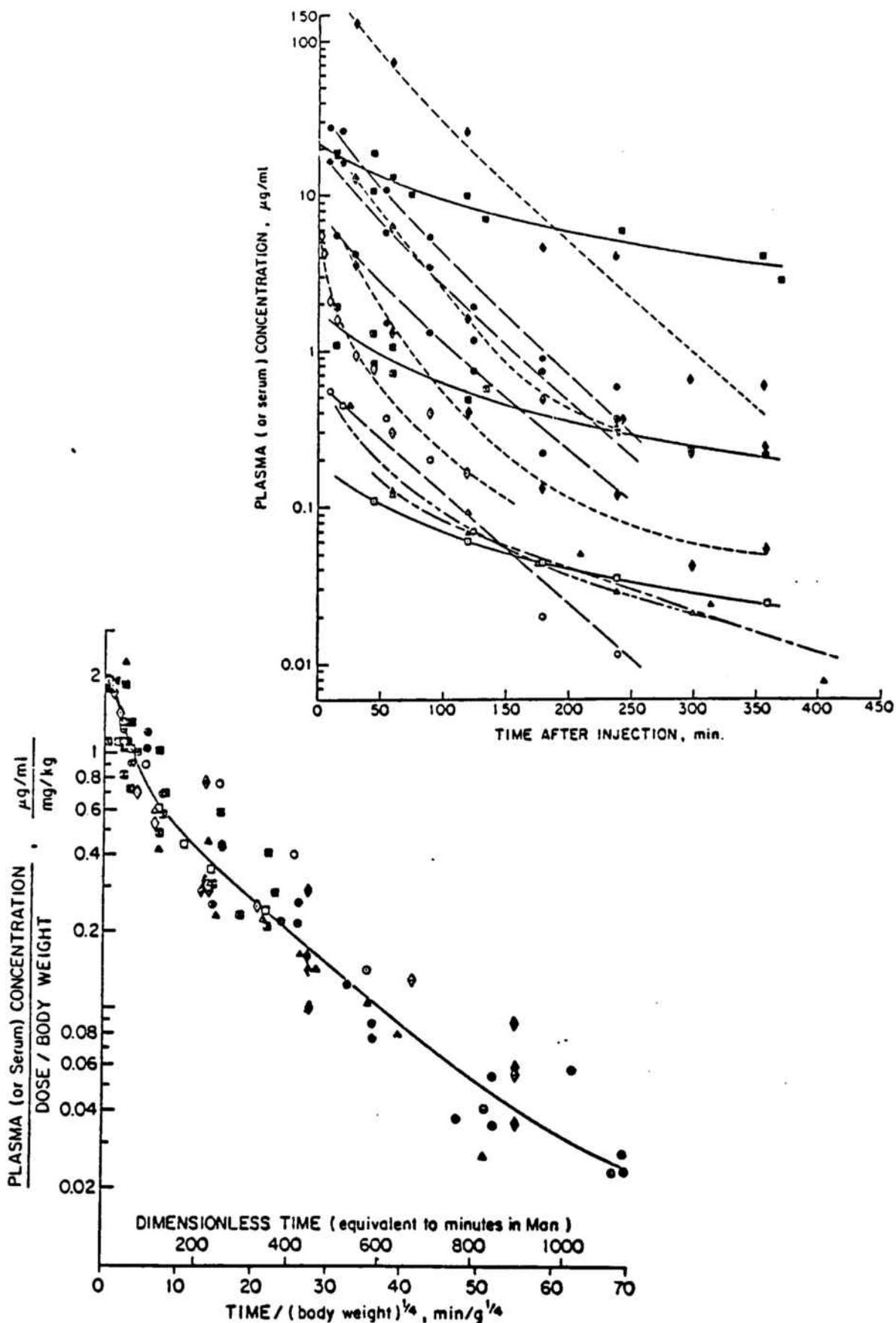


Figura 1.4 Concentraciones plasmáticas del metotrexato antes y después de aplicar un "ajuste elemental de Dedrick" (Dedrick, 1970).

utilizado por Dedrick.

En posteriores estudios este mismo autor representó a escala logarítmica los valores del $t_{1/2}$ del metotrexato para cada especie, frente a los pesos corporales correspondientes. Obtuvo un buen ajuste y la pendiente de la recta fue de 0.2, valor que también concordaba bastante con el 0.25 hallado por Dedrick empíricamente.

Poco después, Boxenbaum (1982) tomando los resultados obtenidos por Dedrick como punto de partida, calculó el aclaramiento plasmático para el metotrexato:

$$Cl_{MTX} = 10.9 p^{0.69}$$

aquí el Cl_{MTX} está expresado en ml/min, y el peso en kg. Ajustando el Cl_{cr} para estas unidades se obtenía:

$$Cl_{cr} = 8.2 p^{0.69}$$

Y combinando ambas ecuaciones,

$$\frac{Cl_{MTX}}{Cl_{cr}} = 1.33$$

es decir, que el cociente entre el Cl_{MTX} y Cl_{cr} para las distintas especies estudiadas era constante e independiente del peso y de la especie utilizada, o sea que todas las especies tenían un mismo comportamiento ante la excreción del metotrexato.

Realizando cálculos similares, Boxenbaum obtuvo también resultados para el VB :

$$VB = 0.859 p^{0.218}$$

donde V_B es el volumen de distribución expresado en litros, y P el peso en kg.

Es decir, que tanto el Cl como el V_B del metotrexato se pueden expresar en función del peso con una simple ecuación alométrica.

1.5. Concepto de tiempo en farmacocinética:
Kallynochron, Apolysichron, Dienetichron y
Syndesichron.

Como se ha señalado, los pequeños animales eliminan los fármacos de su organismo más rápidamente (tiempo cronológico) por unidad de peso que los animales de mayor tamaño.

Pero si se considera la eliminación de un fármaco de acuerdo con un reloj interno imaginario para cada especie, (tiempo biológico) vemos que los animales extraen el fármaco de su organismo al mismo ritmo. Cada especie está dotada además con un "reloj farmacocinético" propio, considerando que el tiempo farmacocinético es el tiempo cronológico necesario para desarrollar un fenómeno farmacocinético independientemente de la especie utilizada.

La primera aplicación del concepto de tiempo biológico o fisiológico, fué sin duda el ajuste hecho por Dedrick para el metotrexato en 1970. La premisa de dicho trabajo, fué considerar que es posible establecer correlaciones entre la velocidad de eliminación de los

fármacos y cualquiera de los procesos biológicos internos de las diferentes especies como son el Cl_{cr} , el flujo sanguíneo, el tiempo de residencia media (MRT) de los componentes sanguíneos etc...

Las ecuaciones alométricas para muchos de estos procesos fisiológicos de eliminación de sustancias endógenas del organismo como la creatinina o la inulina fueron descritas por Adolph (1949). Si se toman los exponentes b de dichas ecuaciones y los comparamos con el valor b obtenido en la ecuación alométrica correspondiente a la eliminación de un fármaco cualquiera podemos establecer una correlación entre la eliminación de ambos y presuponer que en ambos procesos se siguen vías de eliminación semejantes.

En 1985, Mordenti en un estudio cinético, aplicando ecuaciones alométricas con diferentes cefalosporinas observó que mientras el exponente obtenido en la ecuación de eliminación de estos fármacos estaba alrededor de 0.252, para la inulina era de 0.27 y para el ácido paraaminohipúrico era de 0.22. Vemos que nos movemos siempre alrededor del 0.25 de Dedrick.

En este mismo trabajo también describió otro modo de obtener correlaciones y fué dividiendo ecuaciones alométricas de modo:

$$\frac{t_{1/2} \text{ del Cefmetazol (min)}}{\text{latidos cardíacos/min}} = \frac{30.1 p^{0.248}}{4.15 \times 10^{-3} p^{0.25}} = 7253$$

Así se obtiene que el 50% de la dosis de Defmetazol se elimina en 7300 latidos aproximadamente, para todas las especies.

Es decir que si se mide el $t_{1/2}$ del Cefmetazol para cada animal se obtienen valores distintos (tiempo cronológico), mientras que si se parte de algún parámetro interno como por ejemplo los latidos cardíacos (tiempo fisiológico), entonces el $t_{1/2}$ del Cefmetanol se vuelve invariable para todas las especies (figura 1.5).

Dedrick en su estudio con el metotrexato tomó como referencia el Cl_{cr} y dividió el tiempo cronológico por $P^{0.25}$, considerándolo como tiempo farmacocinético.

Para calcular este tiempo farmacocinético se procedió de la siguiente forma, se consideró un fármaco teórico con un aclaramiento (Cl) y un volumen de distribución (Vd) definidos con sus respectivas ecuaciones alométricas:

$$Cl = a P^x$$

$$Vd = b P^y$$

Si se asume que el fármaco tiene una cinética de primer orden, la constante de eliminación se puede definir como :

$$K_{e1} = Cl/Vd = (a/b) P^{x-y}$$

y la concentración plasmática después de una administración intravenosa será:

$$C = D/Vd e^{-Kt} = (D/b P^y) e^{-(a/b) (P^{x-y}) t}$$

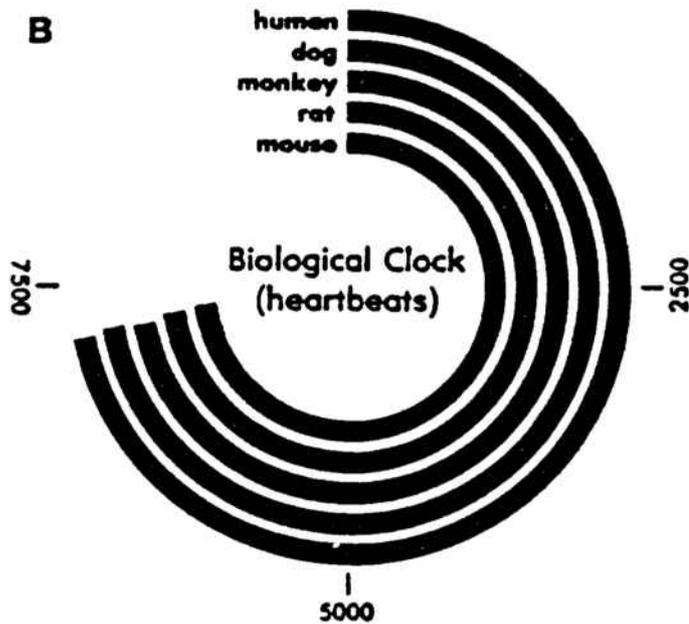
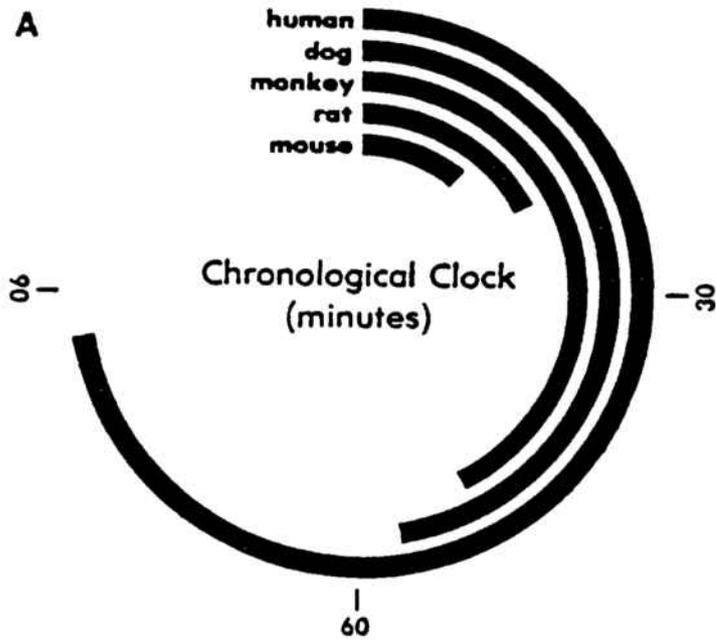


Figura 1.5. Tiempo de vida media del cefmetazol en diferentes mamíferos: A) en tiempo cronológico y B) en tiempo fisiológico (Mordenti, 1985).

donde D es la dosis.

Si tomamos $y = 1$, entonces, partiendo de la ecuación anterior se puede calcular la concentración plasmática dividida por la dosis por unidad de peso y representarla en función del tiempo dividido por P^{1-x} :

$$\frac{C}{(D/P)} = (1/b) e^{-(a/b) (t/P^{1-x})}$$

la pendiente de la recta representada a escala semilogarítmica es igual a $(-a/b)$ y la ordenada en el origen es igual a $(1/b)$.

Este ajuste fué denominado por Boxenbaum (1982) como "plot" de Dedrick y para distinguirlo de otros ajustes alométricos más complejos, se llamó a éste "ajuste elemental de Dedrick". En él se consideró la unidad de tiempo farmacocinético equivalente a P^{1-x} unidades de tiempo cronológico (figura 1.6).

Boxenbaum y Ronfeld (1983), propusieron denominar a esta unidad de tiempo farmacocinético Kallynochron (Kln), este nombre viene de la palabra griega "kallyno" que significa embellecer, favorecer, limpiar, y de "cronus" que era el dios griego del tiempo. Por tanto esta palabra se refiere al tiempo requerido para limpiar o depurar el fármaco del cuerpo.

$$Kln = \text{tiempo} / P^{1-x}$$

En el caso que la y no sea igual a 1.0 entonces, con el ajuste elemental de Dedrick no se pueden obtener

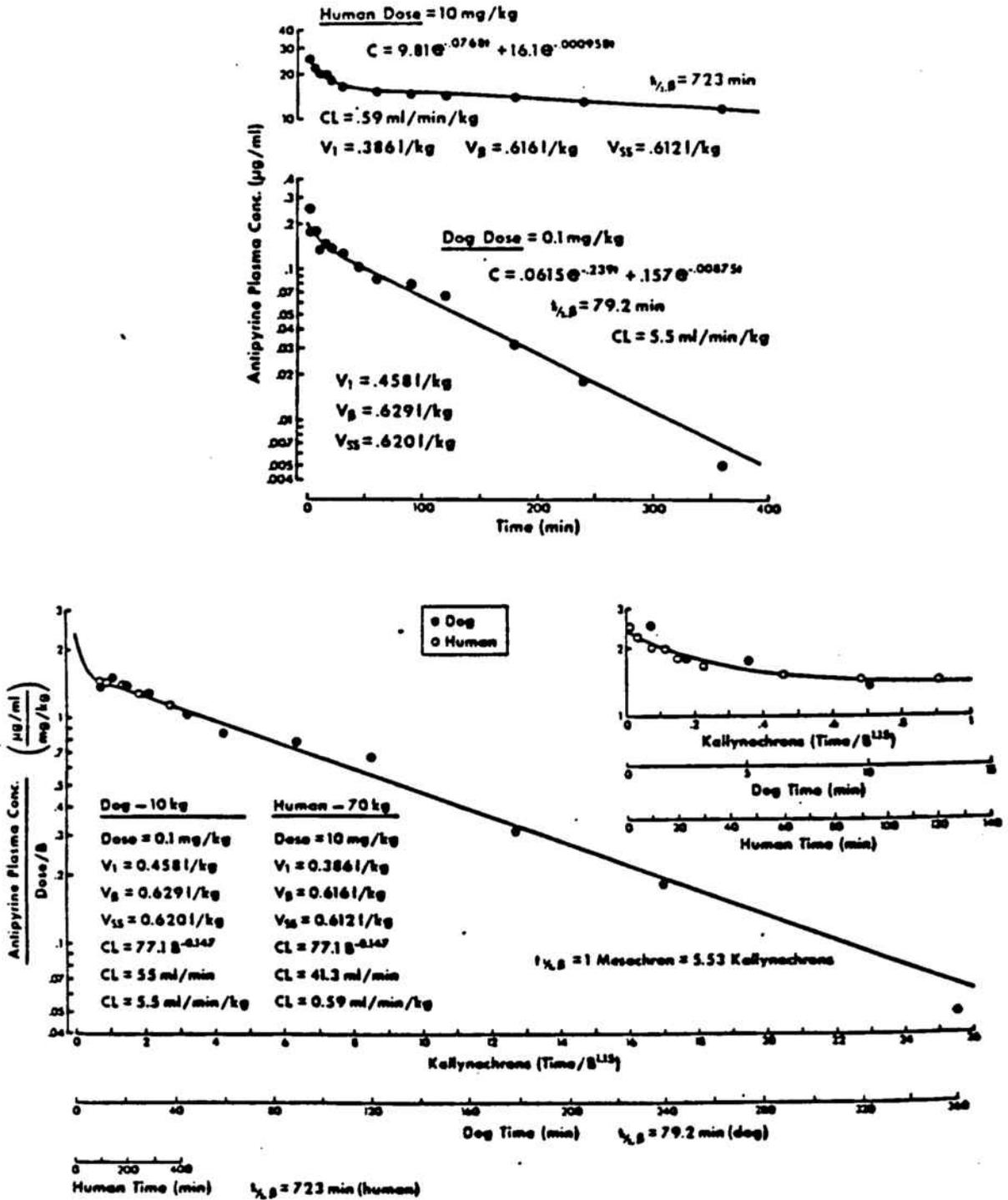


Figura 1.6. A) Concentración plasmática de la antipirina en perro y hombre, tras una administración i.v. rápida. B) Ajuste elemental de Dedrick para la antipirina, en abscisas el tiempo con un exponente igual a $1 - (-0.15)$. La unidad utilizada es el Kallynochron (Boxenbaum y Ronfeld, 1983).

curvas superponibles y se deberá hacer una nueva transformación.

En primer lugar se deben dividir las concentraciones plasmáticas por la dosis y por P^y , y representarlas frente a los tiempos divididos por P^{y-x} .

$$\frac{C}{(D/P^y)} = (1/b) e^{-(a/b)(t/P^{y-x})}$$

A este nuevo ajuste se le conoce como "ajuste complejo de Dedrick". En el se introduce una nueva unidad de tiempo farmacocinético (t/P^{y-x}), que recibe el nombre de Apolysichron (Apl). El término "apolysis", perteneciente al griego clásico se podría traducir como "liberación desde". Es decir que el término Apolysichron indicaría el tiempo necesario para liberar o eliminar el fármaco desde el organismo.

Obviamente el Kallynochron y el Apolysichron son equivalentes cuando $y = 1$, o lo que es lo mismo cuando el volumen de distribución es directamente proporcional al peso.

Hasta este momento se han considerado sólo los fármacos que se ajustaban a un modelo monocompartimental. Dedrick y colaboradores (1970) encontraron para el metotrexato una buena superposición entre las curvas biexponenciales de las diferentes especies utilizando el ajuste elemental.

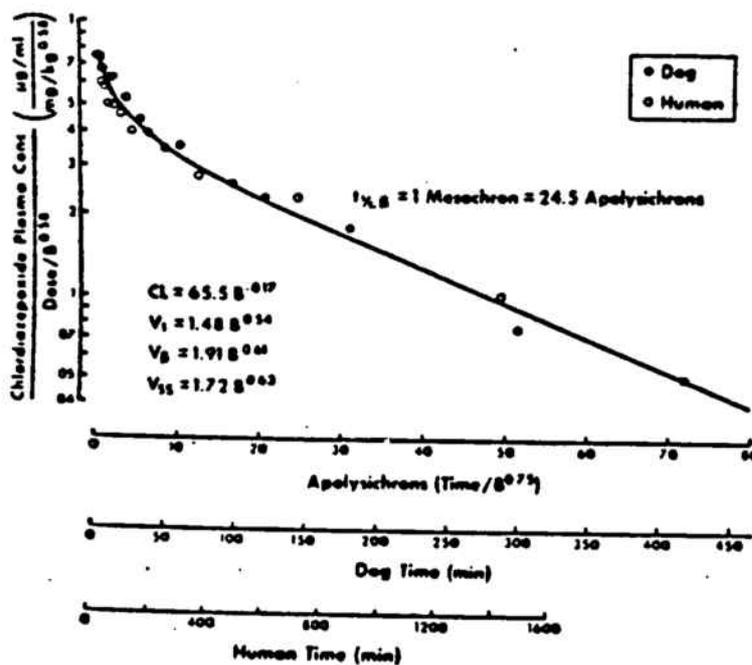
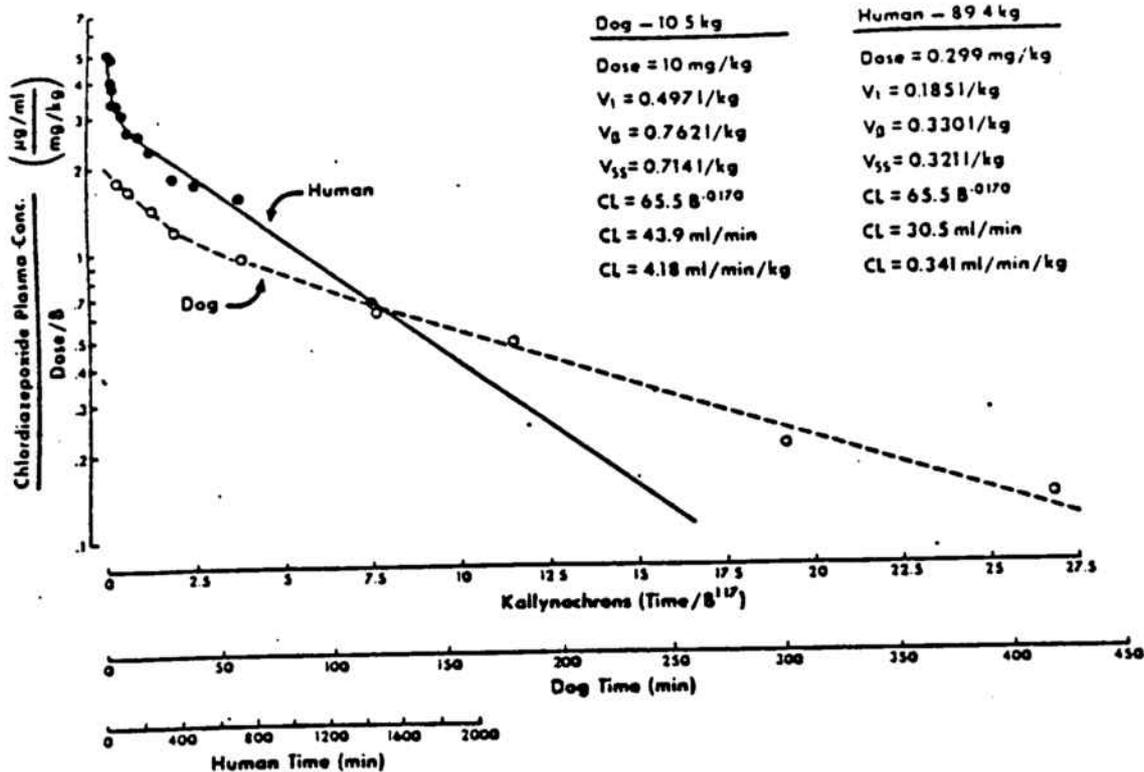


Figura 1.7. A) Ajuste elemental de Dedrick de las concentraciones plasmáticas del clordiazepóxido en perro y hombre B) Ajuste complejo de Dedrick para los mismos valores (Boxenbaum y Ronfeld, 1983).

Además de estas dos nuevas unidades o medidas de tiempo farmacocinético, Boxenbaum (1984) definió otras dos: Dienetichron y Syndesichron, ambas son parecidas a los Apolysichrons pero incorporan dos nuevos conceptos, el peso cerebral y el MLP.

Tanto una unidad como la otra definen el tiempo empleado por cada especie para eliminar una misma fracción de fármaco o lo que es lo mismo para depurar el mismo volumen de plasma por peso corporal (P^v).

El Dienetichron, cuyo nombre viene del griego "diene" significa continuo, ininterrumpido e incorpora el concepto de MLP. Este prefijo quiere indicar que cualquier fenómeno que transcurre en una unidad de tiempo es una secuencia dentro de una continuidad que va desde el nacimiento a la muerte.

Para calcular los Dienetichrons se parte de la ecuación:

$$Cl \times MLP = T_0 P^{T_1}$$

donde T_0 y T_1 son las constantes correspondientes a la ordenada en el origen y la pendiente de la ecuación alométrica de $Cl \times MLP$ respecto al peso, T_0 y T_1 fueron las denominaciones utilizadas por Boxenbaum.

Asumiendo que el volumen de distribución se caracteriza por la ecuación:

$$V = b P^v$$

obtenemos:

$$C/(D/P^v) = (1/b) e^{-(T_0/y)(t/MLP)(1/P^{v-T_1})}$$

donde el tiempo será $(t/MLP)(P^{\gamma-T_9})$, esta unidad es especialmente interesante ya que el Dienetichron es independiente del tiempo cronológico. El MLP viene calculado en minutos (figura 1.8.).

Por su parte el Syndesichron proviene de "syndes" que también es una palabra extraída del griego y que significa "una unión a la vez".

Para su cálculo se toma como expresión generalizada del MLP la ecuación de Sacher, solo que Boxenbaum cita las diferentes constantes como T_9 , T_{10} y T_{11} .

$$MLP = T_9 C^{T_{10}} P^{T_{11}}$$

y se combina con la ecuación:

$$Cl \times MLP = T_7 P^{T_8}$$

así se obtiene:

$$Cl = T_{12} C^{T_{13}} P^{T_{14}}$$

donde, $T_{12} = T_7/T_9$ $T_{13} = -T_{10}$ $T_{14} = T_8 - T_{11}$
 teniendo en cuenta la expresión para el volumen de distribución utilizado para los Dienetichrons obtenemos:

$$C/(D/P^{\gamma}) = (1/b) e^{- (T_{12}/T_{13})(P^{T_{14}-\gamma})(C^{T-13})t}$$

donde el tiempo será $t(10^2)(P^{T_{14}-\gamma})(C^{T-13})$ y vendrá expresado en Syndesichrons.

En la figura 1.8. se observa un ejemplo de una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de la antipirina en diferentes especies animales, frente a Syndesichrons.

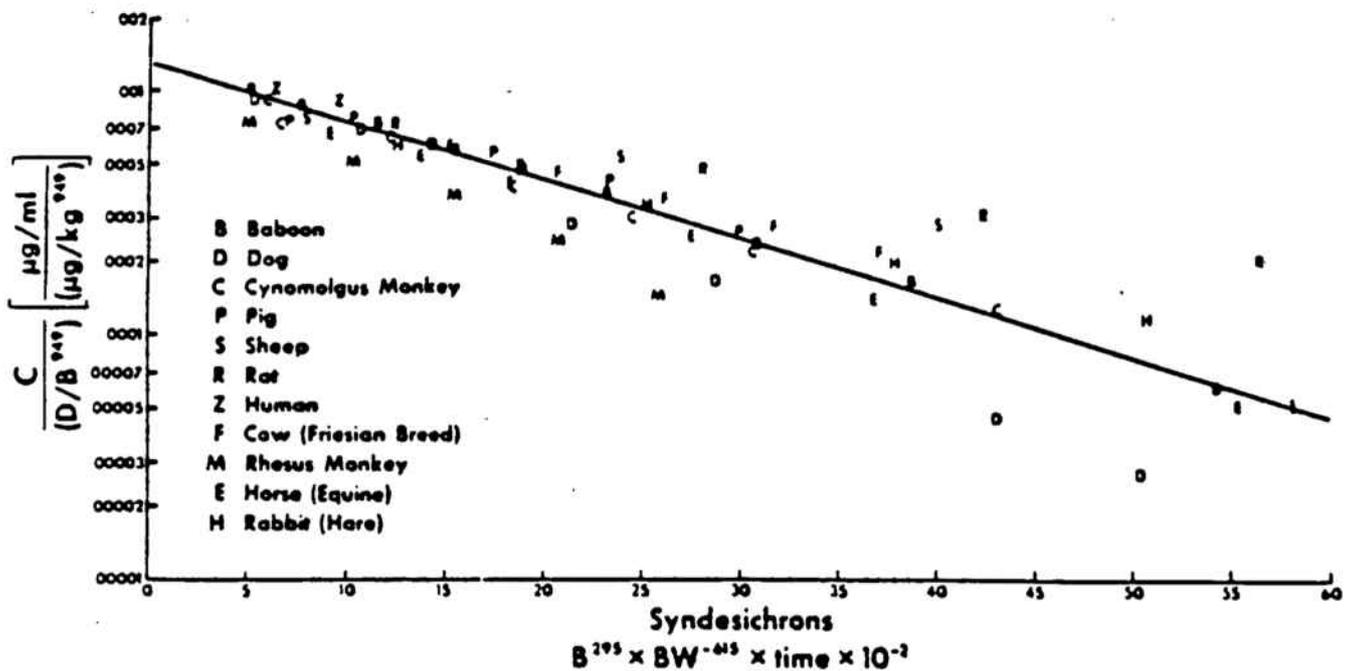
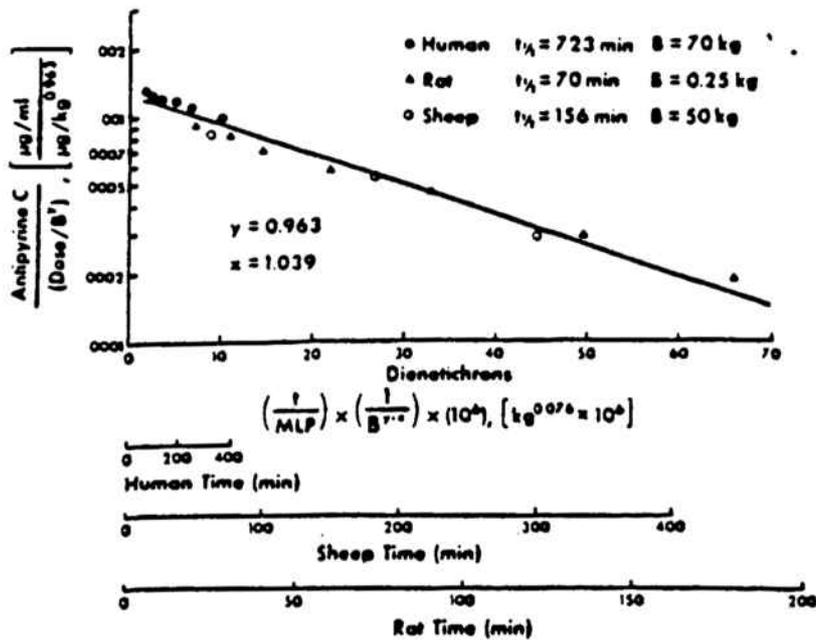


Figura 1.8. Ajustes semilogarítmicos de las concentraciones plasmáticas de la antipirina respecto a dos nuevas unidades de tiempo farmacocinético, el dienetichron y el syndesichron (Boxenbaum, 1984).
 (B indica el peso del cuerpo y BW él del cerebro)

1.6. Aplicación de la alometría en farmacocinética

La aplicación de todos estos conceptos en farmacocinética no es un simple juego matemático, tiene un importante fundamento desde el punto de vista clínico tanto en medicina humana como veterinaria.

Los estudios alométricos, realizados entre especies diferentes no pretenden determinar de que tipo es la distribución de los fármacos en los órganos, ni tampoco encontrar una justificación fisiológica de todos los parámetros farmacocinéticos, los objetivos de los ajustes alométricos son otros.

Frecuentemente no se necesita conocer todos los detalles de la distribución tisular, es suficiente conocer y ser capaces de controlar las concentraciones del fármaco en cada momento. En estos casos el ajuste alométrico es el método de elección y se puede aplicar siempre que:

- el fármaco tenga una cinética de primer orden en todas las especies
- el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas sea similar y lineal para el intervalo de concentraciones utilizadas corrientemente
- los procesos de eliminación sean físicos (renal o biliar)
- y por último, que se disponga de suficientes datos para establecer las regresiones lineales adecuadas

Los datos existentes en la literatura demuestran la conveniencia de la utilización de los estudios alométricos para predecir los parámetros farmacocinéticos en humanos o en otras especies de interés.

En el año 1983, Swabb y Bonner realizaron un estudio con Aztreonam (un nuevo antibiótico β -lactámico) y establecieron una buena correlación para sus parámetros farmacocinéticos en ratón, rata, conejo y mono. A partir de estos datos extrapolaron para el hombre y obtuvieron los correspondientes valores del aclaramiento plasmático y el volumen de distribución. Comprobaron también que los valores calculados de este modo estaban de acuerdo con los obtenidos en un estudio paralelo realizado en humanos.

Sawada y colaboradores (1984), hicieron un estudio similar con 6 antibióticos de tipo β -lactámico. A partir de los resultados obtenidos en ratón, rata, conejo, perro, mono y hombre, pudieron calcular varios parámetros farmacocinéticos ($t_{1/2}$, Cl, Cl_n , Cl_{int} , Vd y Vd del fármaco no ligado a proteínas plasmáticas). Para predecir la disposición de estos antibióticos utilizaron dos métodos de extrapolación, uno fué el ajuste de Adolph-Dedrick, el cual utilizaba la correlación entre Cl_{int} y P de las otras 5 especies para predecir el Cl_{int} en el hombre para cada antibiótico y del mismo modo se obtenía el Vd. El otro ajuste utilizado por Sawada fué el de

Boxenbaum, el cual representaba a escala logarítmica (log-log) el Cl o el Vd de los 6 antibióticos β -lactámicos para una especie, en este caso el mono, frente al hombre, y de este modo no hacía falta utilizar un número tan elevado de especies aunque por otro lado tenía el inconveniente de que tampoco obteníamos información sobre las diferencias entre especies.

El $t_{1/2}$ calculado de acuerdo con este último método tenía un error menor que si se calculaba por el primer método, posiblemente debido a la poca diferencia existente entre la disposición de los β -lactámicos entre el hombre y el mono. A pesar de esto, parece más adecuado extrapolar los resultados obtenidos en los animales al hombre según el ajuste de Adolph-Dedrick ya que no requiere a "priori" información sobre la relación estructura química-propiedades farmacocinéticas entre los diferentes fármacos utilizados.

En este mismo año (1984) Sawada realizó otro estudio alométrico sobre el Vd de 10 fármacos diferentes, todos ellos de naturaleza básica. Para ello calculó el cociente entre el Vd y la fracción de fármaco libre en los tejidos (Vd_t/f^u_t) y en el plasma (Vd/f^u). Obtuvo una buena correlación tanto en la representación gráfica (log-log) como en la posterior extrapolación de los resultados desde los animales al hombre, pero encontró que el cociente Vd_t/f^u_t era significativamente más elevado que Vd/f^u en todos los casos, en general se

encontraron pocas diferencias entre los resultados obtenidos para dichos fármacos en animales y en el hombre.

Un extenso trabajo sobre la cafeína fué llevado a cabo en el año 1984 por Bonati y colaboradores, en él se utilizaron 7 especies animales: ratón, rata, conejo, perro, mono, caballo y hombre. Se calcularon: Cl, $t_{1/2}$ y Vd, estableciendo correlaciones entre dichos parámetros, el tiempo farmacocinético y el peso en todas las especies; considerando también las diferencias en longevidad. Con el ajuste elemental de Dedrick estos autores obtuvieron una buena superposición de las curvas.

Un año más tarde, en 1985, Mordenti obtuvo los $t_{1/2}$ para 10 cefalosporinas y dos antibióticos monolactámicos en diferentes especies de mamíferos, a partir de estos datos pudo predecir el $t_{1/2}$ para el hombre. Para llevar a cabo esto calculó la ecuación alométrica correspondiente $t_{1/2} = a P^b$.

Sólo un antibiótico, Cefotetan no se ajustaba bien a los resultados esperados, posiblemente debido a las diferentes formas tautómeras de su estructura química.

El conocimiento de la disposición de una familia de fármacos en una especie animal resulta insuficiente para predecir sus propiedades farmacocinéticas en humanos, por ello Duthu en 1985 realizó un estudio con antibióticos

macrólidos (Eritromicina, Oleandomicina y Tilosina) en varias especies de mamíferos y estableció las correspondientes ecuaciones alométricas. A pesar de la concordancia entre los valores observados y los esperados para la Eritromicina y la Oleandomicina en el hombre, el modelo alométrico no fué lo bastante preciso para discriminar entre los resultados obtenidos para ambos antibióticos. Quizás en casos de fármacos que presentan una variabilidad grande entre especies la utilidad de los estudios alométricos consista en dar una interpretación a las diferencias significativas encontradas.

En el 1987, Owens y colaboradores realizaron un estudio alométrico con Penciclidina utilizando dos clases de animales vertebrados, ya que además de los datos que obtuvieron en la literatura sobre el ratón, rata, perro, mono y hombre, ellos mismos realizaron el estudio de la cinética de este fármaco en paloma, comprobando que se adaptaba perfectamente a los resultados esperados en función de su peso.

Otra área en la que los estudios alométricos pueden ser de utilidad es en toxicología. El cálculo de regímenes de dosificación para diferentes especies animales se puede establecer mediante el cálculo de equivalencias farmacocinéticas, éstas pueden definirse en términos de magnitud y duración de la exposición de una especie a un fármaco dado.

Mordenti, en 1986 realizó un estudio de este tipo

con un antibiótico, la Ceftizoxima, en 5 especies distintas. Para establecer las equivalencias farmacocinéticas seleccionó para cada especie la dosis necesaria para que se produjera un mismo máximo en las concentraciones plasmáticas. También calculó la pauta de dosificación para que se produjera una área bajo la curva de concentración-tiempo (24 horas) equivalente en todas las especies.

Relacionando la dosis y la pauta de dosificación en función del peso, describió las ecuaciones alométricas correspondientes.

Esta misma autora, tomando de la literatura los datos necesarios, realizó un estudio con 14 agentes antineoplásicos en 5 especies animales y a partir de ellos y por medio de las ecuaciones alométricas correspondientes, calculó las dosis tóxicas en función del peso, demostrando la utilidad de estas ecuaciones para establecer márgenes terapéuticos en estudios de toxicidad.

A partir de lo expuesto hasta ahora se puede concluir que, en la mayoría de los estudios alométricos el primer paso consiste en determinar los parámetros farmacocinéticos del fármaco elegido, en cada una de las especies utilizadas.

Para el cálculo de estos parámetros se pueden utilizar modelos compartimentales clásicos o modelos no

compartimentales.

En el 1985, Mordenti utilizó 3 métodos diferentes para predecir los perfiles farmacocinéticos según un modelo bicompartimental.

En el método I predice los coeficientes A, B y los exponentes α y β de la ecuación biexponencial para el hombre a partir de las especies estudiadas. En el método II hace lo mismo con las microconstantes (K_{12} , K_{21} y K_{10}) y el Vd del compartimento central, por último en el método III utiliza el aclaramiento plasmático (Cl) y los Vd (V_c , V_{ss} , V_{area}).

La autora concluye que es independiente el método utilizado para obtener la ecuación biexponencial, pues con todos se obtuvo una buena concordancia entre los valores esperados para el hombre y los encontrados experimentalmente.

La importancia de este trabajo reside en que se deja al investigador en libertad a la hora de escoger el método a utilizar para obtener la ecuación correspondiente.

Otro sistema que permite obviar los problemas anteriores debidos al modelo compartimental es el cálculo de los parámetros farmacocinéticos mediante un análisis no compartimental basado en la medida de las áreas bajo las curvas de concentraciones plasmáticas frente a tiempos (AUC), por el método de los trapezoides, y calculando los momentos estadísticos.

Este sistema tiene utilidad en fármacos que tienen gran variabilidad en su comportamiento cinético en las especies utilizadas. La ventaja consiste en que al suprimir el tratamiento de los datos por medio de un modelo u otro no se fuerzan los resultados en ningún aspecto y por tanto son más fácilmente comparables (Gibaldi y Perrier, 1982).

2. PROPAFENONA

2.1. Introducción

La Propafenona, (2'-(-2-hidroxi-3-propilamino-propoxi)-3-fenilpropiofenona) es un antiarrítmico perteneciente a la Clase Ic (Harrison, 1985), que además es activo como antagonista β -adrenérgico.

La propafenona fue sintetizada por los laboratorios de la firma farmacéutica Helopharm KG (Berlín) y fue comercializada en 1977 en Alemania por la casa Knoll AG (Ludwigshafen).

La propafenona posee una estructura química que difiere de las de otros antiarrítmicos (figura 1.9).

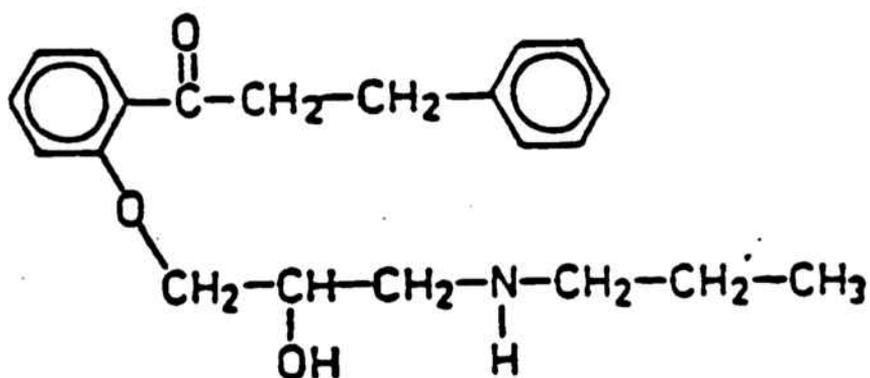


Figura 1.9. Estructura química de la propafenona.

2.2. Propiedades farmacocinéticas de la Propafenona

La propafenona puede ser administrada por vía oral e intravenosa. Sus propiedades farmacocinéticas han sido estudiadas tras su administración por cualquiera de las dos vías en sujetos sanos y en pacientes con arritmias cardíacas.

2.2.1. Absorción

Administración oral

La propafenona se absorbe rápidamente tras su administración oral alcanzando una concentración máxima 2 o 3 horas después de su administración. Hollmann y colaboradores (1983), observaron que la concentración máxima alcanzada y el área bajo la curva de concentraciones frente a tiempos eran directamente dependientes de la dosis administrada. En el caso de sujetos que eran metabolizadores lentos las concentraciones plasmáticas aumentaban proporcionalmente (Siddoway y cols., 1987).

En el 1987, Axelson y colaboradores evaluaron los efectos del llenado gástrico sobre la biodisponibilidad de la propafenona y comprobaron que en ayuno la concentración máxima se alcanzaba más rápidamente, y era considerablemente superior, por ello estos autores sugieren que la propafenona sea administrada siempre en las mismas condiciones de llenado gástrico para asegurar

la estabilidad de la biodisponibilidad.

Administración intravenosa

Varios autores (Hollmann y cols., 1983; Connolly y cols., 1984; Arboix y cols., 1985) han descrito la cinética de la propafenona tras una administración intravenosa, tanto en voluntarios sanos como en pacientes y todos coinciden en describir su comportamiento como un modelo bicompartimental con una fase α muy corta y rápida y una fase β más larga y lenta.

2.2.2. Distribución

La distribución de este fármaco y de su metabolito principal, la 5-OH-propafenona fue determinada en dos pacientes que murieron unas horas después de administrárseles la última dosis. Las concentraciones más altas de propafenona se encontraron en los pulmones seguidos por el hígado y el corazón. Las concentraciones de metabolito encontradas en pulmón y corazón fueron menores que las del propio fármaco (Latini y cols., 1987).

La propafenona se distribuye rápidamente tras la administración intravenosa y tiene un volumen de distribución elevado (Hollmann y cols., 1983).

La unión a proteínas plasmáticas es también elevada, en un trabajo de Higuchi y colaboradores para el hombre, perro y rata (1985), esta unión se encuentra entre un 77 y 89% mientras que según Seipel y Breithardt (1980) es superior a un 99%.

Por su naturaleza básica la propafenona se une al α_1 -glycoproteína (Gillis y cols., 1985).

2.2.3. Metabolismo y eliminación

La propafenona es metabolizada extensamente en el hígado mediante una hidroxilación y conjugación. Tan solo alrededor del 1% es eliminado de forma inalterada en heces y orina (Hege y cols., 1984). Los metabolitos se eliminan a través de las heces.

Aunque se conocen alrededor de 11 metabolitos para este fármaco, los que encontramos en mayor proporción son la 5-OH-propafenona y la N-depropilpropafenona.

En cuanto al aclaramiento plasmático, es muy elevado. En metabolizadores rápidos el aclaramiento hepático es flujo dependiente. La clasificación en metabolizadores rápidos o lentos viene dada por la capacidad de estos fármacos para inhibir el metabolismo de la debrisoquina (Siddoway y cols., 1987).

El tiempo de vida media para la fase β de la propafenona era de 2.8 horas en voluntarios sanos y se alargaba hasta 5 horas en pacientes (Connolly, 1984; Arboix y cols., 1985), aunque no todos los autores coincidían exactamente con estas cifras los valores medios se movían alrededor de estos valores.

Frabetti y colaboradores, en el año 1986 observaron que la propafenona tenía una cinética dosis dependiente debido a una saturación de los isoenzimas del citocromo

P-450.

Al comparar los niveles plasmáticos de la propafenona con los efectos farmacológicos observados, Connolly y colaboradores, (1983) establecen una correlación entre dichos niveles y la supresión de las contracciones ventriculares prematuras en más de un 70% de los casos. Gillis y Kates (1986), confirmaron este hecho pero solo para las concentraciones de propafenona no ligada a las proteínas plasmáticas.

2.3. Propiedades farmacodinámicas de la propafenona

En tejidos aislados la propafenona causa una disminución dosis-dependiente de la velocidad máxima de despolarización y de la amplitud máxima del potencial de acción (Kohlhardt y Seifert, 1980).

La conducción en las fibras de Purkinje y el haz de His se enlentece y el complejo QRS se ensancha, indicando una actividad como antiarrítmico de clase Ic (Waleffe y cols., 1981).

Además la propafenona tiene una actividad como antagonista β -adrenérgico, y también, aunque mucho menos, una actividad como antiarrítmico clase III y clase IV (Dukes y Vaughan Williams, 1984).

En animal entero, la 5-OH-propafenona, enlentece la conducción más incluso que la propia propafenona (Von Philipsborn y cols., 1984).

En voluntarios sanos, el intervalo PR se incrementa significativamente, en cambio en el complejo QRS se produce solo un pequeño cambio.

En pacientes con arritmias ventriculares, la propafenona enlentece la conducción en el nódulo auriculoventricular, alarga el período refractario en aurículas y ventrículos, el intervalo PR y la duración del complejo QRS (Connolly y cols., 1983; Doherty y cols., 1984; Shen y cols., 1984 y Chilson y cols., 1985).

En pacientes con anomalías importantes en la conducción, se ha visto que la propafenona produce un marcado enlentecimiento por lo que se recomienda utilizarlo con precaución en individuos con trastornos del nódulo sinusal (Seipel y Breithardt, 1980; Connolly y cols., 1983).

En el síndrome de Wolf-Parkinson-White, la propafenona disminuye la conducción e incrementa el período refractario en las vías alternativas (Ludmer y cols., 1987).

En pacientes tratados con propafenona la presión arterial media y la frecuencia cardíaca no cambian a pesar de que las presiones intracardíacas se incrementen debilmente ocasionando una disminución del índice cardíaco. Las resistencias vasculares, sistémicas y pulmonares aumentan (Ibba y cols, 1984).

2.4. Efectos adversos

a) Se han observado en primer lugar efectos adversos a nivel cardiovascular, como son: arritmias, bloqueo a nivel senoauricular, auriculoventricular, a nivel del haz de His, y fallo cardíaco congestivo.

Las anomalías en la conducción y el fallo cardíaco congestivo ocurre más a menudo en pacientes con disfunción ventricular esencial y además parece estar relacionado con la dosis.

b) Los efectos adversos de origen no cardiovascular suelen ser principalmente de tipo neurológico y gastrointestinal, no son graves y se solucionan continuando con la terapia o disminuyendo la dosis. Dentro de estos trastornos son frecuentes los vértigos, disturbios visuales, gusto metálico, náusea y constipación. Menos frecuentemente se han manifestado anomalías en el funcionamiento del hígado, leucopenia, erupciones cutáneas... (Salerno y Hodges, 1985).

2.5. Interacciones farmacológicas

La propafenona puede ocasionar anomalías en la conducción y también efectos inotrópicos negativos en pacientes con disfunción ventricular esencial, por lo que se deberán tomar precauciones cuando se administren otros fármacos cardiovasculares con propiedades similares.

El extensivo metabolismo de la propafenona, su elevada unión a proteínas plasmáticas y su cinética dosis dependiente sugiere la capacidad de esta sustancia para interaccionar con otros fármacos.

Hay varios trabajos que citan algunas de estas interacciones, así, se sabe que la propafenona inhibe el metabolismo de la debrisoquina (Siddoway y cols., 1987).

Hodges y colaboradores, (1984) observaron un incremento en las concentraciones plasmáticas de Digoxina en individuos en tratamiento con propafenona, aunque ninguno experimentó signos de toxicidad por digitálicos.

En el 1985, Buss y colaboradores, indicaron la posibilidad de una interacción entre propafenona y digoxina en pacientes sometidos a una terapia con dosis bajas de diuréticos y este mismo autor no excluía la posibilidad de una deplección de iones potasio y magnesio que podía ser la causa de la aparición de arritmias.

Por último parece que una combinación de antagonistas β -adrenérgicos y propafenona incrementa la eficacia de este último como antiarrítmico (Hirsowitz y cols., 1986).

II. MATERIAL Y METODOS

1. MATERIAL

1.1. Productos químicos

* En el presente estudio se utilizaron principalmente:

- Clorhidrato de [2'-(-2-hidroxi-3-propilamino-propoxi)-3- fenilpropiofenona] (clorhidrato de propafenona); para los tratamientos de los animales y hombres.
- Clorhidrato de 2'-(2-hidroxi-3-etilamino-propoxi)-3-fenil- propiofenona (Li-1115); como patrón interno.
- Propafenona marcada con ^{14}C ; para los estudios de unión de este fármaco a las proteínas plasmáticas de las diferentes especies estudiadas.

Estos productos fueron obtenidos directamente de los laboratorios Knoll (Ludwigshafen, F.R.G.).

* Para la obtención de las muestras de sangre se utilizó:

- anticoagulante heparínico 5% (Laboratorios Leo)

* Los disolventes que se utilizaron para la extracción del fármaco a partir del plasma fueron:

- Diclorometano
- Tolueno
- 2-Propanol

* Para la separación de la propafenona se utilizó una técnica de cromatografía líquida de alta resolución cuya fase móvil estaba constituida por:

- Etanol
- Diclorometano
- Heptano
- Amoniaco

Tanto los productos utilizados para la extracción como los constituyentes de la fase móvil, eran reactivos de grado analítico (Merck, Scharlau y Carlo Erba).

* El líquido de centelleo utilizado para el estudio de unión de la Propafenona a las proteínas plasmáticas fué:

- Instagel II (Packard Instruments)

1.2 Animales

Para el presente estudio se han utilizado 8 especies animales diferentes: ratón, rata, conejo, perro, cordero, hombre, ternero y caballo.

Todos los animales fueron seleccionados desechándose los de sexo femenino para evitar las posibles variaciones debidas a cambios hormonales. Además se tuvo en cuenta el peso y la edad de modo que en cada especie fueran similares para todos los animales. Y lo mismo sucedió con la alimentación, menos en el caso del hombre, la dieta

recibida era idéntica para todos los animales de una especie.

Antes de comenzar el tratamiento todos los animales y hombres se sometieron a un ayuno de 12 horas y posteriormente se les administró el fármaco por vía i.v. a una dosis común de 2 mg/kg.

Ratones

Los ratones utilizados fueron de la cepa Swiss y tenían unos pesos medios de 28.6 ± 3.0 gramos. La dieta que les fue suministrada tenía la siguiente composición:

Sustancia seca	10.0 %	Azúcares totales	5.9 %
Cenizas	5.8 %	Calcio	0.8 %
Proteína bruta	14.0 %	Fósforo	0.6 %
Fibra bruta	5.0 %	Vit. A	15000 UI/kg
Grasa bruta	2.1 %	Vit. D	2300 UI/kg

Ratas

Las ratas utilizadas para este estudio fueron de raza Wistar y tenían unos pesos medios de 250.0 ± 20.5 gramos. La dieta en este caso tenía la misma composición que la de los ratones.

Conejos

Los conejos participantes en este estudio eran albinos de la raza NZ con un peso medio de 2.4 ± 0.2 kg. La dieta a la que estaban sometidos tenía la siguiente composición:

Sustancia seca	87.3 %	Azúcares totales	1.8 %
Cenizas	10.0 %	Cloruro sódico	0.8 %
Proteína bruta	16.6 %	Calcio	1.5 %
Fibra bruta	15.0 %	Fósforo	0.6 %
Grasa bruta	3.1 %	Vit. A	9000 UI/kg
Almidón	13.5 %	Vit. D	2000 UI/kg

Perros

Los perros utilizados fueron de raza Beagle y tenían un peso medio de 13.8 ± 0.6 kg. La dieta utilizada para su alimentación tenía la siguiente composición :

Sustancia seca	87.0 %	Azúcares totales	5.8 %
Cenizas	8.0 %	Cloruro sódico	1.2 %
Proteína bruta	26.0 %	Calcio	1.5 %
Fibra bruta	4.0 %	Fósforo	0.9 %
Grasa bruta	10.0 %	Vit. A	20000 UI/kg
Almidón	17.4 %	Vit. D	2000 UI/kg

Corderos

Los corderos utilizados fueron de raza Ripollesa y tenían unos pesos medios de 27.8 ± 2.7 kg. La composición de la dieta que tomaban era :

Sustancia seca	87.0 %	Azúcares totales	7.2 %
Cenizas	7.8 %	Cloruro sódico	1.1 %
Proteína bruta	17.0 %	Calcio	1.5 %
Fibra bruta	4.5 %	Fósforo	0.4 %
Grasa bruta	3.0 %	Vit. A	8000 UI/kg
Almidón	33.1 %	Vit. D	1500 UI/kg

Hombres

Los voluntarios que participaron en este estudio tenían unos pesos medios de 67.7 ± 10.9 kg.

Terneros

Los terneros eran de raza Frisona procedente de Santander y su peso medio era de 160.4 ± 9.7 kg. La dieta a la que estaban sometidos tenía una composición :

Sustancia seca	87.0 %	Azúcares totales	4.2 %
Cenizas	6.5 %	Cloruro sódico	1.0 %
Proteína bruta	14.0 %	Calcio	0.8 %
Fibra bruta	11.5 %	Fósforo	0.4 %

Grasa bruta	2.0 %	Vit. A	7000 UI/kg
Almidón	18.7 %	Vit. D	1500 UI/kg
Equiv. Prot. NNP	1.4 %		

Caballos

Los caballos eran de raza Arabe y tenían pesos medios de 393.0 ± 48.9 kg. En este caso la dieta tenía una composición:

Sustancia seca	87.0 %	Azúcares totales	5.3 %
Cenizas	5.6 %	Cloruro sódico	0.7 %
Proteína bruta	13.0 %	Calcio	0.7 %
Fibra bruta	10.0 %	Fósforo	0.4 %
Grasa bruta	2.1 %	Vit. A	6000 UI/kg
Almidón	30.9 %	Vit. D	1000 UI/kg
		Vit. E	55 mg/kg

1.3 Instrumentos

1. HPLC - Cromatógrafo líquido de alta resolución. modelo 64 (Knauer), equipado con un detector espectrofotométrico también Knauer. La columna utilizada era una Sílica-60 con un soporte de Lichrosorb, con un tamaño de partícula de 5 μ m y una longitud de 25 cm.

2. Contador de radioactividad - Contador Beckman, modelo LS 1800 (Beckman Instruments, Inc. Irvine, CA)

3. Fotodensitómetro - Fotodensitómetro modelo Digiscán
434 (Atom, Barcelona).

2. METODOS

2.1. Protocolo experimental

2.1.1. Tratamiento y toma de muestras

Tras un ayuno de 12 horas comenzó el tratamiento que consistía en la administración del fármaco, propafenona, a una dosis de 2 mg/kg por vía i.v.

Todo el material utilizado era estéril y desechable. La propafenona venía preparada en viales inyectables de los laboratorios Knoll, en solución de 70 mg/20 ml.

A partir del momento de la administración se tomaban muestras de sangre a cada uno de los tiempos establecidos previamente y que eran iguales para todos los animales. Dichos tiempos eran : 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 y 240 minutos. Para facilitar la toma de muestras y causar el mínimo "stress" a los animales se les colocaba una cánula en el lugar apropiado y a partir de ella se obtenían muestras de sangre a cada tiempo.

En el caso del ratón, se sacrificaron 5 animales a cada tiempo y se obtuvo una muestra conjunta con toda la sangre. Con las muestras obtenidas se procedió a la extracción y determinación de la propafenona existente a cada tiempo y en cada animal.

2.2. Técnicas analíticas

2.2.1. Extracción de la propafenona a partir del plasma

Las muestras de sangre obtenidas fueron centrifugadas a 2000 rpm durante 20 min para separar el plasma, posteriormente este plasma fue mantenido en el congelador a -20º C hasta el momento de la extracción.

La determinación del fármaco a partir de las muestras de plasma se hizo por triplicado menos en animales con poco volumen de sangre en los que se tuvo que hacer por duplicado.

Para la extracción, se colocó 1 ml de plasma en cada tubo y se llevó a pH 9 con NaOH 1N, añadiéndole a continuación la cantidad suficiente de patrón externo (Li 1115).

El líquido de extracción utilizado era una mezcla de :

	<u>proporción en volumen</u>
Diclorometano	3
2-Propanol	1
Tolueno	7

De esta solución, se añadieron 3 ml por cada ml de plasma, sometiendo todo el conjunto a agitación durante 20 min y centrifugándolo posteriormente durante 10 min a 2200 rpm. A continuación, se desechó la fase acuosa, se

recogió la fase orgánica en tubos cónicos, y se procedió a su secado en un rotavapor provisto de un baño termostata-
do a 37°C. Antes de cromatografiar las muestras se redisolviéron en 100 µl de la solución utilizada como fase móvil.

2.2.2. Determinación de la Propafenona

Para la determinación de la propafenona se utilizó una técnica de cromatografía líquida de alta resolución con estandarización interna de análogos. La cromatografía es una técnica separativa en la que la muestra se distribuye en dos fases, una estacionaria y otra móvil, de modo que cada uno de los componentes de la mezcla a separar es retenido selectivamente por la fase estacionaria.

Se ha utilizado una técnica puesta a punto por Brode y colaboradores (1982) y con modificaciones de Marchesini y colaboradores (1982).

La columna utilizada fue una Silica-60 con un tamaño de partícula de 5 µm, con una longitud de 25 cm y un diámetro de 0,3 cm.

Como fase móvil se utilizó una solución constituida por:

Etanol	450	ml
Diclorometano	346	"

Heptano	173	"
Agua	30	"
Amoniaco (25%)	0.4	"

El flujo de la fase móvil fue de 1,2 ml/min. El detector era espectrofotométrico y tenía una longitud de onda de 254 nm.

Bajo estas condiciones obteníamos cromatogramas en los que se observaban los picos de la propafenona y del patrón interno (Li 1115) con unos tiempos de retención de 4 y 7.4 min respectivamente (figura 2.1).

2.2.3. Valoración de la unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas.

2.2.3.1. Medida de la pureza de la Propafenona marcada con C^{14}

Antes de valorar el porcentaje de unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas de los animales estudiados, se comprobó la pureza de la propafenona marcada con ^{14}C (PPF- ^{14}C). Para ello se tomó una muestra y se inyectó en el cromatógrafo a las mismas condiciones descritas anteriormente para la determinación de la propafenona. A partir del momento de la inyección se recogieron en viales diferentes fracciones del líquido a la salida del detector, simultáneamente se marcaron los tiempos de recogida en el registrador.



Figura 2.1. Cromatograma de una muestra del plasma de perro tratado previamente, en el que se pueden ver los picos correspondientes a la propafenona y al patrón interno (Li 1115). Los tiempos de retención son respectivamente 4 y 7.4 min

Los viales conteniendo las fracciones de líquido de elución fueron llevados a seco y después en cada uno de ellos se adicionaron 6 ml de líquido de centelleo (Instagel II, Packard).

Posteriormente se procedió al recuento de las muestras en un contador Beckman, modelo LS 1800 con una eficacia mayor del 80%.

Como se puede ver en la figura 2.2., toda la radioactividad existente en la muestra se encontró debajo del pico de la propafenona.

Después de calcular la recuperación se comprobó que el 90% de la radioactividad existente en la muestra correspondía al fármaco marcado con ^{14}C .

2.2.3.2. Obtención del proteínograma para cada especie

Interesaba conocer la cantidad y el tipo de proteínas que se encontraban en el plasma de cada especie, para poder establecer una correlación entre los niveles de proteína (en el caso de la propafenona, α_1 -glicoproteína) y el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de la propafenona en cada especie. Para ello se realizaron los correspondientes proteínogramas.

Se tomaron muestras de plasma de cuatro animales de cada especie y se separaron las proteínas mediante una técnica electroforética sobre acetato de celulosa y realizando la lectura con un fotodensitómetro (Digiscan

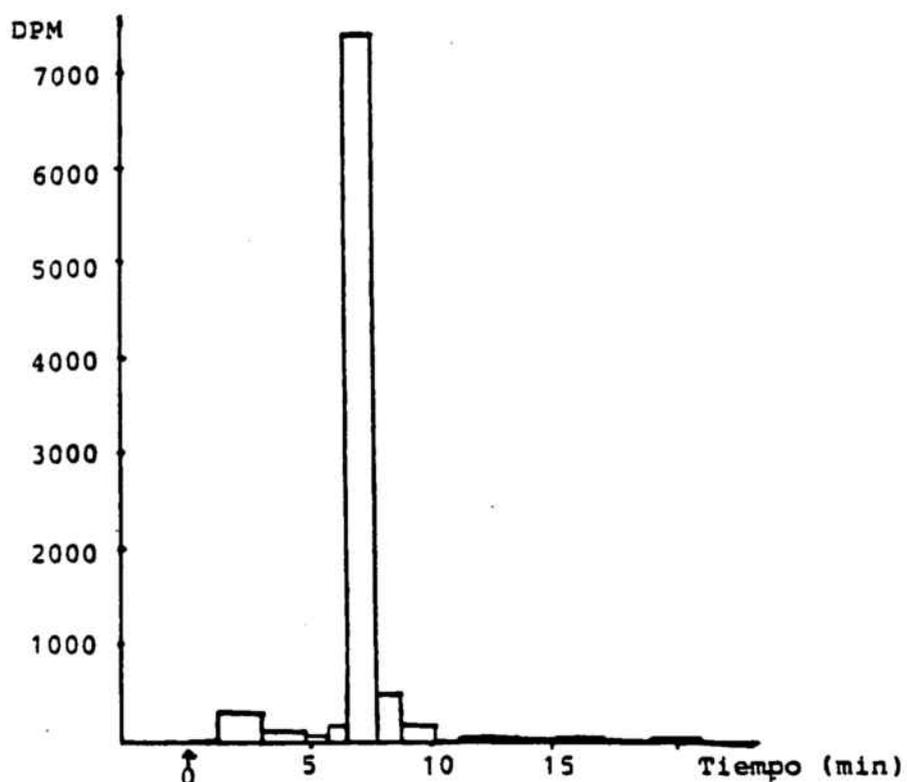
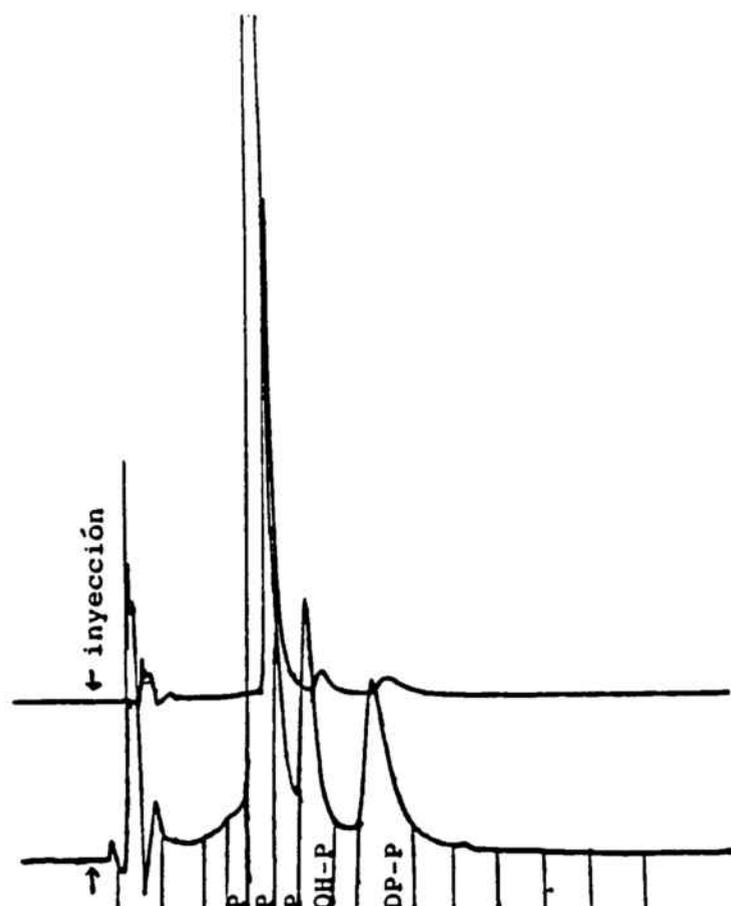


Figura 2.2 En la parte superior se observa el cromatograma de la propafenona y sus metabolitos principales. En la parte inferior aparece la medida de la radioactividad obtenida en cada fracción del líquido de elución tras la inyección de la muestra de ^{14}C -propafenona.

Atom 434).

Previamente, se obtuvieron los valores de las proteínas totales para cada animal con la técnica de Biuret.

Para la realización de los proteinogramas se contó con la colaboración del Departamento de Bioquímica del Hospital de San Pablo (Barcelona).

2.2.3.3. Medida del porcentaje de unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas

Como en el apartado anterior, en primer lugar se procedió a la toma de muestras de plasma de los animales de cada especie y se mantuvieron en el congelador a -20°C hasta el momento de su utilización.

La propafenona marcada con ^{14}C se diluyó con propafenona fría hasta obtener la concentración adecuada tanto de radioactividad como de fármaco.

Para la medida de la unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas se procedió en primer lugar a incubar las diferentes muestras de plasma con la solución de ^{14}C - propafenona. Para ello se agitó durante una hora a 37°C la mezcla de plasma más la solución del fármaco marcado.

Tras la incubación se colocaron 2 ml de esta muestra final en unos tubos especiales provistos de un filtro en su parte media (AMICON Corp. Danvers MA). Todas las muestras se hicieron por triplicado.

Para la centrifugación de las muestras se utilizó una centrífuga Beckman, modelo J2-21 (Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA) con un rotor de ángulo fijo (JA-21, ángulo 40°) que se graduó a 37°C y 3000 g, durante 15 min.

Posteriormente a la ultrafiltración se tomaron 200 µl del filtrado y del sobrenadante en viales separados y se decantaron sobre 6 ml de Instagel II (Packard Instruments Co. Inc., Downer Grove, IL). Se procedió al recuento de la reactividad existente en cada muestra, mediante un contador Beckman (modelo LS 1800 Beckman Instruments, Inc., Irvine, CA). Este mismo proceso se llevó a cabo con una muestra de la mezcla inicial (plasma más la solución de fármaco marcado).

Se obtuvo de este modo la medida de la radioactividad del filtrado, del sobrenadante y de la mezcla total. La fracción de PPF libre (f^u) fue determinada mediante:

$$f^u = \text{dpm filtrado} / \text{dpm mezcla total}$$

donde dpm eran desintegraciones por min.

Esta prueba se realizó dos veces a dos concentraciones de fármaco diferentes (250 - 2000 ng/ml).

También se procedió al recuento de la posible radioactividad del filtro y se observó que era despreciable.

En todas las muestras la recuperación de la radiactividad fue superior al 95 %.

2.3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

2.3.1. Teoría de momentos estadísticos: Aplicación al estudio no compartimental de la propafenona.

La utilización en la farmacocinética de los análisis no compartimentales es cada vez más frecuente, el motivo principal es que los estudios compartimentales "clásicos" se apoyan frecuentemente en una base fisiológica muy frágil.

Los métodos de cálculo de este tipo de análisis, se basan en la determinación de las áreas bajo las curvas de concentraciones en función de los tiempos. Estos métodos, son más sencillos que los del análisis compartimental ya que no requieren un ajuste de las curvas, en lugar de hacer estimas de las constantes de velocidad entre compuestos, el cálculo no compartimental nos proporciona parámetros más fisiológicos como son el aclaramiento plasmático total, el volumen de distribución aparente, el tiempo medio de residencia en el organismo...

Para el análisis farmacocinético de la propafenona se ha utilizado este método ya que como no todos los animales se ajustaban a un mismo modelo compartimental, no era posible establecer correlaciones entre los parámetros farmacocinéticos de los distintos animales. Al utilizar un método no compartimental disminuye la variabilidad existente y se facilitan las correlaciones.

Momentos estadísticos

A partir de los datos experimentales de concentraciones plasmáticas obtenidos a distintos tiempos después de la administración de un fármaco, se puede realizar una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas alcanzadas a cada tiempo y obtener la curva correspondiente independientemente de la vía de administración. A partir de ésta se puede calcular el área bajo la curva y los correspondientes momentos estadísticos, que se definen de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 \text{AUC} &= \int_0^{\infty} c \, dt \\
 \text{MRT} &= \frac{\int_0^{\infty} t \, c \, dt}{\int_0^{\infty} c \, dt} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}} \\
 \text{VRT} &= \frac{\int_0^{\infty} t^2 \, c \, dt}{\int_0^{\infty} c \, dt} = \frac{\int_0^{\infty} (t - \text{MRT})^2 \, c \, dt}{\text{AUC}}
 \end{aligned}$$

donde MRT es el tiempo medio de residencia y la VRT es la varianza del tiempo medio de residencia del fármaco en el organismo.

AUC, MRT y VRT son denominados como: cero, primer y segundo momento respecto de la curva concentración/tiempo del fármaco estudiado.

Para el análisis farmacocinético se utilizan sólo los dos primeros momentos, por encima de éstos el error que se comete en los cálculos es demasiado elevado para

que sean aceptables.

En el caso de dosis única, la toma de muestras continuará hasta un punto a partir del cual las concentraciones de fármaco ya no son detectables. Por tanto la medida del AUC tiene dos fases, la primera desde el t_0 hasta el último tiempo t_n , y la segunda desde t_n hasta el infinito.

La primera fase se calcula simplemente por el método de los trapezoides y la segunda desde t_n a infinito se calcula suponiendo un decrecimiento monoexponencial con una pendiente β de las concentraciones plasmáticas:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{C_n}{\beta_n}$$

donde β_n es 2,303 veces la pendiente de la fase terminal de la recta obtenida con la gráfica del logaritmo de la concentración respecto al tiempo.

La suma de las áreas de ambas fases nos dará el valor del AUC total.

Aclaramiento plasmático

El aclaramiento plasmático (Cl) es quizás el parámetro más importante a la hora de describir la cinética de un fármaco.

El aclaramiento se calcula a partir del AUC y la dosis de fármaco administrada:

$$Cl = \frac{D \cdot f}{AUC}$$

donde f es la fracción de dosis biodisponible. En una administración i.v., f = 1

Tiempo medio de residencia

Este concepto fue introducido simultáneamente por Yamaoka y colaboradores y Cutler en 1978.

El tiempo medio de residencia en el organismo (MRT) es un parámetro que caracteriza globalmente todos los procesos cinéticos que condicionan el paso del fármaco por el organismo.

El cálculo del MRT se basa en la medida del AUC como ya se ha descrito anteriormente.

Si se compara el MRT con el $t_{1/2}$, se puede ver que mientras la semivida biológica solo tiene en cuenta la fase terminal de eliminación, el tiempo medio de residencia considera tanto la fase de absorción como la de distribución y la de eliminación.

Solo en el caso de que se administre por via i.v. un fármaco monoexponencial, el $t_{1/2}$ y MRT cuantifican un mismo proceso, la eliminación del fármaco (Taburet y cols., 1986).

Volumen de distribución aparente

De los muchos parámetros que describen la distribu-

ción de un fármaco, quizás el volumen de distribución aparente en estado estacionario (Vss) sea el más utilizado.

Los métodos de análisis compartimental permiten calcular el Vss a partir de las microconstantes de transferencia entre el compartimento central y el periférico. El método no compartimental a su vez permite calcular un volumen de distribución llamado $V\beta$ o V_{area} a partir de la pendiente β de la fase terminal de la curva de concentraciones respecto a tiempos.

$$V\beta = \frac{Cl}{\beta}$$

En base a los momentos estadísticos se calcula también el Vss independientemente del análisis compartimental:

$$Vss = MRT \cdot Cl = \frac{D_{i.v.} \cdot AUMC}{AUC^2}$$

este ajuste para el cálculo de Vss es sólo posible tras una administración i.v.

Cálculo de los parámetros farmacocinéticos de la propafenona según el modelo no compartimental

Para el presente estudio sobre la propafenona en diferentes especies animales, se ha utilizado un programa

realizado en nuestro departamento y que se basa en las ecuaciones expuestas anteriormente.

Para el cálculo de la concentración a tiempo cero se ha extrapolado a partir de los tres primeros puntos obtenidos en todos los animales.

2.3.2. Comparación entre especies

Para la obtención de las ecuaciones alométricas de los diferentes parámetros farmacocinéticos se calculó la recta de regresión lineal de cada parámetro respecto a los pesos medios correspondientes a las diferentes especies estudiadas.

Además de los parámetros farmacocinéticos obtenidos por medio del estudio no-compartimental, había interés por conocer otros parámetros como el Cl_{int} . Para calcularlo se utilizó el valor del porcentaje de fármaco libre en plasma (f_u) obtenido para cada especie en el estudio de la unión de la propafenona a las proteínas del plasma.

2.3.2.1. Cálculo del aclaramiento intrínseco

El aclaramiento intrínseco (Cl_{int}), es un parámetro que mide la capacidad inherente de los hepatocitos para eliminar un fármaco.

Se cree que la propafenona es metabolizada extensamente en el hígado, y que sólo un 1% es excretado sin

metabolizar en orina y heces (Hege y cols. 1984).

Wilkinson y Shand (1975), demostraron que un fármaco que se metabolizara exclusivamente por el hígado, el aclaramiento intrínseco era igual al plasmático, de modo:

$$Cl_{int} = Cl$$

para calcular el aclaramiento intrínseco de la fase libre en plasma:

$$Cl = Cl_{int} \cdot f_u$$

$$Cl_{int} = Cl / f_u$$

La determinación del aclaramiento plasmático de un órgano por métodos directos no es fácil, por ello se calcula el aclaramiento sistémico medio a partir de la concentración del fármaco en sangre, de modo:

$$Cl = \frac{D}{AUC}$$

A partir del Cl sistémico se puede calcular el Cl_{int} , y el Cl hepático.

Para calcular el aclaramiento hepático tenemos :

$$Cl_h = Q_h \frac{Cl_{int}}{Q_h + Cl_{int}} = Q_h \frac{Cl_{int} \cdot f_u}{Q_h + Cl_{int} \cdot f_u}$$

Así pues, el aclaramiento hepático de un fármaco que se elimina principalmente por medio del metabolismo,

depende del flujo hepático (Q_h) y de la capacidad intrínseca del hígado para metabolizarlo.

Otro factor a medir es el coeficiente de extracción E , que cuantifica la eficiencia de un órgano en la eliminación de un fármaco, bajo unas condiciones de flujo constante.

$$E = \frac{C_1 - C_2}{C_1}$$

donde C_1 es la concentración de fármaco en sangre antes de alcanzar el órgano y C_2 es la concentración después de pasar a través de él.

Si $C_1 = C_2$, entonces $E = 0$, por el contrario una $C_2 = 0$ indica un $E = 1$ (Gibaldi y Perrier, 1982).

2.3.2.2. Cálculo de las ecuaciones alométricas

Para la obtención de las ecuaciones alométricas correspondientes a cada parámetro farmacocinético, se procedió al cálculo de la recta de regresión por un método no lineal entre dichos parámetros y los pesos medios para cada especie. Estos cálculos se realizaron siempre a escala logarítmica (log-log) y se obtuvo una ecuación de tipo:

$$PF = a P^b$$

donde PF sería el parámetro farmacocinético a estudiar, P el peso corporal y a y b los coeficientes característicos del parámetro.

Una vez obtenidas las ecuaciones correspondientes se procedió a la representación gráfica de las mismas mediante un programa llamado Pad-graph (ISI) y en un plotter HP-7475-A* (Hewlett-Packard).

Con este procedimiento se obtuvieron las ecuaciones alométricas para el $t_{1/2}$, MRT, Vd, Vss, Cl, CL_n , Cl_{int} , $Cl \times MLP$ y $Cl_{int} \times MLP$.

Para el cálculo del MLP nos basamos en la ecuación de Sacher (1959):

$$MLP = 10.839 C^{0.636} p^{-0.255}$$

donde C es el peso del cerebro que se obtiene a partir de los valores hallados experimentalmente por diferentes autores (Kestner, 1936; Spector, 1956; Brody, 1964; Altman y Dittmer, 1972; Sacher, 1975).

2.3.2.3. Ajustes alométricos en coordenadas de tiempo farmacocinético

Para el cálculo de los diferentes tiempos farmacocinéticos (Kallynochrons, Apolysinchrons, Dienetichrons y Syndesichrons) en las especies estudiadas, se utilizó un programa de cálculo, LOTUS (Lotus Development Corp., 1985) en el que previamente se introdujeron las constantes alométricas necesarias para cada caso y las ecuaciones para transformar los tiempos reales y las concentraciones halladas experimentalmente en las distintas unidades de tiempo farmacocinético para cada especie animal.

En el caso del ajuste por syndesichrons se necesita conocer los valores de T_{12} , T_{13} y T_{14} , y para ello tal como indican Boxenbaum y Ronfeld (1984) se debe utilizar un programa como el PCNONLIN. Si se parte de la ecuación de Sacher:

$$MLP = T_9 C^{T_{10}} P^{T_{11}}$$

y se combina con:

$$Cl \times MLP = T_7 P^{T_8}$$

se obtiene:

$$Cl = T_{12} C^{T_{13}} P^{T_{14}}$$

donde

$$T_{12} = T_7 / T_9$$

$$T_{13} = -T_{10} \text{ y}$$

$$T_{14} = T_8 - T_{11}$$

Una vez obtenidas estas constantes, y teniendo en cuenta la expresión utilizada para el volumen de distribución, se puede expresar el tiempo en syndesichrons.

$$(P^{T_{14}-\gamma}) (C^{T_{13}}) t$$

Una vez obtenidos los valores de los diferentes tiempos farmacocinéticos, se debía proceder al ajuste de las concentraciones frente a dichos tiempos, según el modelo más adecuado.

Se realizó un tratamiento de los datos por un sistema compartimental clásico que permitió ver que la propafenona se comporta como un fármaco bicompartimental

sea cual sea el tiempo farmacocinético utilizado, este dato se conocía por la bibliografía existente (Hollmann y cols. 1983; Connolly y cols. 1984; Arboix y cols. 1985).

Para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos mediante un ajuste a un modelo bicompartimental se utilizaron dos programas estadísticos:

- JANA (Statistical Consultants, Inc.)
- PCNONLIN (1986, Statistical Consultants, Inc)

Normalmente, cuando se utiliza un programa de regresión no lineal por un método de mínimos cuadrados, se necesita en primer lugar tener una estima inicial de los parámetros que buscamos. El éxito del ajuste final depende de lo buenas que sean las estimas iniciales.

El programa JANA, calcula estos valores iniciales por un método de regresión lineal y además indica si los datos observados se ajustan a una ecuación monoexponencial, biexponencial o multiexponencial.

El PCNONLIN, por otro lado, es un programa iterativo de regresión no lineal, que incluye diferentes modelos farmacocinéticos.

Una vez obtenido el ajuste más adecuado para cada unidad de tiempo farmacocinético, se procedió a su

representación gráfica mediante el ya citado programa de gráficos.

Para la utilización de los mencionados programas se contaba con un microordenador IBM, PC-XT.

2.3.2.4. Medida de la bondad de los ajustes alométricos para los diferentes tiempos farmacocinéticos

2.3.2.4.1. Test de MAICE

En el 1973, Akaike propuso un criterio (AIC) para determinar estadísticamente el modelo que mejor se ajustaba a un grupo de datos experimentales. Más tarde, Akaike (1976) y Tanabe (1975, 1976) definieron este AIC o criterio de información mediante una ecuación en la que se asumía que la randomización de los errores correspondía a una distribución de Gauss.

$$AIC = N \ln R_{\bullet} + 2p$$

donde N es el número de datos experimentales, p el número de parámetros del modelo estimado y R_{\bullet} la suma de los cuadrados de los residuales:

$$R_{\bullet} = \sum_{i=1}^N W_i (\hat{C}_i - C_i)^2$$

donde C_i es la concentración observada, \hat{C}_i es la concen-

tración estimada obtenida a partir de la ecuación del modelo elegido por medio del método de los mínimos cuadrados, por último W_i es un factor de peso para la observación i .

La ecuación con el mínimo AIC es considerada la mejor representación del ajuste de concentraciones respecto al tiempo.

Este método estadístico es conocido como estimación del mínimo AIC (MAICE).

En el presente estudio se ha utilizado este test para valorar los ajustes realizados con los datos experimentales a los diferentes tiempos farmacocinéticos.

En primer lugar, se han obtenido para cada caso, las ecuaciones biexponenciales correspondientes a las concentraciones plasmáticas frente a tiempos farmacocinéticos, mediante un método de regresión no lineal (PCNONLIN).

Se debe tener en cuenta que para el cálculo del AIC los valores del eje de ordenadas, es decir de las concentraciones plasmáticas en este caso, deben ser iguales para todos los modelos, ya que de este modo valoraremos solamente la influencia de los distintos tiempos farmacocinéticos.

Para ello deberemos realizar las transformaciones adecuadas, de modo que en los cuatro casos obtengamos valores idénticos.

Teniendo en cuenta que no se pesaron en ningún caso los resultados obtenidos para las concentraciones

plasmáticas, $W_i = 1$. Por otro lado al tratarse de un modelo biexponencial, $p = 2$. Y por último $N = 75$.

Una vez calculado R_e , podemos conocer los valores de AIC para cada modelo y determinar cual es el que mejor se ajusta a los valores experimentales, que será aquel que tenga un valor de AIC menor.

III. RESULTADOS

III. RESULTADOS

3.1. Estudio de los niveles plasmáticos obtenidos en las ocho especies estudiadas

Tras la administración de una dosis única de propafenona (2 mg/Kg) por vía i.v., a todos los animales objeto del presente estudio, se procedió a la determinación de las concentraciones plasmáticas alcanzadas a cada tiempo posterior a la administración del fármaco, tal y como se especificó en el apartado anterior.

En las tablas desde la 3.1. a la 3.8. se encuentran representados los niveles plasmáticos de propafenona hallados a cada tiempo y para cada especie, en todas las tablas aparecen los valores individuales para cada animal dentro de una misma especie.

En el caso del ratón a cada tiempo se sacrificaron 6 animales con los que se obtuvo una única muestra conjunta, este es el motivo de que aparezca para cada tiempo un solo valor de concentración plasmática.

Para las ratas se sacrificaron 4 animales a cada tiempo y por tanto se obtuvieron cuatro valores distintos.

En todas las tablas (menos en la del ratón) se calculó la media de las concentraciones plasmáticas y su desviación estandar, se puede observar que en algunos casos este valor es más elevado de lo que cabría esperar, presentándose así una gran variabilidad dentro de los

animales de una misma especie.

En la tabla 3.9. se pueden observar las concentraciones plasmáticas medias (ng/ml) para cada uno de los tiempos (min) en cada una de las especies estudiadas.

Los niveles plasmáticos de la propafenona aparecen representados graficamente en las figuras 3.1., 3.2., 3.3., 3.4., 3.5., 3.6., 3.7. y 3.8. Menos en el caso del ratón, aparecen en cada figura las medias y sus respectivas desviaciones estandar.

En la figura 3.9., se pueden observar conjuntamente las curvas de propafenona obtenidas para todos los animales, en este caso no se han representado las desviaciones estandar para no dificultar la visión de la gráfica.

Las curvas obtenidas en cada caso permiten visualizar una rápida desaparición del fármaco de la sangre, posiblemente debida a su distribución al resto de los tejidos. Se observa pues que las concentraciones de propafenona disminuyen en el plasma de forma marcada en la primera media hora y posteriormente se observa una fase más lenta de eliminación con una pendiente menor.

Los niveles plasmáticos hallados son muy bajos e inferiores al μg en casi todos los tiempos.

TABLA 3.1. Concentraciones plasmáticas de propafenona (ng/ml) en ratón tras una administración i.v. de una dosis única de 2 mg/kg

Tiempos (min)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)
	media (6 ratones/punto)
2.5	584
5	548
10	361
20	195
30	143
60	52

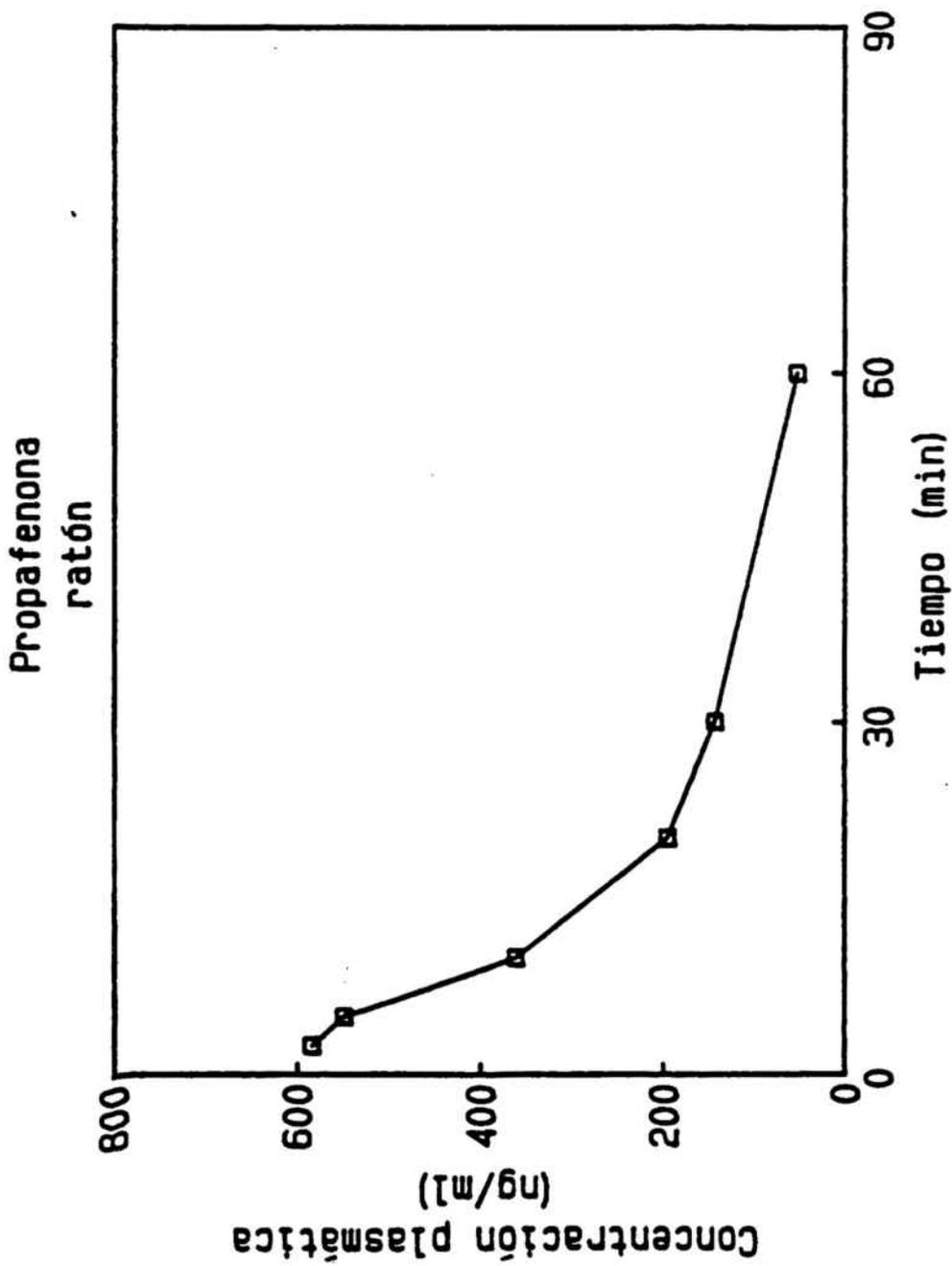


Figura 3.1. Niveles plasmáticos de la propafenona en ratón

TABLA 3.2. Concentración plasmática de la propafenona (ng/ml) en rata tras una administración i.v. de una dosis única de 2 mg/kg.

Tiempos (min)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)				Media \pm SD
2.5	519	402	432	451	451.0 \pm 42.9
5	404	305	428	379	379.0 \pm 46.1
10	380	316	316	337	337.3 \pm 26.1
15	299	308	300	376	320.8 \pm 32.1
20	350	334	274	272	307.5 \pm 34.9
30	340	253	305	248	286.5 \pm 38.1
45	194	187	223	205	202.3 \pm 13.6
60	170	210	185	150	178.8 \pm 21.9
90	141	153	121	116	132.7 \pm 14.9
150	51	61	53	55	52.0 \pm 3.7
210	34	36	27	32	32.3 \pm 3.3

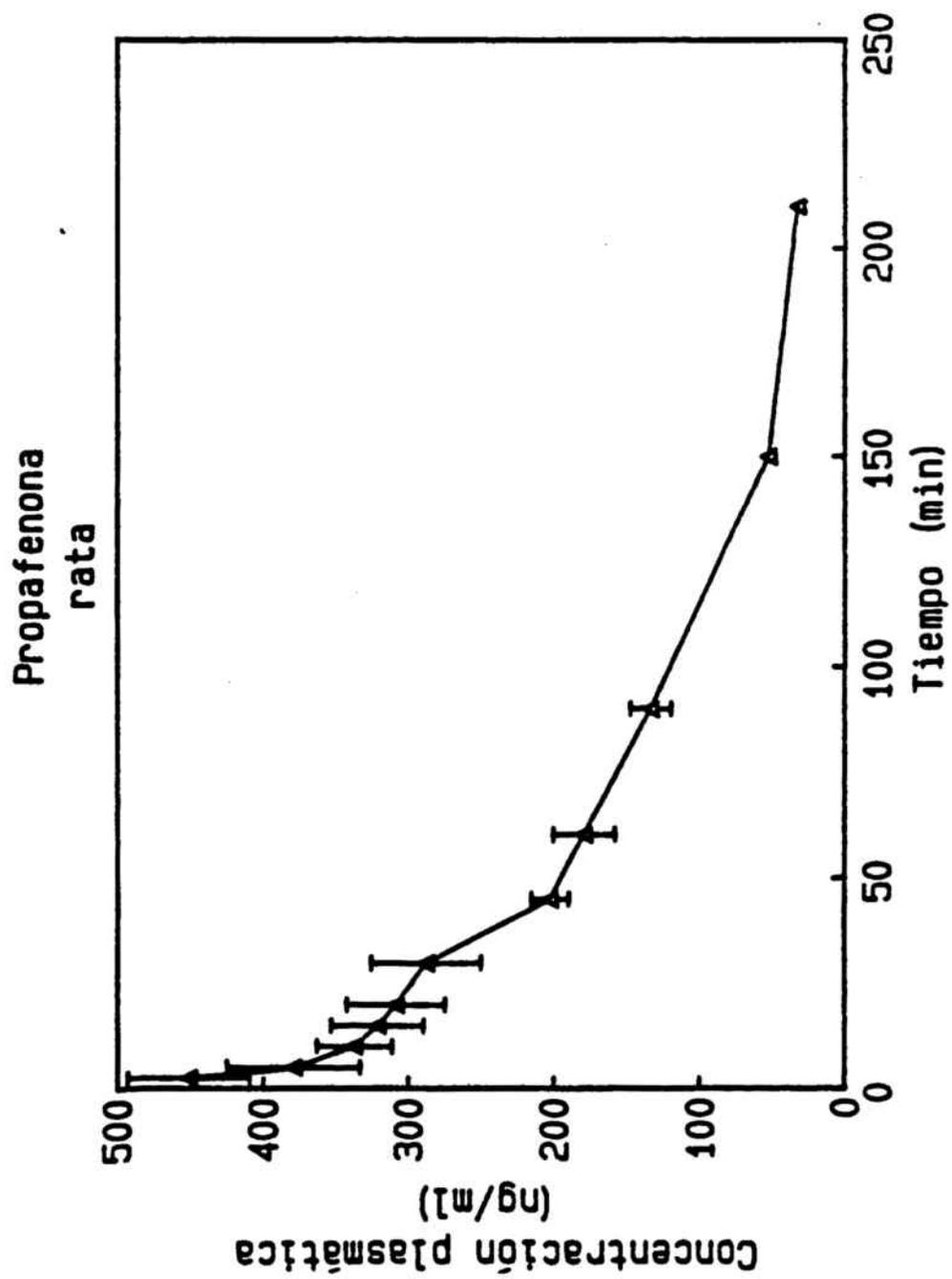


Figura 3.2. Niveles plasmáticos de la propafenona en rata

TABLA 3.3. Concentración plasmática de la propafenona (ng/ml) en conejo tras una administración única i.v. de 2 mg/Kg.

Tiempos (min)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)						Media \pm SD
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6	
5	816	748	824	849	532	995	789.4 \pm 151.7
7.5	--	680	600	660	--	567	626.7 \pm 45.5
10	514	--	400	540	405	386	448.9 \pm 64.6
15	300	294	340	369	309	356	328.0 \pm 28.6
20	240	246	220	274	320	254	259.0 \pm 31.6
30	152	157	--	223	165	205	180.3 \pm 28.2
45	--	135	--	209	145	143	142.9 \pm 38.6
60	88	80	92		100	128	90.2 \pm 24.4
90	61	62	78		--	--	69.7 \pm 8.1
120		59	39		76	96	67.3 \pm 21.1

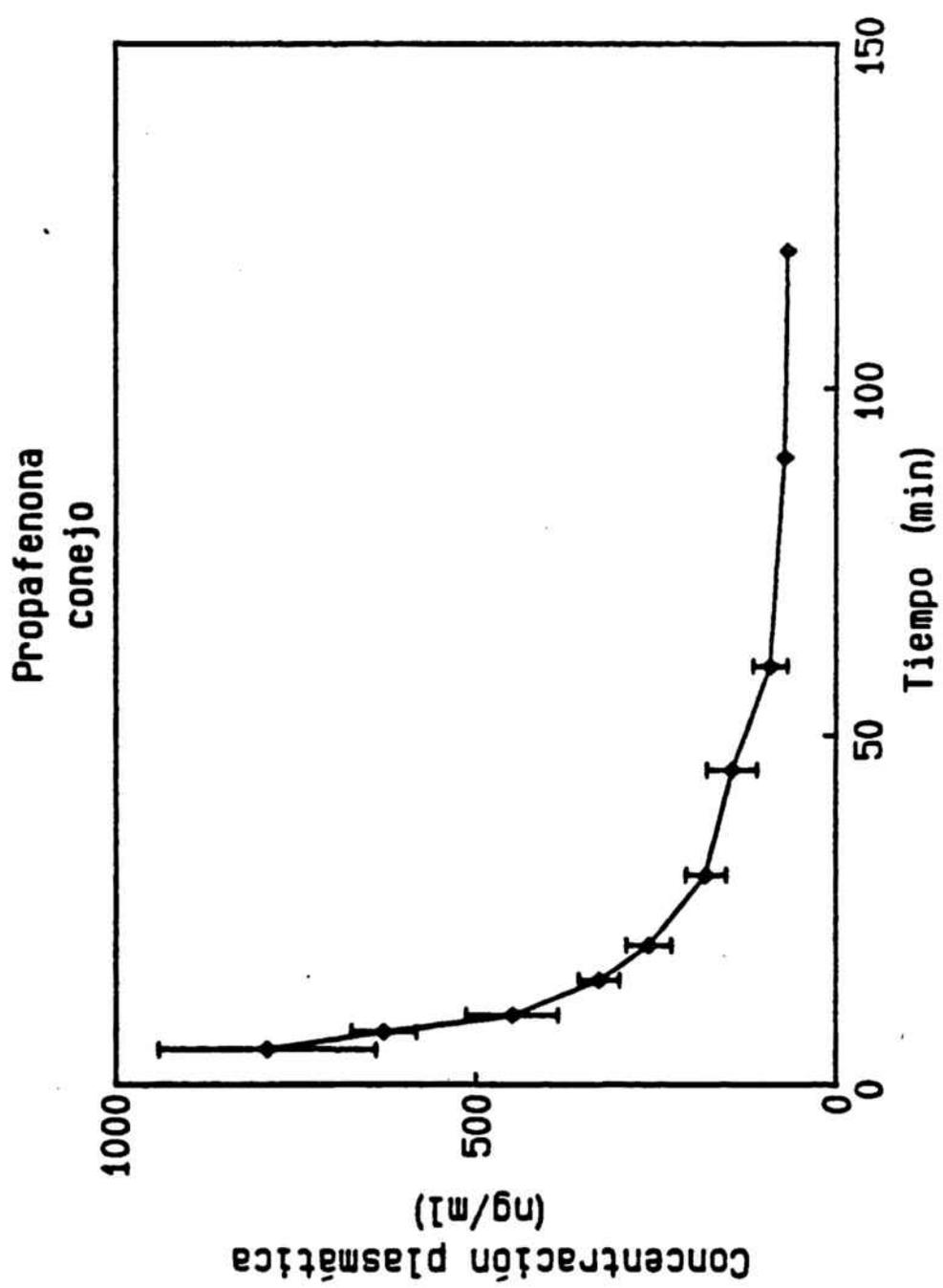


Figura 3.3. Niveles plasmáticos de la propafenona en conejo

TABLA 3.4. Concentración plasmática de la propafenona (ng/ml) en perro tras una administración i.v. única de 2 mg/Kg.

Tiempos (min)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)						Media \pm SD
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6	
5	947	--	747	660	525	803	736.3 \pm 140.8
10	894	947	780	613	448	672	725.7 \pm 169.8
20	803	777	660	384	391	556	594.9 \pm 167.4
30	674	712	490	362	342	438	503.1 \pm 143.0
45	606	477	427	303	336	389	422.8 \pm 99.9
60	477	388	407	296	298	284	358.2 \pm 71.4
90	428	226	367	220	266	204	285.1 \pm 83.3
120	265	177	260	165	228	148	207.1 \pm 46.2
150	212	171	220	146	146	123	169.6 \pm 35.6
180	171	124	187	73	95	86	122.7 \pm 43.0
210	--	78	133	63	57	--	82.6 \pm 30.2

Propafenona
perro

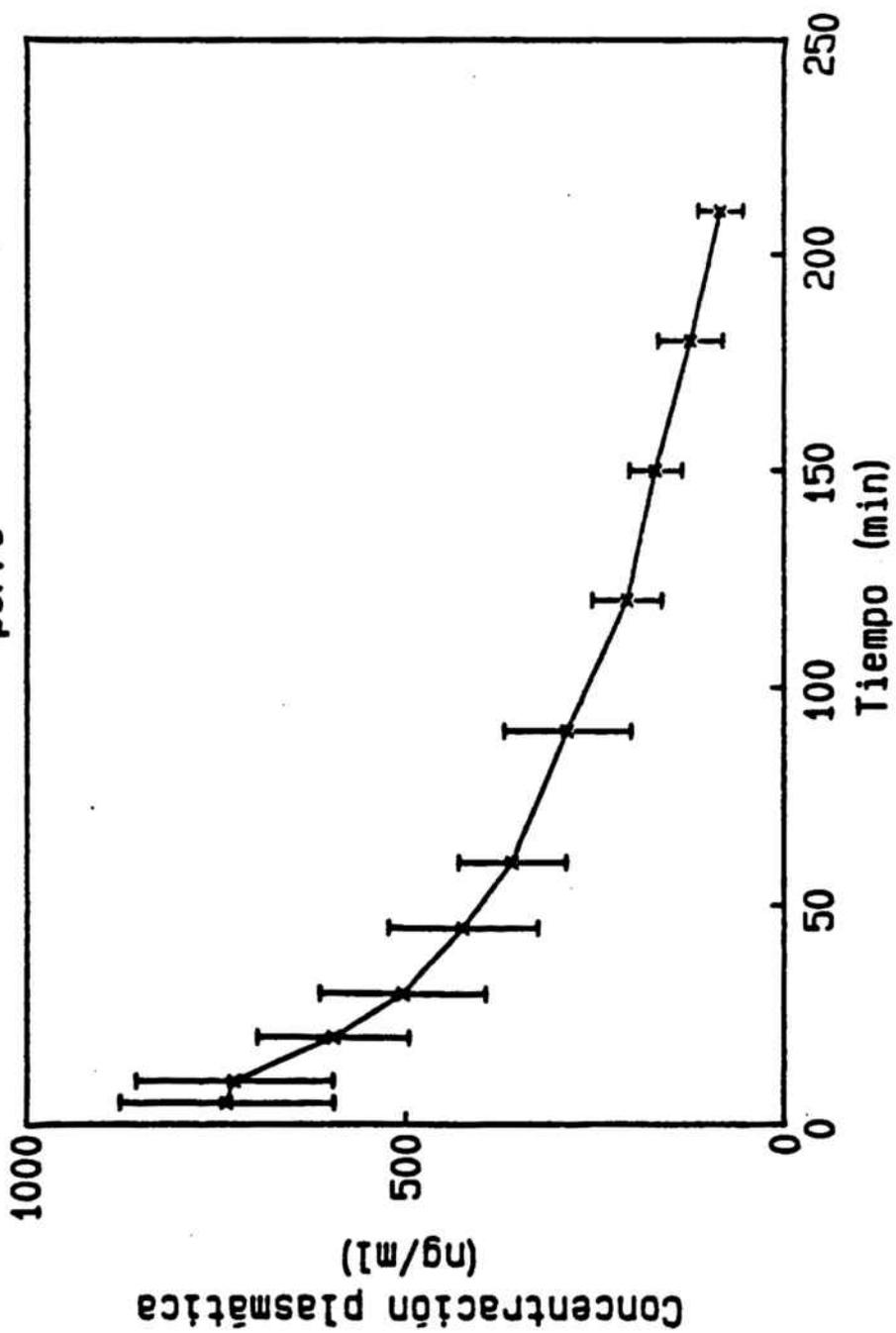


Figura 3.4. Niveles plasmáticos de la propafenona en perro

TABLA 3.5. Concentración plasmática de la propafenona (ng/ml) en cordero tras una administración i.v. única de 2 mg/Kg.

Tiempos (min)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)					Media \pm SD
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	
5	296	304	425	303	174	300.0 \pm 79.6
10	216	257	293	136	140	208.3 \pm 62.3
20	166	222	--	94	113	148.7 \pm 49.9
30	144	206	234	104	87	155.2 \pm 56.9
45	116	147	210	75	66	122.6 \pm 52.6
60	94	108	179	74	58	102.6 \pm 42.0
90		97	112	44	34	71.5 \pm 33.3
120		82	--	33	46	53.4 \pm 20.9
150		73	51	30	35	47.3 \pm 16.7
180		70	47	21	29	41.6 \pm 18.8
210		60	38			49.0 \pm 11.0

Propafenona
cordero

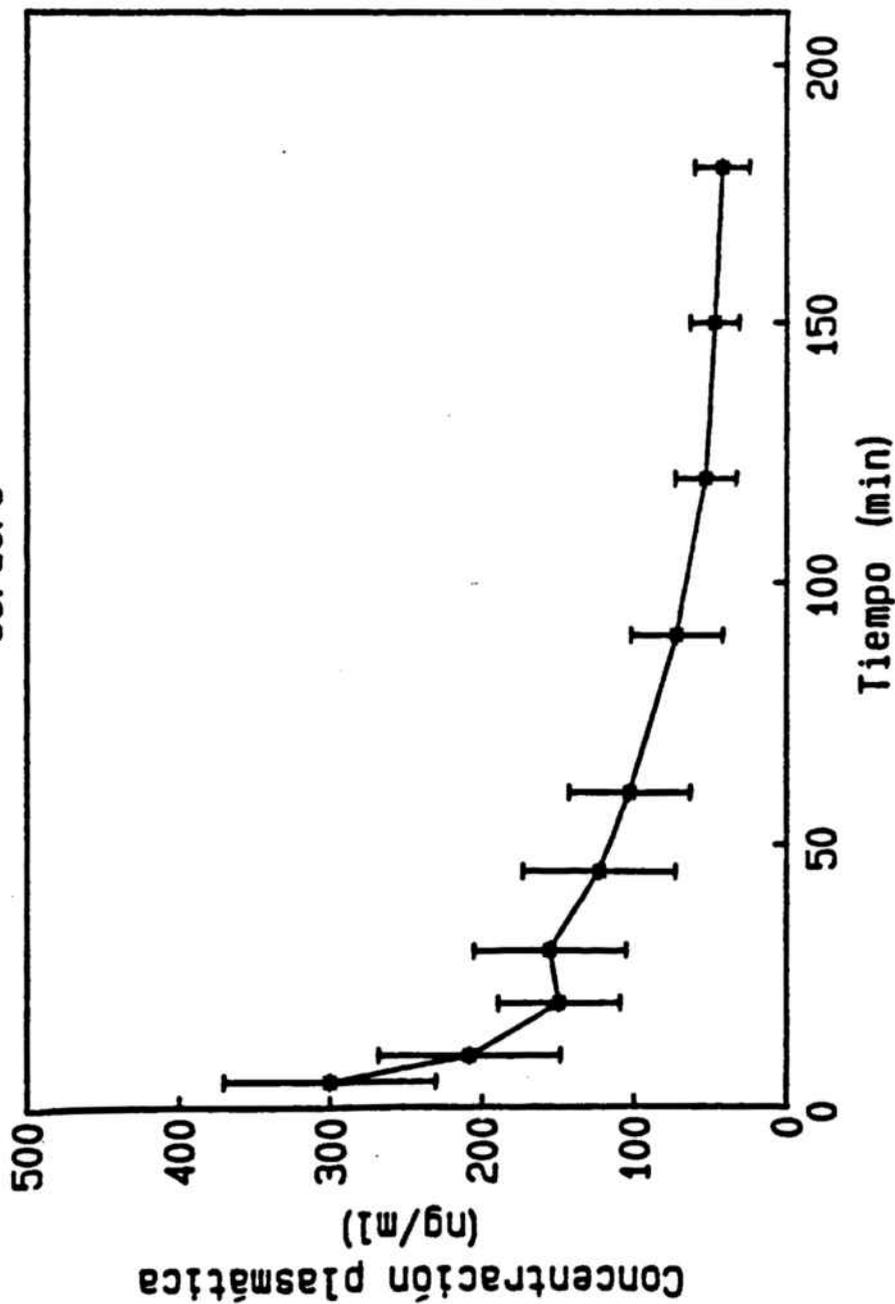


Figura 3.5. Niveles plasmáticos de la propafenona en cordero

TABLA 3.6. Concentración plasmática de la propafenona (ng/ml) en hombre tras una administración única por vía i.v. de 2 mg/kg.

Tiempo (min)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)						Media \pm SD
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6	
5	4300	5250	--	4730	2979	3466	4145.0 \pm 825.5
10	1200	1889	3300	1475	1214	1807	1814.2 \pm 714.8
20	580	906	976	643	680	843	771.3 \pm 145.2
30	490	565	744	460	615	701	595.8 \pm 103.3
60	308	396	590	312	447	458	418.5 \pm 96.5
90	203	283	461	229	334	333	307.2 \pm 84.3
150	96	140	317	135	210	165	177.2 \pm 71.3
210	46	70	199	71	124	76	97.6 \pm 51.0

Propafenona
hombre

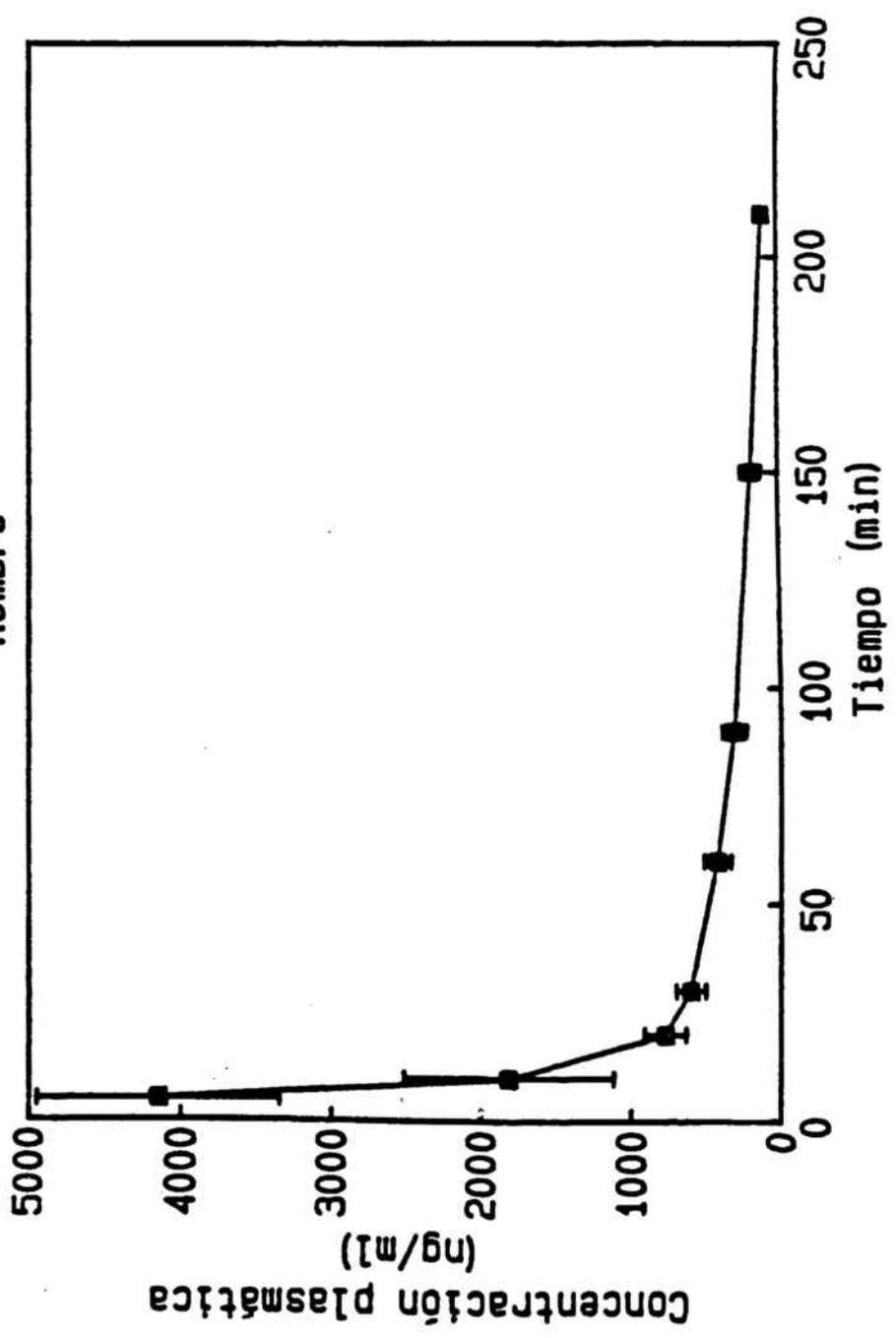


Figura 3.6. Niveles plasmáticos de la propafenona en hombre

TABLA 3.7. Concentración plasmática de la propafenona (ng/ml) en ternero tras una administración única por vía i.v. de 2 mg/kg

Tiempo (min)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)					Media \pm SD
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	
5	477	686	712	710	697	656.6 \pm 90.3
10	355	340	549	575	523	468.4 \pm 100.1
20	202	272	307	491	430	340.3 \pm 105.5
30	193	201	227	316	271	241.5 \pm 46.3
45	92	194	156	229	219	177.8 \pm 49.9
60	29	149	114	126	153	114.2 \pm 45.1
90	--	73	72	73	66	70.8 \pm 3.1
120	17	55	67	23		40.6 \pm 20.9

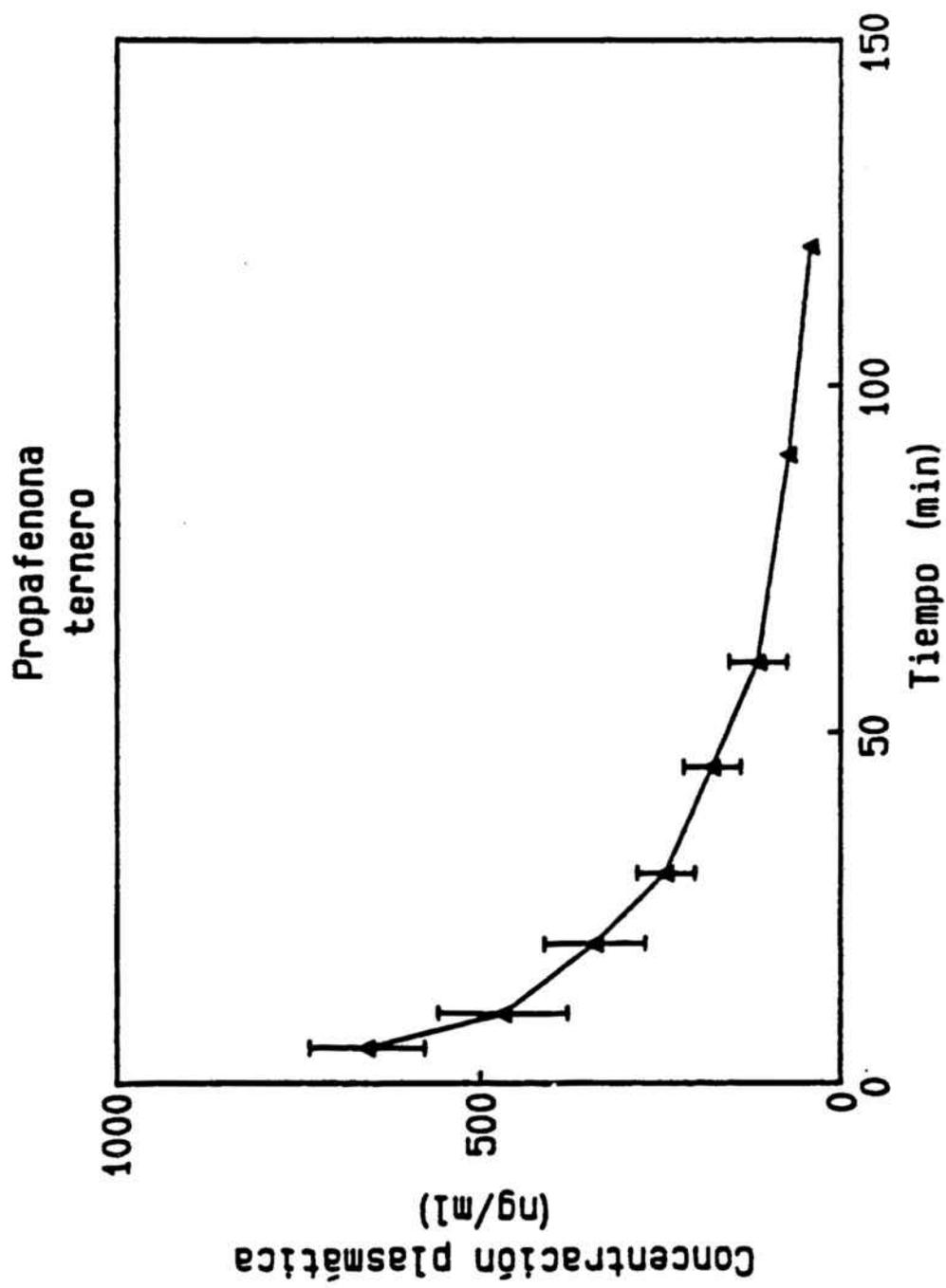


Figura 3.7. Niveles plasmáticos de la propafenona en ternero

TABLA 3.8. Concentración plasmática de la propafenona (ng/ml) en caballo tras una administración única por vía i.v. de 2 mg/kg.

Tiempos (min)	Concentraciones plasmáticas (ng/ml)							Media \pm SD
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6	nº 7	
5	858	1452	--	1128	798	987	1070	1048.8 \pm 213.0
10	754	1103	1272	929	639	588	947	890.4 \pm 229.0
20	672	953	1178	859	519	492	857	789.9 \pm 227.8
30	--	732	1074	739	456	454	720	696.8 \pm 193.9
45	446	738	--	658	296	385	543	510.7 \pm 153.0
60	419	588	649	559	260	350	451	467.9 \pm 128.3
90	384	507	601	424	251	238	318	388.8 \pm 123.7
120	328	329	481	409	195	193	254	312.7 \pm 99.8
150	299	315	390	333	164	178	161	262.7 \pm 86.4
180	205	332	370	215	134	182	115	221.8 \pm 88.6
210	185	207	328	225	149	109	80	183.3 \pm 76.2
240	140	--	275	179	131	118	69	152.1 \pm 63.6

Propafenona caballo

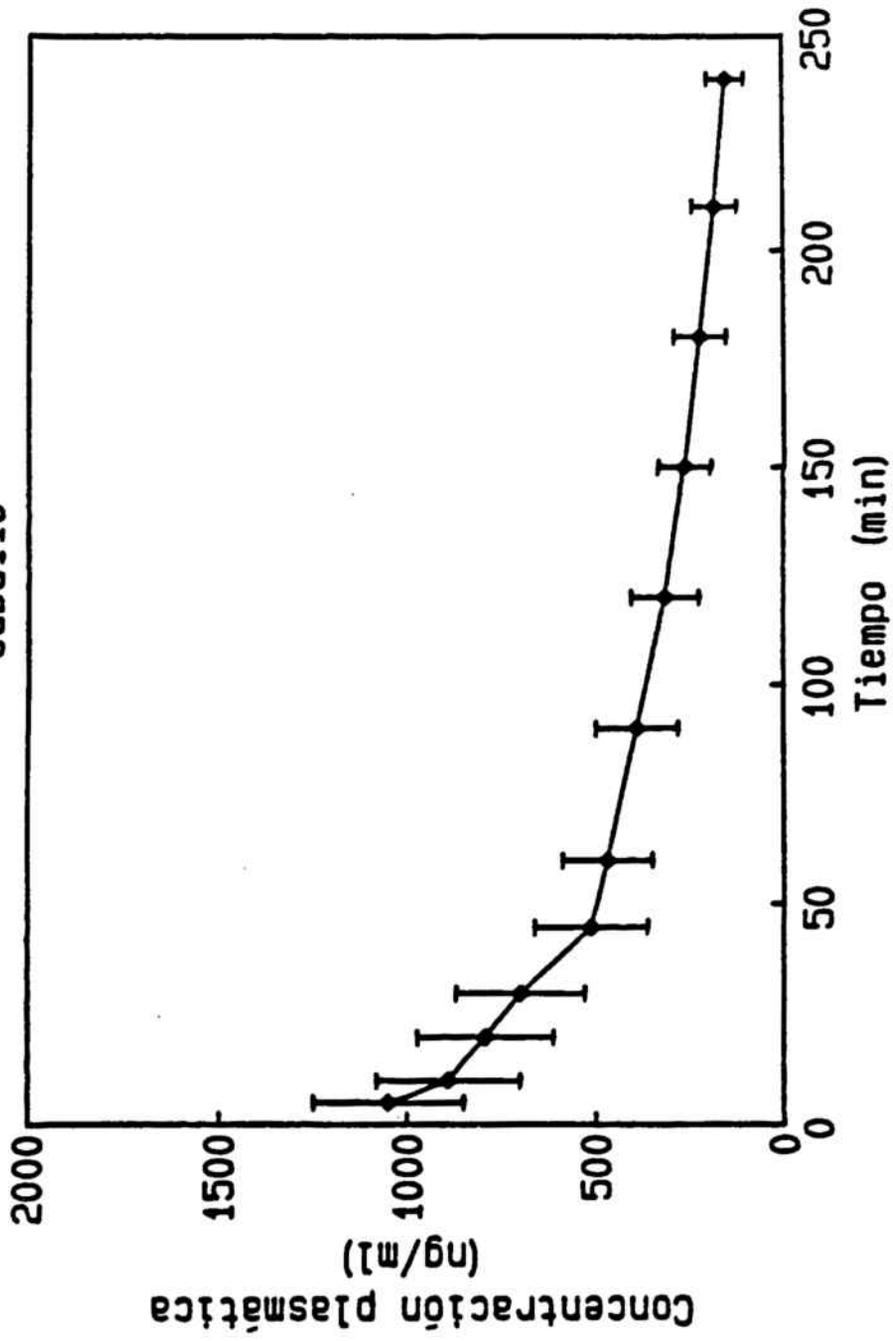


Figura 3.8. Niveles plasmáticos de la propafenona en caballo

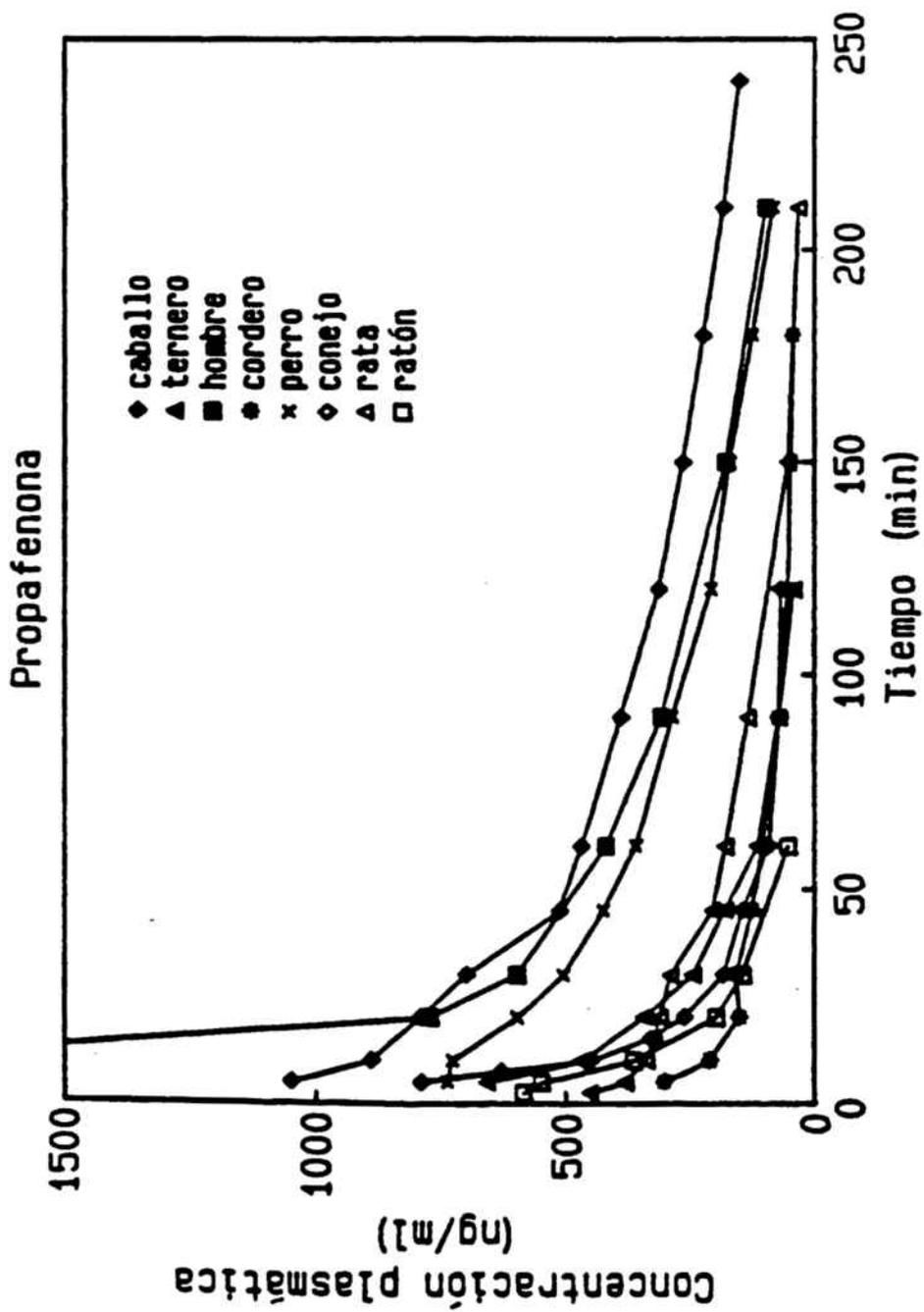


Figura 3.9. Niveles plasmáticos de la propafenona en las ocho especies animales utilizadas

3.2. Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras su ajuste por momentos estadísticos

Como ya se indicó en el apartado de métodos, el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se realizó mediante un ajuste por momentos estadísticos. De esta forma se solventa la variabilidad inter e intraespecie existente al intentar ajustar las curvas de niveles plasmáticos a modelos de uno o varios compartimentos.

En las tablas 3.10., 3.11., 3.12., 3.13., 3.14., 3.15., 3.16. y 3.17., se pueden observar los parámetros farmacocinéticos de la propafenona correspondientes a cada una de las ocho especies estudiadas: el AUC (area bajo la curva), MRT (tiempo medio de residencia), $t_{1/2}$ (semivida biológica), β (pendiente de la fase de eliminación), $V\beta$ (volumen de distribución en fase β), V_{ss} (volumen de distribución en estado estacionario) y Cl (aclaramiento plasmático total).

En la tabla 3.18. se encuentran los valores medios de los parámetros obtenidos con todos los animales de una misma especie y que se encuentran en las tablas precedentes.

Se puede observar que el $t_{1/2}$ varía entre 30 y 90 min para todos los animales objeto de este estudio, siendo el más corto el del ratón (30 min) y el más largo el del caballo (102 min). Asimismo, se puede observar la similitud de las β en todos los animales estudiados.

El $V\beta$ es muy elevado en todos los animales,

concordando con los bajos niveles plasmáticos observados en las tablas 3.1. a la 3.9., y como era de esperar, aumenta proporcionalmente con el peso del animal, ya que se trata del Vd total.

El Cl es también muy elevado en todos los casos estudiados y aumenta proporcionalmente al aumento de peso corporal. Es necesario señalar que en el ternero presenta un valor anormalmente elevado si se compara con el resto de animales estudiados, esto concuerda con el valor del AUC que también es mucho menor de lo esperado si se tiene en cuenta su peso y su situación en la escala animal, y lo mismo sucede con el $t_{1/2}$ y el MRT.

Todo ello indica que el ternero elimina la propafenona de forma mucho más rápida que el resto de las especies.

TABLA 3.10. Parámetros farmacocinéticos de la propafenona en ratón, calculados por momentos estadísticos.

Parámetros	Ratón
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$)	17559
MRT (min)	40.5
Beta	0.022
$T_{1/2}$ (min)	31.5
VB (l)	0.15
Vss (l)	0.13
Cl (ml/min)	3.26
Peso (kg)	0.029

TABLA 3.11. Parámetros farmacocinéticos de la propafenona en rata, calculados por momentos estadísticos.

Parámetros	Rata
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$)	32372
MRT (min)	80.6
Beta	0.012
$T_{1/2}$ (min)	57.3
VB (l)	1.28
Vss (l)	1.25
Cl (ml/min)	15.5
Peso (kg)	0.25

TABLA 3.12. Parámetros farmacocinéticos de la propafenona en conejo calculados por momentos estadísticos.

Parámetros	Conejo					
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$)	21551	25442	23580	25735	25914	32882
MRT (min)	39.5	66.7	48.5	45.3	72.3	75.2
$T_{1/2}$ (min)	33.7	60.1	47.9	33.9	51.9	56.1
Beta	0.021	0.011	0.015	0.021	0.013	0.012
VB (l)	10.6	16.7	12.7	8.5	14.4	13.5
Vss (l)	8.4	12.8	8.9	7.9	13.9	12.6
CL (ml/min)	213.5	192.6	183.6	174.8	192.9	167.3
Peso (kg)	2.3	2.5	2.2	2.3	2.5	2.7

TABLA 3.13. Parámetros farmacocinéticos de la propafenona en perro calculados por momentos estadísticos

Parámetros	Perro					
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$)	98335	78448	58269	54403	56188	57913
MRT (min)	106.1	87.0	107.6	96.5	101.5	87.4
Beta	0.009	0.010	0.007	0.010	0.008	0.010
$T_{1/2}$ (min)	75.3	65.8	83.9	69.1	74.3	64.5
VB (l)	30.9	33.9	58.1	51.2	49.6	41.8
Vss (l)	30.2	31.1	51.7	49.7	47.0	39.2
Cl (ml/min)	284.7	356.9	480.5	514.7	462.7	448.9
Peso (kg)	14.0	14.0	15.0	14.0	13.0	13.0

TABLA 3.14. Parámetros farmacocinéticos de la propafenona en cordero, calculados por momentos estadísticos.

Parámetros	Cordero				
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$)	21542	33437	31403	14021	19149
MRT (min)	97.9	115.6	89.5	89.3	121.0
$T_{1/2}$ (min)	70.4	106.5	64.1	69.3	91.5
Beta	0.010	0.007	0.011	0.010	0.008
VB (l)	282.9	275.6	147.2	342.1	413.4
Vss (l)	272.7	207.4	142.5	305.7	379.1
Cl (ml/min)	2785.2	1794.4	1592.2	3423.4	3133.4
Peso (kg)	30.0	30.0	25.0	24.0	30.0

TABLA 3.15. Parámetros farmacocinéticos de la propafenona en hombre, calculados por momentos estadísticos.

Parámetros	Hombre					
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$)	83835	114593	163139	165166	109289	109048
MRT (min)	48.2	52.2	102.2	106.8	91.6	61.9
Beta	0.013	0.013	0.008	0.007	0.009	0.012
$T_{1/2}$ (min)	52.3	55.2	89.0	96.1	78.2	56.0
VB (l)	113.9	79.9	122.8	130.9	99.0	86.0
Vss (l)	72.8	52.4	97.7	100.9	80.5	65.8
Cl (ml/min)	1509.9	1003.6	956.2	944.5	878.4	1063.7
Peso (kg)	64.8	57.5	77.7	60.0	48.0	58.0

TABLA 3.16. Parámetros farmacocinéticos de la propafenona en ternero, calculados por momentos estadísticos.

Parámetros	Ternero				
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$)	17506	25091	29630	30162	27132
MRT (min)	41.3	50.5	71.3	71.4	37.6
Beta	0.021	0.018	0.010	0.012	0.026
$T_{1/2}$ (min)	33.8	38.6	69.2	56.1	27.2
VB (l)	885.4	676.1	1030.8	820.5	517.4
Vss (l)	750.2	611.8	736.3	724.4	496.1
CL (ml/min)	18165.2	12115.4	10327.4	10145.1	13194.9
Peso (kg)	159.0	152.0	153.0	159.0	179.0

TABLA 3.17. Parámetros farmacocinéticos de la propafenona en caballo, calculados por momentos estadísticos.

Parámetros	Caballo						
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6	nº 7
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$)	108463	138747	188364	132353	83092	82470	86231
MRT (min)	151.6	133.0	169.1	143.5	172.6	147.5	86.9
$T_{1/2}$ (min)	109.7	97.1	119.4	99.9	118.4	103.3	63.5
Beta	0.006	0.007	0.006	0.007	0.006	0.007	0.010
VB (l)	1174.7	813.0	832.2	914.2	1316.0	1156.2	913.8
Vss (l)	1125.2	771.7	819.8	939.5	1329.4	1144.7	866.7
Cl (ml/min)	7421.9	5801.9	4831.1	6346.7	7702.3	7760.4	9973.2
Peso (kg)	403.0	403.0	455.0	420.0	320.0	320.0	430.0

TABLA 3.18. Medias de los parámetros farmacocinéticos de la propafenona en las ocho especies estudiadas, calculadas por momentos estadísticos.

Parámetros	Especies animales							
	Caballo	Ternero	Hombre	Cordero	Perro	Conejo	Rata	Ratón
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)	117.1	25.9	124.1	23.9	66.8	25.9	32.3	17.5
MRT (min)	143.5	54.4	77.2	102.7	98.7	57.9	80.6	40.5
Beta	0.007	0.018	0.010	0.009	0.009	0.015	0.012	0.022
$T_{1/2}$ (min)	101.6	45.0	71.1	80.4	72.2	47.3	57.3	31.5
VB (l)	1017.2	786.0	105.4	292.2	44.3	12.7	1.3	0.15
Vss (l)	999.6	663.8	78.4	261.5	41.5	10.8	1.3	0.13
Cl (ml/min)	7119.6	12789.6	1059.4	2545.7	424.7	187.5	15.5	3.3
Peso (kg)	393.0	160.4	61.0	28.3	13.8	2.4	0.25	0.029

3.3. Unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas

Para el desarrollo del análisis alométrico de la propafenona, se hace necesario conocer la fracción de fármaco libre existente en el plasma, pues es esta fracción únicamente la que tendrá acceso a los distintos tejidos, por lo cual es un dato imprescindible para el cálculo del Cl_{int} (aclaramiento intrínseco).

Los datos existentes en la literatura sobre este tema eran insuficientes pero sugerían la posible existencia de una fuerte unión de la propafenona a las proteínas, en concreto a la α_1 -glicoproteína.

Teniendo en cuenta que los datos disponibles sobre la composición proteica del plasma apuntan a una gran variabilidad entre especies y también dentro de una misma especie y raza, se creyó oportuno realizar el proteinograma de las especies participantes en este estudio con objeto de poder analizar posteriormente la relación entre composición proteínica y el grado de unión de la propafenona a dichas proteínas.

3.3.1. Proteinograma

En la tabla 3.19. se pueden observar los resultados obtenidos tras el análisis cualitativo y cuantitativo de las proteínas encontradas en el plasma de las distintas especies.

Para cada especie se utilizaron tres animales distintos, en el caso del ratón y la rata se obtuvo una muestra única con el plasma de los tres animales.

Además de los valores individuales, para cada animal se encuentran representados los valores medios (\pm desviación estandar) para cada especie. Como indican estos valores, la albúmina supone para todas las especies el 50% de las proteínas totales, siendo el ternero el que presenta los valores inferiores (36,5%).

Es necesario destacar la gran variabilidad tanto cuantitativa como cualitativa existente en las proteínas plasmáticas de estas especies, hasta el punto de que en algunas de ellas como el ternero, el conejo y el ratón se encontró una única fracción α a diferencia del resto de las especies en las que se pudo distinguir entre α_1 y α_2 . Para la mayoría de los animales la fracción α representaba un 10% de las proteínas totales excepto en el ratón que alcanzaba el 21% aproximadamente.

También destaca la fracción τ en el perro, rata y ratón cuyo valor es muy inferior al que se encuentra en el resto de las especies.

3.3.2. Fracción ligada y fracción libre de la propafenona en el plasma

Tras la obtención del proteinograma y partiendo de la propafenona marcada con ^{14}C se obtuvo el porcentaje de unión de esta a las proteínas del plasma.

Para este estudio y como se ha indicado en el apartado de material y métodos, se utilizaron dos concentraciones distintas de fármaco, 250 y 2000 ng/ml.

El motivo de utilizar estas concentraciones fué ver si al aumentar la concentración se conseguía saturar los lugares de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas.

En la tabla 3.20., se encuentran expresados los valores de unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas para las dos concentraciones y en las ocho especies estudiadas.

Un dato a destacar es el elevado porcentaje de unión encontrado en todos los casos (94-99 %). Como se puede observar existen diferencias entre las dos concentraciones de propafenona utilizadas para el ratón, cordero, hombre y caballo, y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Los valores de las desviaciones estandar y una recuperación $> 95\%$ aseguran la bondad de los resultados obtenidos.

En la figura 3.10. se han representado los valores de las fracciones libres de propafenona encontradas en el plasma, en forma de diagrama de barras, para cada especie se ha obtenido una primera barra que indica la fracción obtenida tras la concentración de 250 ng/ml y una segunda barra para la concentración de 2000 ng/ml.

El fármaco libre no alcanza en ningún caso valores superiores al 6%, siendo el conejo el que presenta los valores superiores de fármaco libre.

TABLA 3.19. Análisis cualitativo y cuantitativo de las proteínas plasmáticas en las ocho especies objeto de nuestro estudio.

Animal	Proteínas totales (g/dl)	Albúmina (%)	alfa 1 (%)	alfa 2 (%)	beta (%)	gamma (%)
Caballo 1	7.8	40.0	2.0	8.1	13.0	28.8
" 2	6.5	41.0	2.4	9.7	18.0	28.8
" 3	6.0	50.4	2.7	6.9	15.6	24.4
$\bar{x} \pm SD$	6.7±0.7	46.5±3.9	2.4±0.3	8.2±1.1	15.5±2.4	27.3±2.1
Ternera 1	6.8	32.0		11.5	32.6	23.8
" 2	5.8	40.6		12.9	29.5	16.9
" 3	6.5	36.8		13.2	36.7	13.2
$\bar{x} \pm SD$	6.4±0.4	36.5±3.5		12.5±0.7	32.9±2.9	17.9±4.3
Hombre 1	7.7	65.1	2.1	7.7	9.6	14.8
" 2	7.2	64.6	0.9	5.6	10.0	17.8
" 3	8.4	58.8	1.2	6.2	11.0	22.1
$\bar{x} \pm SD$	7.8±0.4	62.8±2.8	1.4±0.5	6.5±0.9	10.2±0.6	18.2±2.9
Oveja 1	7.6	45.8	4.3	8.6	26.3	14.9
" 2	6.9	49.2	4.6	8.9	20.6	16.6
" 3	6.7	45.9	4.0	10.5	22.1	17.5
$\bar{x} \pm SD$	7.1±0.4	47.0±1.6	4.3±0.2	9.3±0.8	23.0±2.4	16.3±1.1
Perro 1	5.6	57.6	3.7	9.4	22.7	6.6
" 2	5.8	61.2	3.0	9.8	19.9	6.0
" 3	5.9	64.1	1.5	8.2	22.1	4.0
$\bar{x} \pm SD$	5.8±0.1	60.9±2.6	2.7±0.9	9.0±0.8	21.6±1.2	5.5±1.1
Conejo 1	6.7	60.2		8.6	15.9	15.1
" 2	7.4	58.0		9.6	14.5	17.8
" 3	7.1	55.1		7.9	16.0	20.9
$\bar{x} \pm SD$	7.0±2.8	57.7±2.1		8.7±0.7	15.5±0.7	17.9±2.3
Rata 1	6.5	68.0	7.3	4.7	12.3	7.2
Ratón 1	6.0	58.9		20.7	12.2	6.8

TABLA 3.20. Unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas "in vitro"

Concentración									
Propafenona. HCl (ng/ml)	Propafenona. HCl ligada (%)								
	Ratón	Rata	Conejo	Ferrocordero	Hombre	Ternero	Caballo		
250	98.53	99.08	94.34	99.03	97.74	98.27	98.60	99.20	
S.D.	±0.04	±0.01	±0.13	±0.03	±0.15	±0.18	±0.17	±0.02	
2000	94.45	99.36	94.10	99.00	96.70	96.95	98.64	97.40	
S.D.	±0.09	±0.04	±0.23	±0.08	±0.25	±0.10	±0.38	±0.06	

PROPAFENONA
unión a proteínas plasmáticas

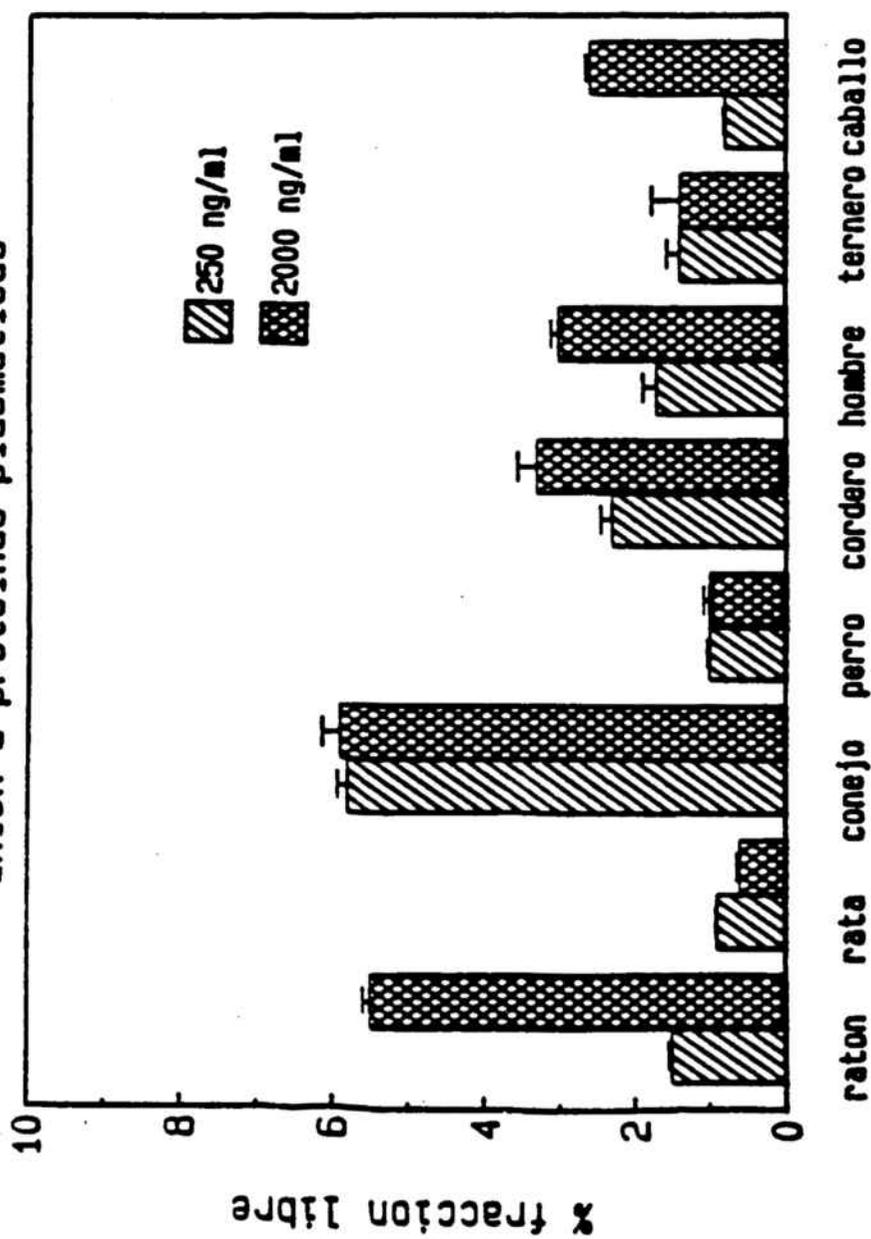


Figura 3.10. Fracción libre de propafenona hallada en el plasma de las diferentes especies estudiadas, y a dos concentraciones distintas

3.4. Cálculo del Cl^{u}_{int}

Como ya se ha descrito en apartados anteriores, para el cálculo del Cl^{u}_{int} es necesario conocer toda una serie de parámetros fisiológicos característicos para cada especie.

Autores como Adolph (1949) y Boxenbaum (1980) a lo largo de sus trabajos han descrito ecuaciones alométricas para obtener estos parámetros a partir de los pesos corporales medios de cada especie.

En la tabla 3.21. se encuentran los valores obtenidos a partir de dichas ecuaciones para el flujo hepático (Q_h), y el peso del hígado (H). El volumen sanguíneo total (V_{sang}), se ha considerado para cada especie como 0.07 l/kg de peso corporal (Altman y Dittmer, 1972). También en esta tabla se han incluido los parámetros cinéticos correspondientes al aclaramiento hepático e intrínseco (Cl_h , Cl^{u}_{int}), la fracción de fármaco libre en el plasma (f^u) y el coeficiente de extracción del fármaco (E).

Podemos observar que en el ternero y en el cordero los valores obtenidos para el Cl^{u}_{int} son superiores a los que cabría esperar. Estos valores indican una capacidad metabólica superior, sobretodo en el caso del ternero. Para el hombre, por el contrario, los valores obtenidos son inferiores a los esperados por su peso corporal.

TABLA 3.21. Parámetros fisiológicos utilizados en el cálculo del aclaramiento intrínseco de la propafenona en las especies estudiadas.

Parámetros	Especies animales							
	Caballo	Ternero	Hombre	Cordero	Perro	Conejo	Rata	Ratón
Qh (ml/min)	11558.4	5187.6	2185.7	1100.0	578.8	121.2	16.0	2.3
Vsang (ml)	27510	11221	4270	1981	966	168	17	2
H (kg)	5.89	2.73	1.21	0.63	0.34	0.08	0.01	0.002
f^u	0.017	0.014	0.024	0.028	0.010	0.058	0.008	0.035
Cl _h (ml/min)	4405.8	3689.2	740.7	768.1	245.0	73.6	7.9	1.4
Cl _{int} (l/min)	418.8	913.5	44.1	90.9	42.5	3.2	1.9	0.1
E	0.4	0.7	0.3	0.7	0.4	0.6	0.5	0.6

3.5. Cálculo del coeficiente de esperanza máxima de vida (MLP)

La longevidad de una especie puede estar relacionada con un gran número de factores internos y externos, para su cálculo se ha tenido en cuenta la ecuación de Sacher (1959), que relacionaba el peso corporal y el cerebral para cada animal.

En la tabla 3.22., aparecen representados los valores de los pesos antes citados expresados en gramos, a partir de ellos se ha obtenido el coeficiente de esperanza máxima de vida (MLP) en años.

Para la obtención de los valores de la masa cerebral media para cada especie se han utilizado valores extraídos de la bibliografía (Kestner, 1936; Spector, 1956; Brody, 1964; Altman y Dittmer, 1972; Sacher, 1975) y también valores obtenidos a partir de la ecuación alométrica de Adolph (1949), como podemos observar en las columnas I y II respectivamente (tabla 3.22.).

Como se puede ver los valores de la columna II, es decir, los obtenidos teóricamente a partir de la ecuación de Adolph, son aproximadamente el doble de los valores de la columna I, obtenidos experimentalmente, menos en el caso del perro y del hombre. En el perro ambos valores coinciden mientras que en el hombre el valor real es casi 10 veces superior al calculado teóricamente.

Como consecuencia, para estas especies el valor del

MLP obtenido es también superior al esperado por su peso corporal.

TABLA 3.22. Parámetros fisiológicos utilizados para calcular el coeficiente de esperanza de vida máxima (MLP), para las ocho especies animales estudiadas.

Especie animal	Masa cerebral (gr)		Peso corporal (gr)	MLP (años)
	(I)	(II)		
Caballo	318.3	667.7	393000	23.3
Ternero	129.8	356.4	160300	16.1
Hombre	1526.4	181.2	61000	93.3
Cordero	54.1	105.9	28300	13.7
Perro	73.3	64.0	13800	19.5
Conejo	9.4	18.8	2400	7.8
Rata	1.9	3.9	250	4.7
Ratón	0.4	0.9	30	2.9

(I) valores experimentales

(II) " teóricos (Adolph, 1949)

3.6. Ecuaciones alométricas de los principales parámetros farmacocinéticos

Una vez establecidos los principales parámetros farmacocinéticos y fisiológicos para cada una de las especies, se han calculado las ecuaciones alométricas correspondientes a cada parámetro respecto al peso de la especie a la que correspondía y a escala logarítmica (log-log).

En las figuras 3.11., 3.12., 3.13., 3.14., 3.15., 3.16., 3.17., 3.18. y 3.19., se han representado los ajustes obtenidos para dichos parámetros farmacocinéticos ($t_{1/2}$, MRT, V_B , V_{max} , Cl, Cl_H , $Cl^{u_{int}}$, Cl x MLP y $Cl^{u_{int}}$ x MLP). En abscisas aparecen siempre los pesos (gr) correspondientes a cada una de las 8 especies estudiadas y en ordenadas los diferentes parámetros analizados, para cada especie. Se ha utilizado siempre escala logarítmica (log-log).

En cada figura aparece también la ecuación alométrica correspondiente obtenida tras la regresión lineal de todos los valores.

En las figuras 3.11. y 3.12. se puede observar como los valores de $t_{1/2}$ y de MRT respectivamente, obtenidos para el ternero, están por debajo de lo esperado, mientras que para el resto de especies se halla una buena correlación.

En las figuras 3.13. y 3.14. que representan las

ecuaciones alométricas halladas para V_B y el V_{ss} se puede observar al igual que en el caso anterior, que se ha obtenido un buen ajuste.

A la vista de las ecuaciones alométricas obtenidas cabe destacar, en ambos casos, que los coeficientes son prácticamente iguales (.94) y están próximos a la unidad, dato que se deberá tener en cuenta a la hora de calcular los diferentes tiempos farmacocinéticos.

Por último en las representaciones alométricas del Cl , Cl_R , $Cl^{u_{int}}$, $Cl \times MLP$ y $Cl^{u_{int}} \times MLP$ (figuras 3.15., 3.16., 3.17., 3.18., y 3.19.), no se aprecian grandes diferencias pero se puede constatar que hay una gran mejora en el ajuste cuando se multiplica el aclaramiento plasmático y el intrínseco por MLP, sobretodo en el caso del hombre.

Como se deduce de todas estas gráficas, al aumentar el peso del animal se incrementan de forma proporcional los valores de los parámetros farmacocinéticos correspondientes.

En la tabla 3.23., se muestran dichos parámetros junto con sus respectivas ecuaciones alométricas ($t_{1/2}$, MRT, V_B , V_{ss} , Cl , Cl_R , $Cl^{u_{int}}$, $Cl \times MLP$ y $Cl^{u_{int}} \times MLP$) y los coeficientes de correlación obtenidos en cada caso. Como se había expuesto anteriormente, para todos los casos se han obtenido muy buenos ajustes.

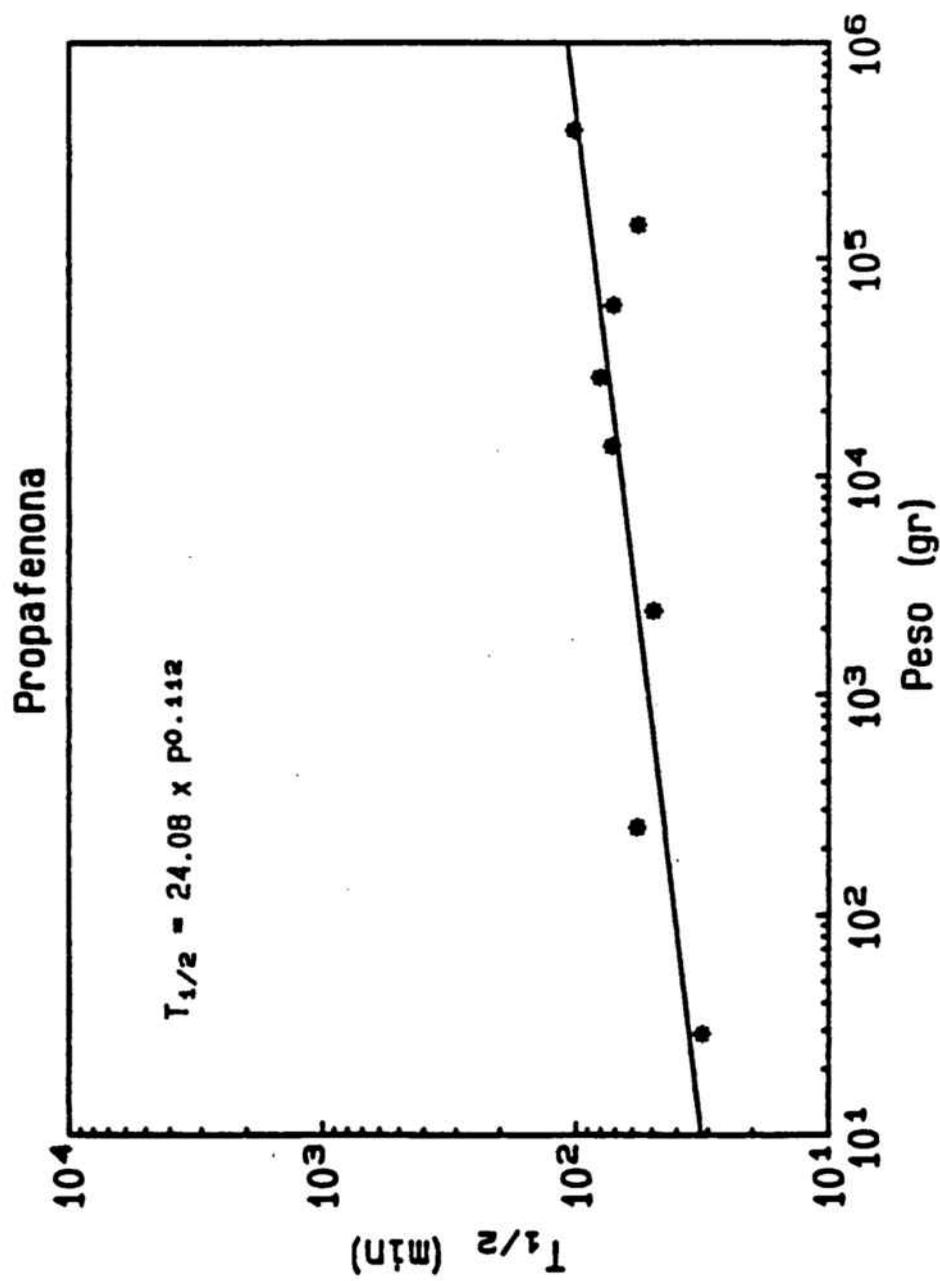


Figura 3.11. Ajuste alométrico para el $t_{1/2}$ frente al peso corporal de las ocho especies estudiadas.

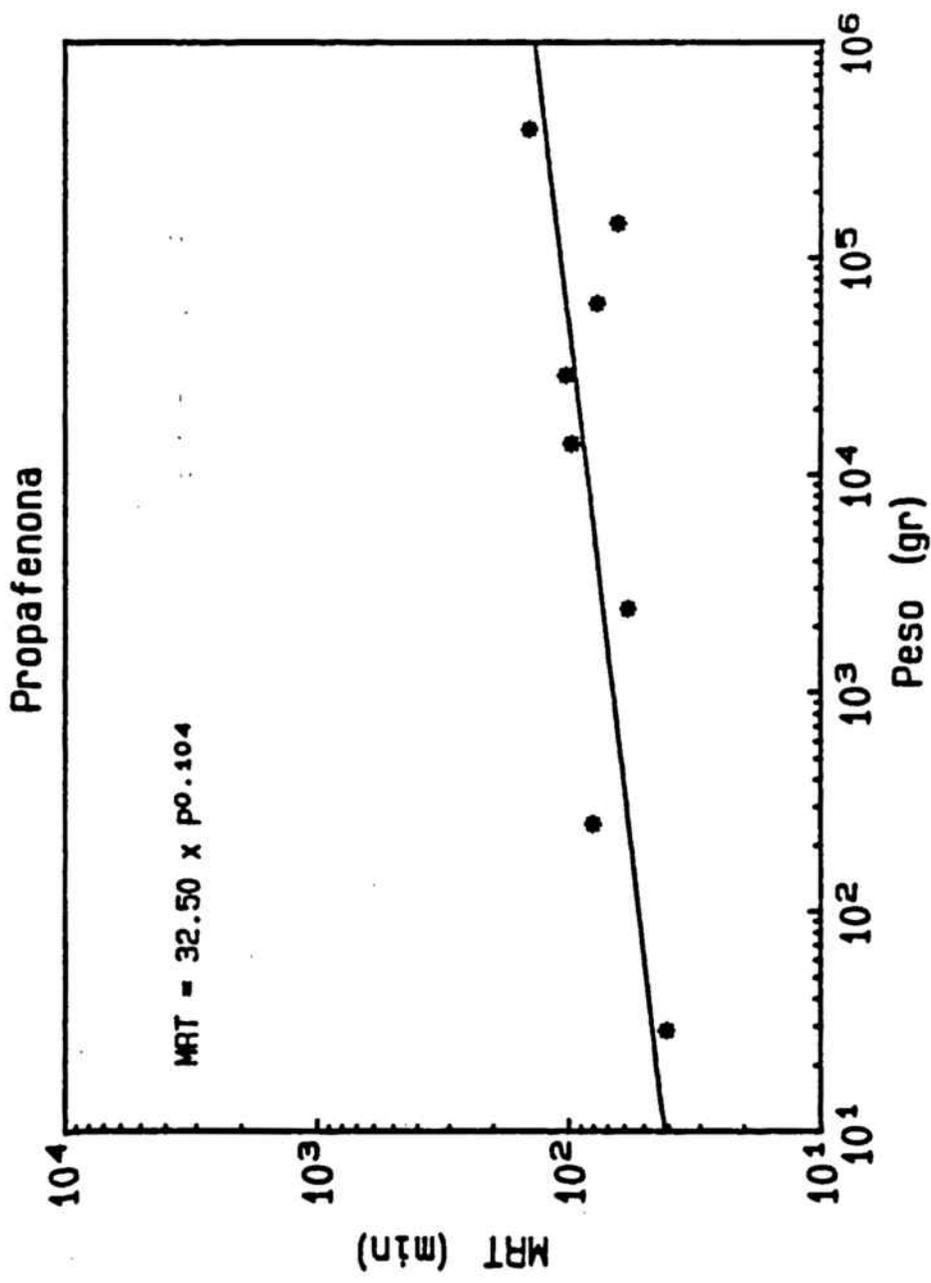


Figura 3.12. Ajuste alométrico para el MRT frente al peso corporal de las ocho especies estudiadas.

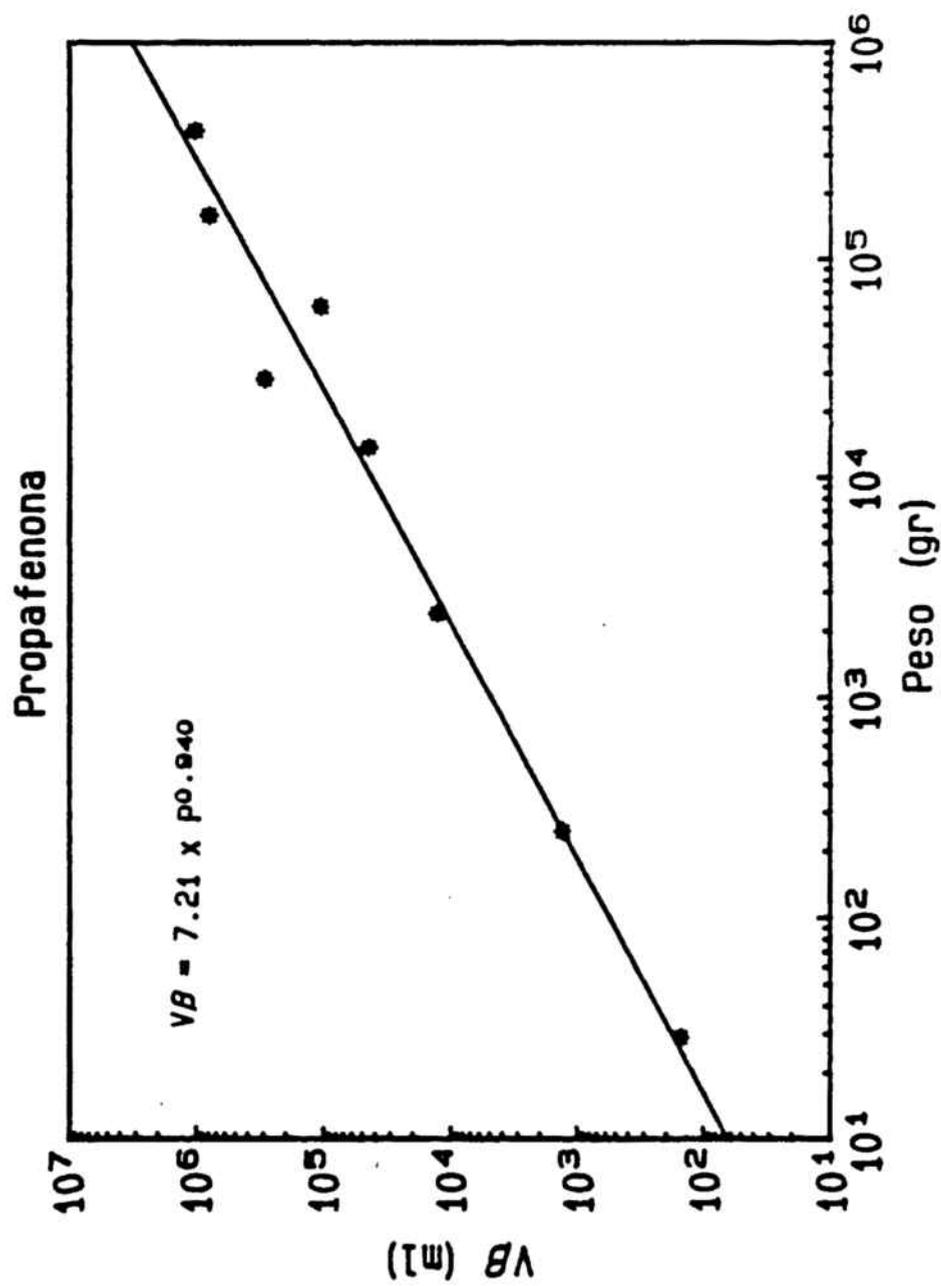


Figura 3.13. Ajuste alométrico para el VB frente al peso corporal de las ocho especies estudiadas.

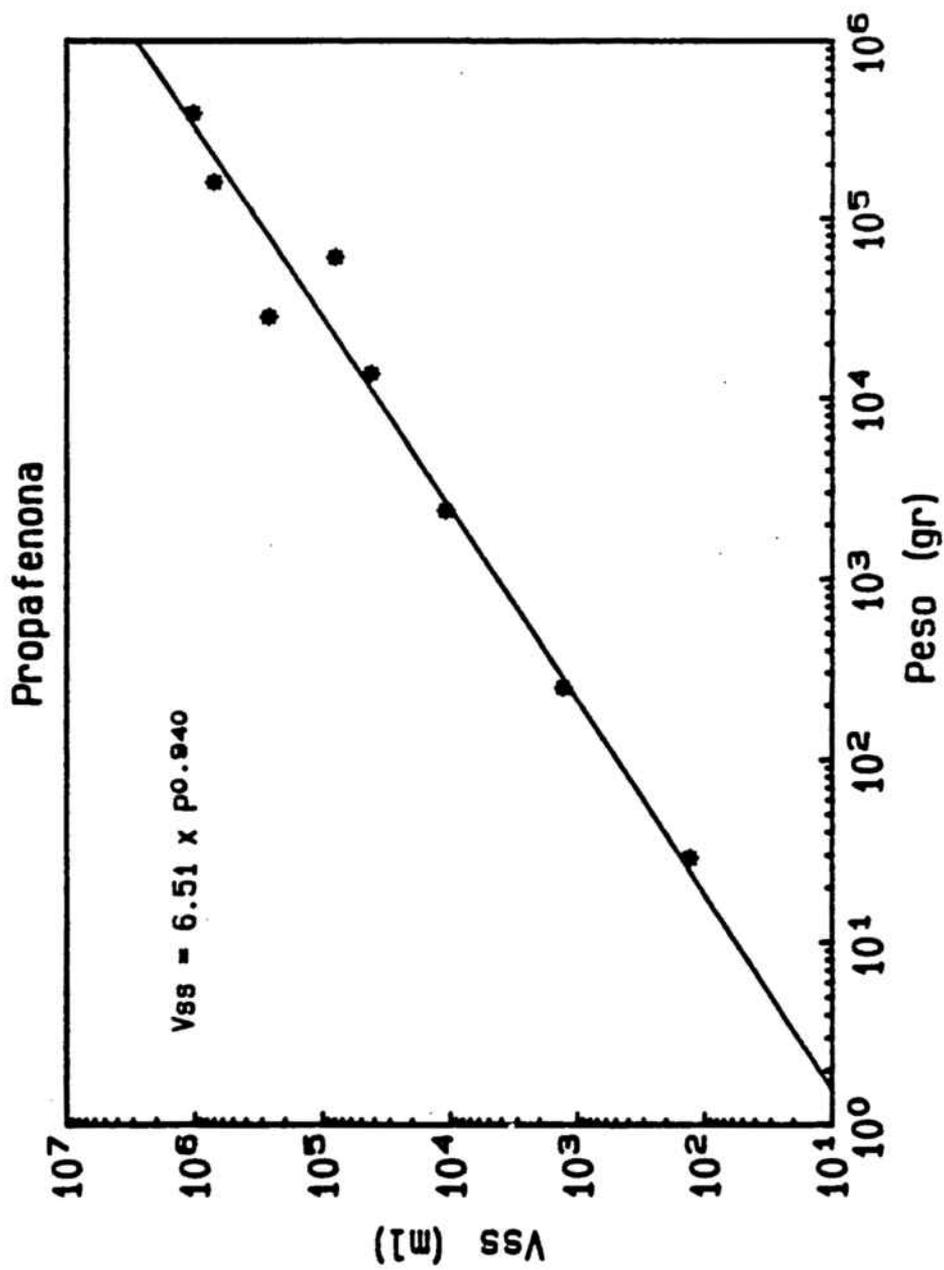


Figura 3.14. Ajuste alométrico para el V_{ss} frente al peso corporal de las ocho especies estudiadas.

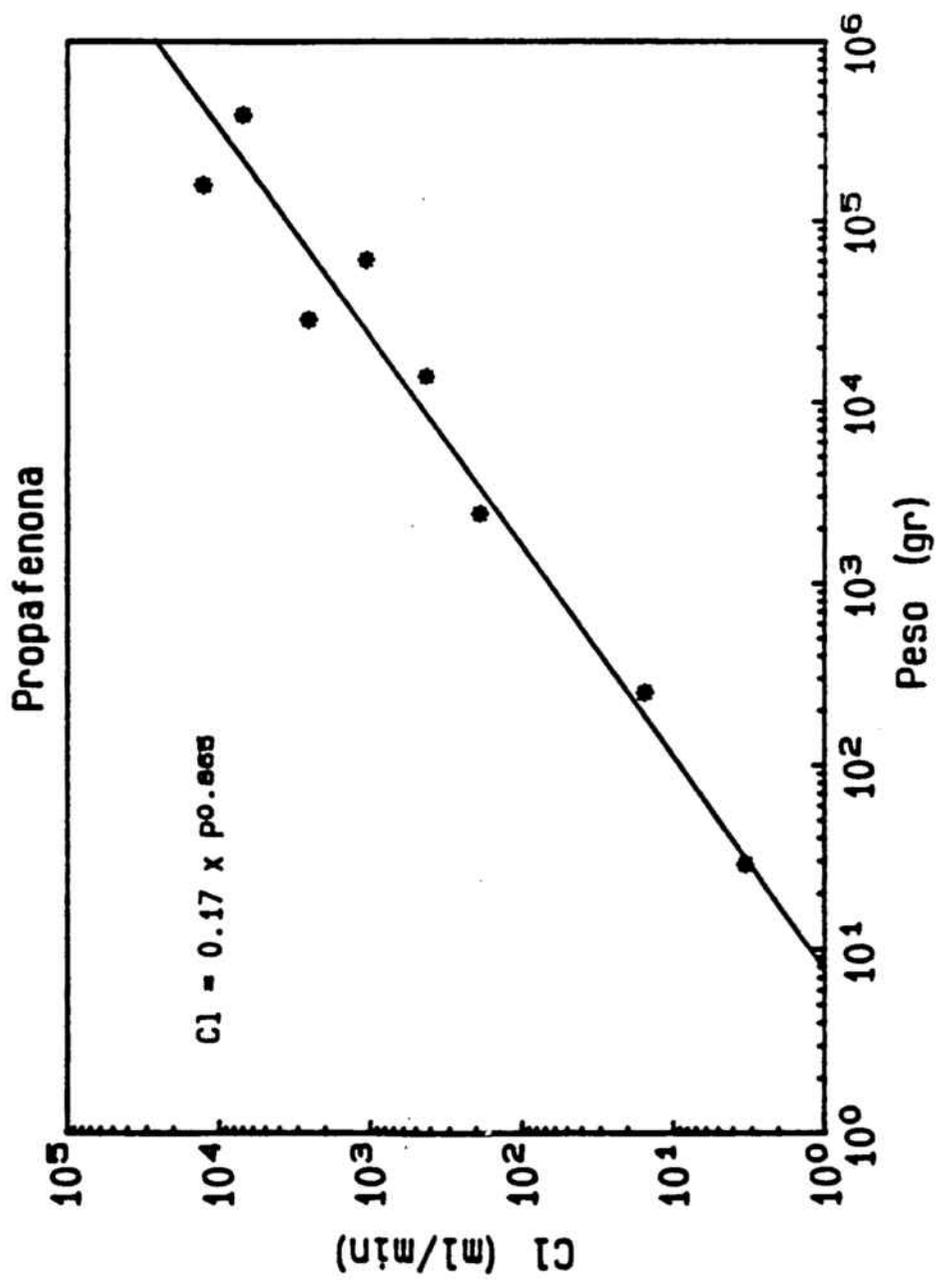


Figura 3.15. Ajuste alométrico para el Cl frente al peso corporal de las ocho especies estudiadas.

Propafenona

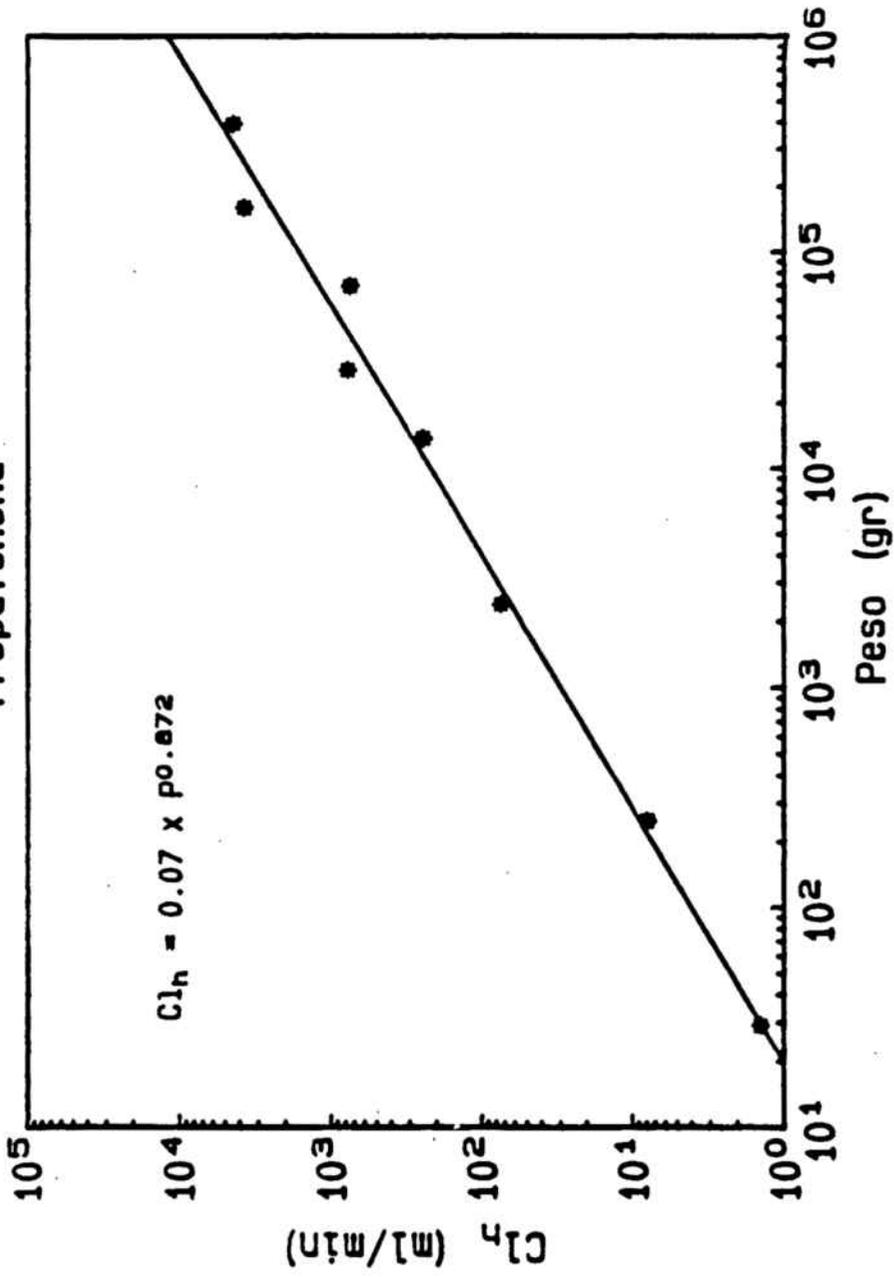


Figura 3.16. Ajuste alométrico para el Cl_h frente al peso corporal de las ocho especies estudiadas.

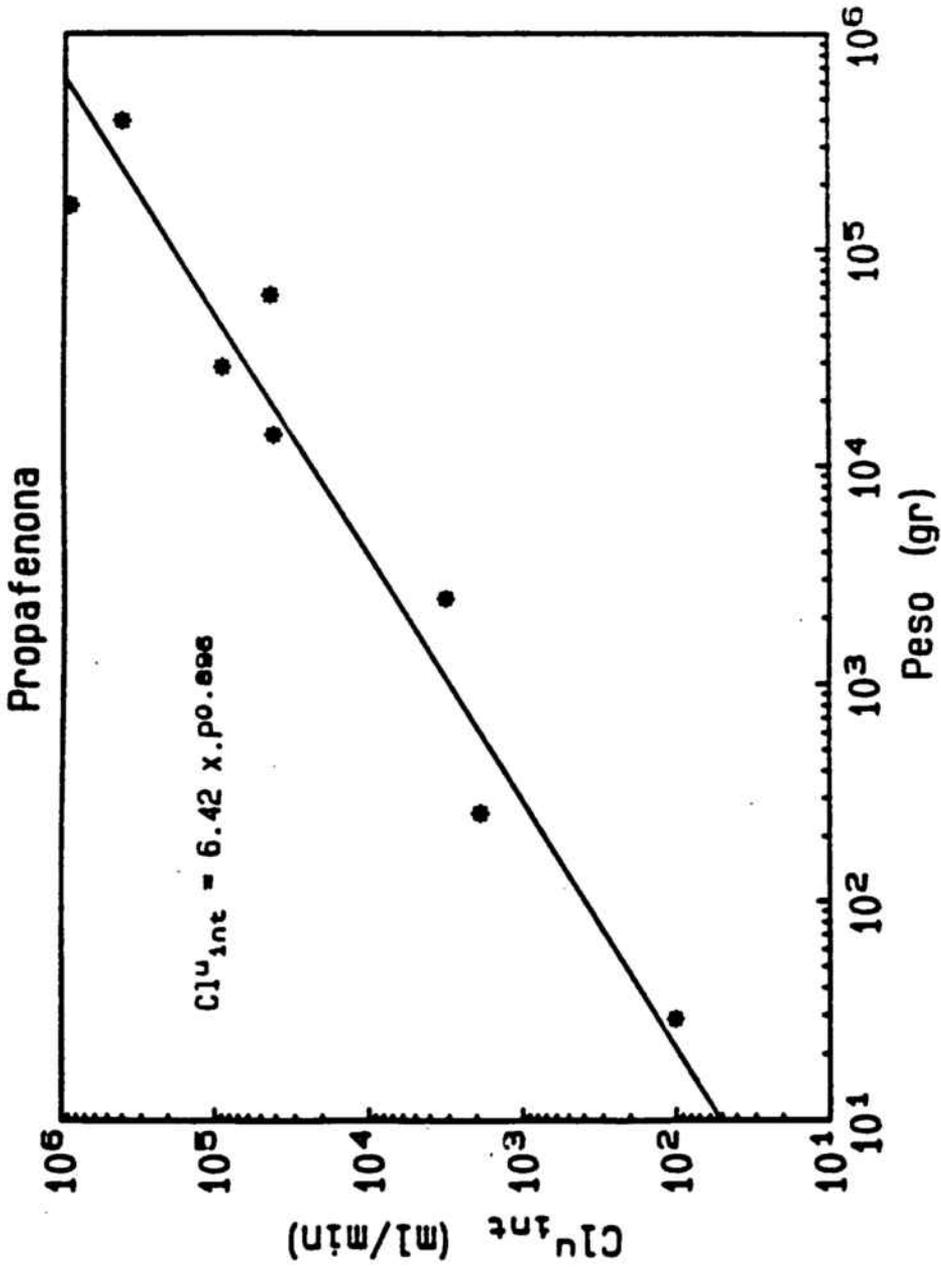


Figura 3.17. Ajuste alométrico para el Cl^u_{int} frente al peso corporal de las ocho especies estudiadas.

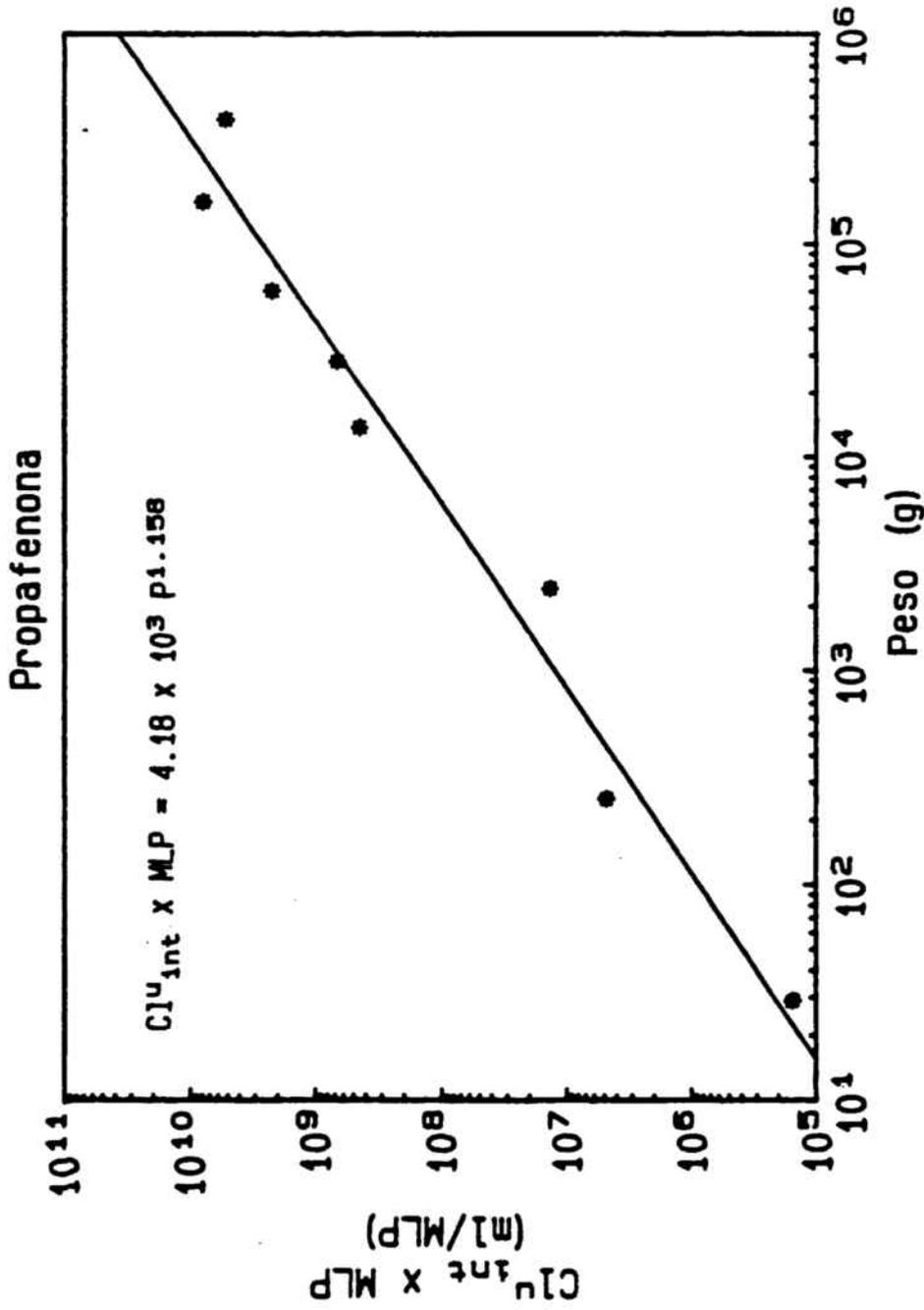


Figura 3.19. Ajuste alométrico para el $Cl^{u}_{int} \times MLP$ frente al peso corporal de las ocho especies estudiadas.

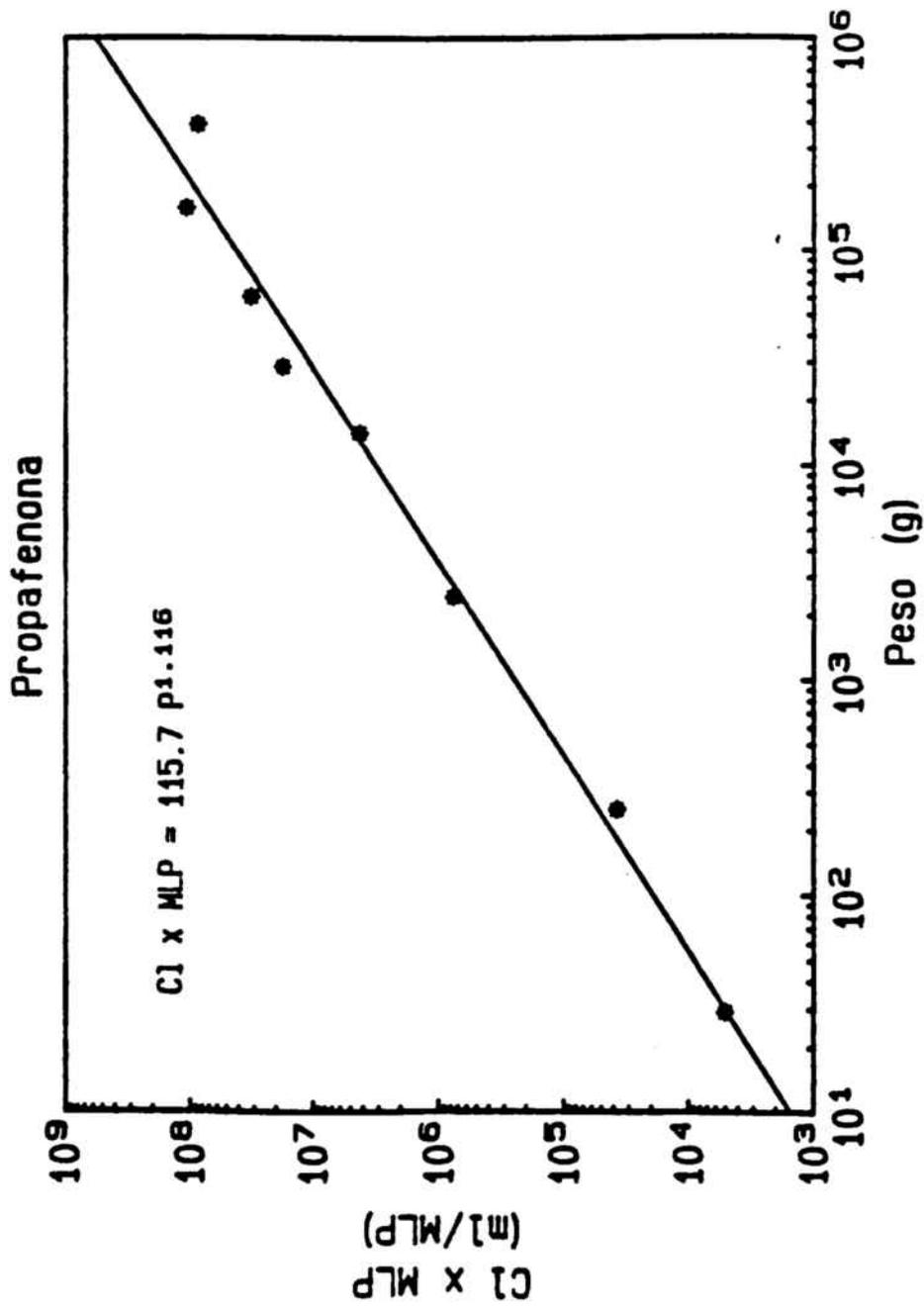


Figura 3.18. Ajuste alométrico para el C1 x MLP frente al peso corporal de las ocho especies estudiadas.

TABLA 3.23. Ecuaciones alométricas de los principales parámetros farmacocinéticos.

Parámetro	Ecuación	coeficiente de correlación
$T_{1/2}$ (min)	24.08 $P^{.112}$	$r = .920$
MRT (min)	32.50 $P^{.104}$	$r = .838$
V_B (ml)	7.21 $P^{.940}$	$r = .987$
V_{ss} (ml)	6.51 $P^{.940}$	$r = .985$
Cl (ml/min)	0.17 $P^{.863}$	$r = .979$
Cl _h (ml/min)	0.07 $P^{.872}$	$r = .996$
Cl ^{int} (ml/min)	6.42 $P^{.896}$	$r = .969$
Cl x MLP (1/MLP)	115.69 $P^{1.116}$	$r = .991$
Cl ^{int} x MLP (1/MLP)	4175.43 $P^{1.138}$	$r = .986$

3.7. Interpolación de los resultados obtenidos para cada una de las especies animales

En la tabla 3.23. se representan las ecuaciones alométricas para cada parámetro farmacocinético, dichas ecuaciones han sido calculadas con los valores obtenidos para todas las especies. Al lado de cada ecuación se observa el coeficiente de correlación correspondiente.

Para llevar a cabo la interpolación de los parámetros farmacocinéticos para cada una de las especies, se ha eliminado, en cada caso, el valor correspondiente a la especie a la cual se iban a interpolar dichos parámetros. Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 3.24., 3.25., 3.26., 3.27., 3.28., 3.29., 3.30. y 3.31.

Como se observa, en la primera columna aparecen los valores de los parámetros farmacocinéticos calculados experimentalmente a partir de la cinética plasmática de la propafenona en cada una de las especies.

En la segunda columna se muestran los mismos valores calculados teóricamente a partir de la ecuación alométrica de cada parámetro farmacocinético.

En la tercera columna se observa el porcentaje de la diferencia entre el valor teórico y el experimental.

TABLA 3.24. Valores teóricos y experimentales de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos en ratón.

Parámetro	valor experimental	valor interpolado	% de diferencia
$T_{1/2}$ (min)	31.5	41.81	24.6
MRT (min)	40.5	54.83	26.1
VB (l)	0.15	0.20	25.0
Vss (l)	0.13	0.19	31.5
Cl (ml/min)	3.26	2.89	12.8
Cl _r (ml/min)	1.35	1.34	0.7
Cl ^{int} (l/min)	0.09	0.18	50.0

TABLA 3.25. Valores teóricos y experimentales de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos en rata.

Parámetro	valor experimental	valor interpolado	% de diferencia
$T_{1/2}$ (min)	57.3	40.58	41.2
MRT (min)	80.6	50.52	59.5
VB (l)	1.28	1.30	2.0
Vss (l)	1.25	1.12	11.6
Cl (ml/min)	15.5	22.22	30.2
Cl _h (ml/min)	7.87	9.35	15.6
Cl ^{int} (l/min)	1.93	0.66	192.4

TABLA 3.26. Valores teóricos y experimentales de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos en conejo.

Parámetro	valor experimental	valor interpolado	% de diferencia
$T_{1/2}$ (min)	47.27 ± 10.22	58.69	19.5
MRT (min)	57.92 ± 13.96	76.51	24.3
VB (l)	12.73 ± 2.63	10.66	19.4
Vss (l)	10.75 ± 2.40	9.63	11.6
Cl (ml/min)	187.45 ± 14.81	135.10	38.6
Cl _h (ml/min)	73.6	61.77	19.2
Cl ^{int} (l/min)	3.2	7.78	58.4

TABLA 3.27. Valores teóricos y experimentales de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos en perro.

Parámetro	valor experimental	valor interpolado	% de diferencia
$T_{1/2}$ (min)	72.15 ± 7.22	70.04	3.0
MRT (min)	97.68 ± 9.00	86.38	13.0
VB (l)	44.25 ± 10.58	58.83	24.7
V _{ss} (l)	41.48 ± 9.41	52.39	20.8
Cl (ml/min)	424.70 ± 86.5	666.59	36.3
Cl _r (ml/min)	241.30	229.01	5.3
Cl ^{int} (l/min)	41.30	31.30	31.9

TABLA 3.28. Valores teóricos y experimentales de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos en cordero.

Parámetro	valor experimental	valor interpolado	% de diferencia
$T_{1/2}$ (min)	80.36 ± 16.08	73.19	9.7
MRT (min)	102.66 ± 13.25	93.19	20.1
VB (l)	292.24 ± 87.83	95.50	206.0
V _{ss} (l)	261.48 ± 81.24	85.25	206.7
Cl (ml/min)	2545.72 ± 727.56	1062.86	139.5
Cl _h (ml/min)	768.10	512.04	50.0
Cl ^{int} (l/min)	90.92	58.85	54.5

TABLA 3.29. Valores teóricos y experimentales de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos en hombre.

Parámetro	valor experimental	valor interpolado	% de diferencia
$T_{1/2}$ (min)	71.10 ± 19.13	83.94	14.8
MRT (min)	77.20 ± 26.11	111.60	30.8
VB (l)	105.40 ± 20.46	271.77	61.2
V _{ss} (l)	78.35 ± 18.70	252.60	68.9
Cl (ml/min)	1059.40 ± 229.20	2722.90	61.0
Cl _R (ml/min)	740.70	1163.55	36.3
Cl ^{int} (l/min)	44.20	154.68	71.4

TABLA 3.30. Valores teóricos y experimentales de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos en ternero.

Parámetro	valor experimental	valor interpolado	% de diferencia
$T_{1/2}$ (min)	44.98 ± 15.44	89.59	49.7
MRT (min)	54.42 ± 14.44	113.62	52.1
VB (l)	786.04 ± 176.19	515.41	52.5
Vss (l)	663.76 ± 97.18	460.50	44.1
Cl (ml/min)	12789.60 ± 2917.93	4087.49	212.9
Cl _r (ml/min)	3690.64	2133.49	72.9
Cl ^{int} (l/min)	913.5	205.81	343.8

TABLA 3.31. Valores teóricos y experimentales de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos en caballo.

Parámetro	valor experimental	valor interpolado	% de diferencia
$T_{1/2}$ (min)	101.61 ± 17.49	96.48	5.31
MRT (min)	143.46 ± 26.45	116.79	22.80
VB (l)	1017.16 ± 181.5	1502.28	32.30
V _{ss} (l)	999.57 ± 189.41	1263.90	20.91
Cl (ml/min)	7119.64 ± 1530.87	14742.36	51.70
Cl _r (ml/min)	4405.8	5760.82	23.52
Cl ^{int} (l/min)	418.8	812.30	48.44

3.8. Cálculo de los diferentes tipos de tiempo farmacocinético

Además del tiempo cronológico, común para todos los seres vivos, existe un tiempo farmacocinético, diferente para cada especie y que mide el intervalo en el que se lleva a cabo cualquier proceso de tipo farmacocinético dentro de dicha especie.

Del mismo modo que se utiliza el peso corporal para correlacionar fenómenos biológicos y farmacocinéticos, se utiliza también como base para el cálculo de las diferentes medidas de tiempo: Kallynochrons, Apolysichrons, Dienetichrons y Syndesichrons.

En la figura 3.20., se puede observar la gráfica correspondiente a las concentraciones plasmáticas de propafenona frente a tiempo, en este caso se trata de tiempo cronológico. Con los valores obtenidos experimentalmente se ha realizado un ajuste por un método de regresión no lineal (PCNONLIN), y se ha obtenido la curva que aparece en la figura.

Es de resaltar la gran dispersión de los puntos, sobretodo en la primera fase de la curva, lugar donde se puede apreciar la mayor variabilidad entre las diferentes especies.

A partir de estos valores experimentales y mediante la utilización de las ecuaciones ya desarrolladas en el

Propafenona
administración i.v.

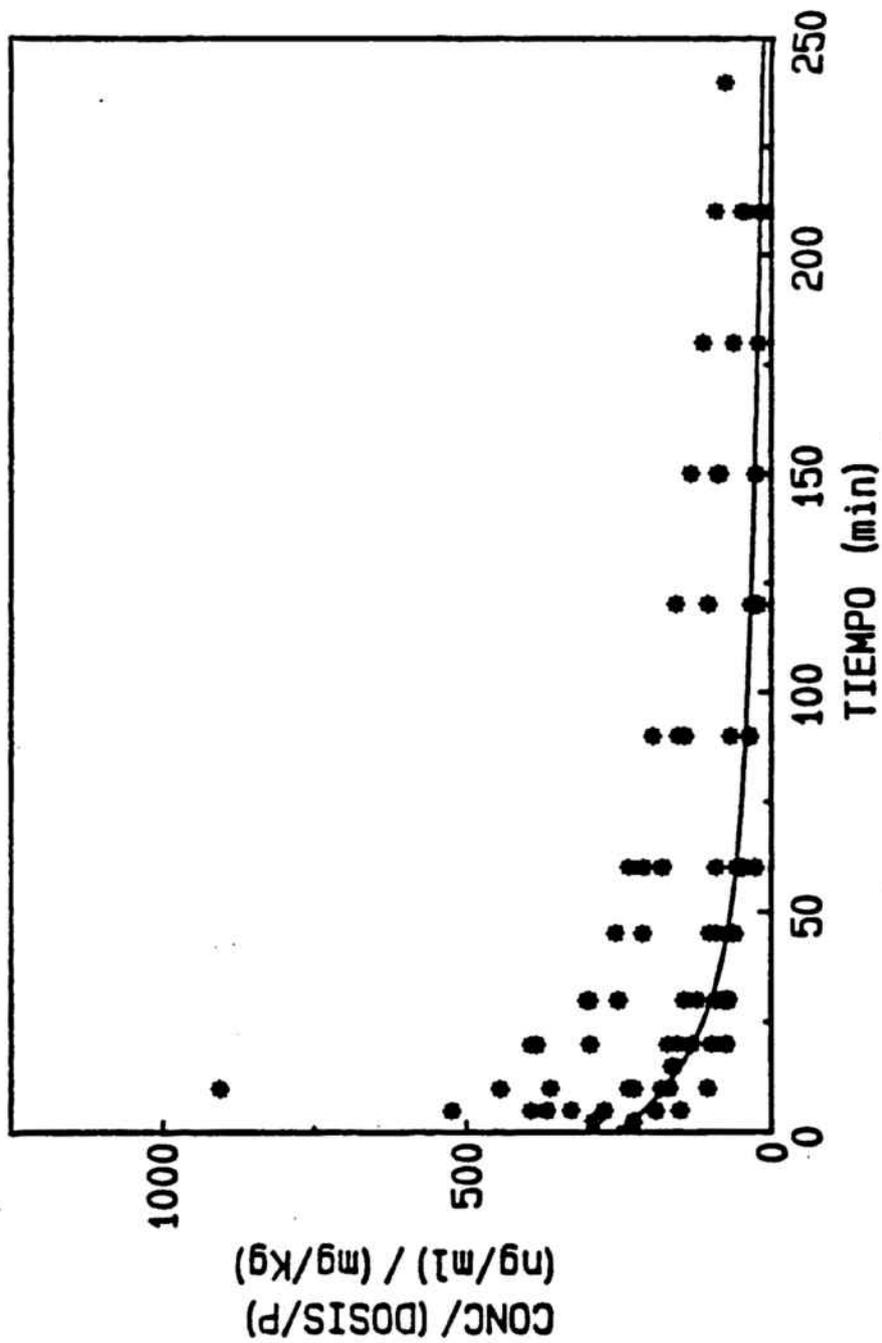


Figura 3.20. Niveles plasmáticos de la propafenona frente al tiempo, en las ocho especies objeto de nuestro estudio

apartado de métodos, se han obtenido las diferentes unidades de tiempo farmacocinético (kallynochrons, apolysichrons, dienetichrons y syndesichrons).

3.8.1. Kallynochrons

La primera transformación realizada a partir del tiempo cronológico es su paso a kallynochrons.

$$t / P^{1-x}$$

donde x es el exponente en la ecuación alométrica del aclaramiento plasmático.

En la tabla 3.32. aparecen los valores obtenidos para cada especie en esta unidad de tiempo, y en la figura 3.22. se puede observar la representación gráfica de las concentraciones plasmáticas (ordenadas) frente a kallynochrons (abscisas), ambas coordenadas a escala decimal.

Con estos valores y tras un ajuste por medio de un programa de regresión no lineal, se obtiene la ecuación de la curva que está representada en dicha figura.

Como en el caso anterior, se puede observar una gran dispersión en las primeras fases de la curva.

3.8.2. Apolysichrons

Otra transformación del tiempo cronológico es su paso a apolysichrons, esta unidad se utiliza cuando el

TABLA 3.32. Transformación del tiempo cronológico en Kallynochrons para todas las especies.

Tiempo (min)	Kallynochrons							
	ratón	rata	conejo	perro	cordero	hombre	ternero	caballo
2.5	1.57	1.16	0.85	0.66	0.60	0.54	0.47	0.42
5	3.13	2.32	1.69	1.33	1.2	1.08	0.94	0.83
10	6.26	4.64	3.39	2.66	2.41	2.16	1.89	1.67
15	9.39	6.96	5.08	3.99	3.61	3.24	2.84	2.50
20	12.52	9.28	6.78	5.32	4.81	4.32	3.79	3.34
30	18.79	13.92	10.17	7.97	7.22	6.49	5.67	5.01
45	28.18	20.89	15.25	11.96	10.82	9.73	8.50	7.51
60	37.57	27.85	20.34	15.95	14.43	12.97	11.34	10.01
90	56.40	41.77	30.51	23.92	21.65	19.46	17.01	15.02
120	75.15	55.70	40.68	31.89	28.87	25.94	22.68	20.02
150	93.93	69.62	50.84	39.87	36.08	32.43	28.35	25.03
180	112.72	83.55	61.01	47.84	43.29	38.91	34.02	30.04
210	131.51	97.48	71.18	55.82	50.52	45.40	39.69	35.04
240	150.29	111.40	81.35	63.79	57.73	51.88	45.36	40.05

Propafenona
administración i.v.

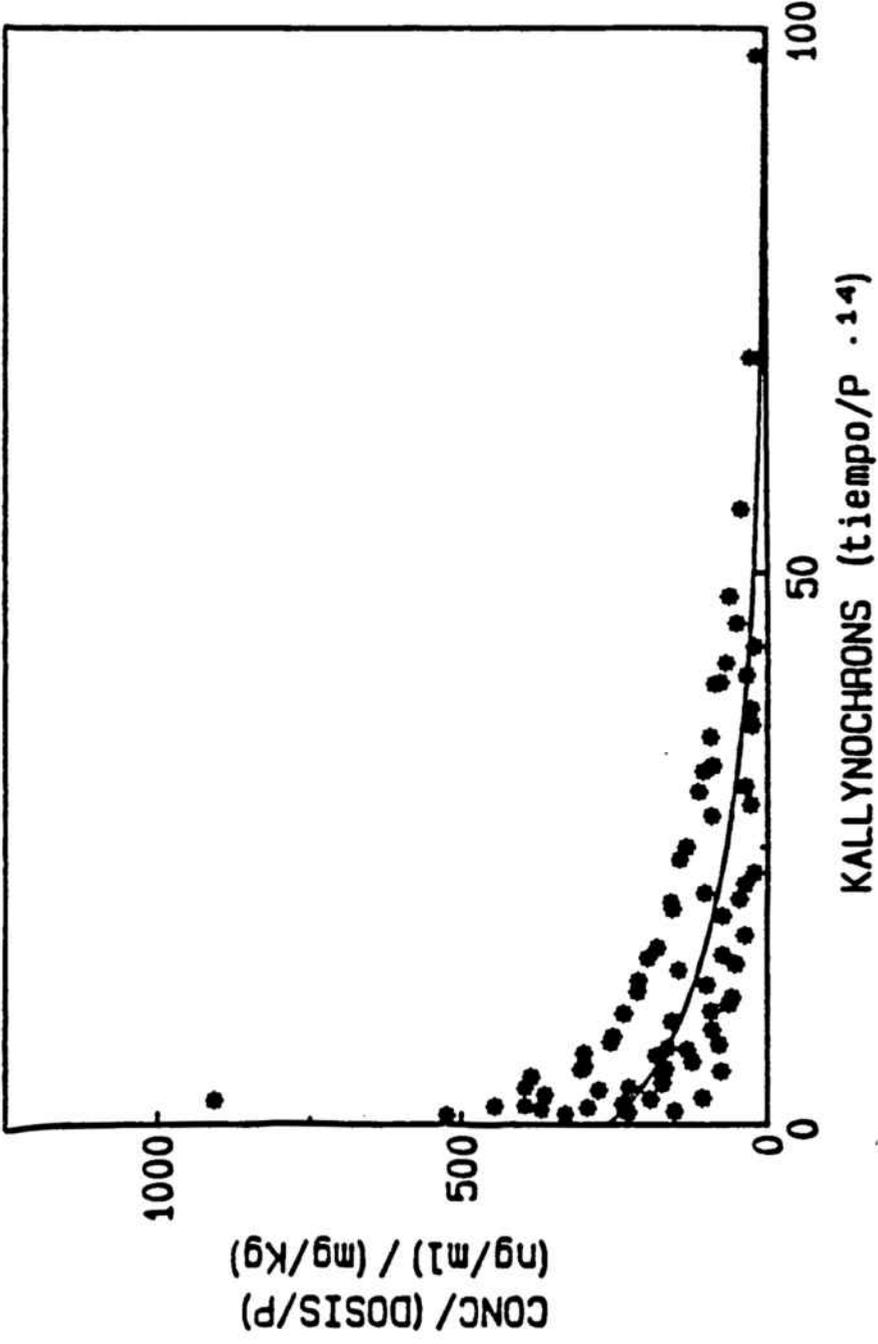


Figura 3.21. Niveles plasmáticos de la propafenona frente al tiempo expresado en Kallynochrons

exponente de la ecuación alométrica del volumen de distribución es diferente a la unidad.

$$y = 1 \quad t / P^{y-x}$$

donde y es el exponente de la ecuación alométrica para el volumen de distribución.

En la tabla 3.33., aparecen los valores de tiempo expresados en apolysichrons para todas las especies.

En la figura 3.22., se observa la representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de propafenona modificadas por la dosis y el peso, frente a los tiempos en apolysichrons.

Como en el caso anterior se ha calculado la ecuación de la curva que mejor se ajusta a los valores hallados, y se puede observar su representación gráfica en la misma figura (3.22.).

En esta gráfica la dispersión de los puntos es menor que en las figuras anteriores.

3.8.3. Dienetichrons

También en este caso se han realizado las modificaciones necesarias para obtener los tiempos expresados en dienetichrons. Aquí introducimos un nuevo concepto, el coeficiente de esperanza máxima de vida (MLP).

$$(t/MLP) \times (1/P^{y-T_0})$$

donde T_0 es el exponente de la ecuación alométrica para

TABLA 3.33. Transformación del tiempo cronológico en Apolysichrons para todas las especies.

Tiempo (min)	Apolysichrons							
	ratón	rata	conejo	perro	cerdo	hombre	ternero	caballo
2.5	1.9	1.6	1.4	1.2	1.2	1.1	1.0	0.9
5	3.9	3.3	2.8	2.4	2.3	2.2	2.1	1.9
10	7.7	6.6	5.5	4.8	4.6	4.3	4.0	3.7
15	11.6	9.9	8.3	7.3	6.9	6.5	6.0	5.6
20	15.5	13.1	11.1	9.7	9.2	8.7	8.0	7.5
30	23.2	19.7	16.6	14.5	13.8	12.9	12.1	11.3
45	34.8	29.6	24.9	21.8	20.6	19.5	18.1	16.9
60	46.5	39.4	33.2	29.1	27.5	26.0	24.1	22.5
90	69.7	59.1	49.8	43.6	41.3	39.0	36.2	33.8
120	92.9	78.9	66.4	58.2	55.1	51.9	48.3	45.1
150	116.1	98.6	83.0	72.7	68.8	64.9	60.3	56.4
180	149.4	118.3	99.6	87.2	82.6	77.9	72.4	67.6
210	162.6	138.0	116.2	101.8	96.4	90.9	84.5	78.9
240	185.8	157.7	132.8	116.3	110.1	103.9	96.5	90.2

Propafenona
administracion i.v.

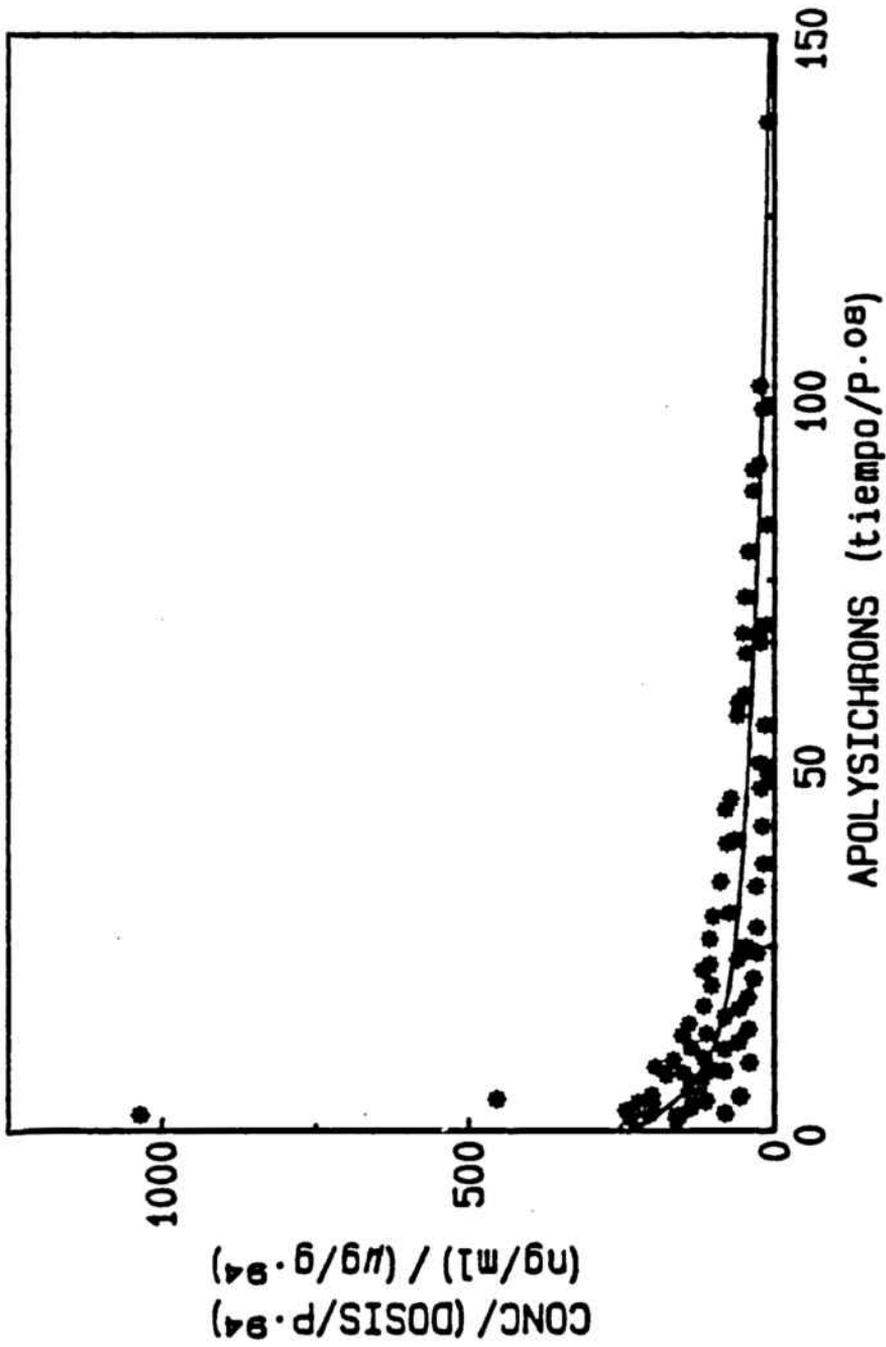


Figura 3.22. Niveles plasmáticos de la propafenona frente al tiempo expresado en Apolysichrons

el Cl x MLP.

En la tabla 3.34. aparecen los valores de tiempo expresados en dienetichrons para todas las especies, y en la figura 3.23. se observa la representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de propafenona frente a dichos valores de tiempo.

Como en casos anteriores aparece también la curva obtenida tras el ajuste de todos los puntos.

3.8.4. Syndesichrons

Por último, en la tabla 3.35. se encuentran los valores del tiempo expresados en syndesichrons, en este caso las modificaciones del tiempo se han hecho del siguiente modo:

$$p^{T_{14}-y} \times C^{T_{13}} \times t \times 10^{-2}$$

donde C es el valor de la masa cerebral para cada especie y T_{14} y T_{13} , dos exponentes que se calculan por métodos complejos como se ha expuesto en el apartado de métodos.

En la figura 3.24. se han representado las concentraciones plasmáticas de propafenona, corregidas por la dosis y el peso, como en casos anteriores, frente a los tiempos en syndesichrons. Como se puede observar la mayoría de los valores se encuentran comprendidos entre 1 y 10, por este motivo y para facilitar su visión se ha ampliado esta zona que aparece en la parte superior de la

figura.

Como en los casos precedentes, se han realizado los cálculos pertinentes para obtener la ecuación de la curva correspondiente que como se puede observar aparece también representada en la figura.

TABLA 3.34. Transformación del tiempo cronológico en Dienetichrons para todas las especies

Tiempo (min)	Dienetichrons							
	ratón	rata	conejo	perro	cordero	hombre	ternero	caballo
2.5	3.1	2.9	4.5	1.5	2.5	0.4	2.9	2.3
5	6.2	5.8	8.9	3.0	4.9	0.8	5.8	4.7
10	12.5	11.6	17.9	6.0	9.8	1.6	11.7	9.6
15	18.7	17.4	26.9	9.0	14.8	2.5	17.5	14.3
20	24.9	23.2	35.8	12.1	19.7	3.3	23.3	19.1
30	37.4	34.9	53.7	18.1	29.5	5.1	34.9	28.7
45	56.2	52.3	80.6	27.1	44.3	7.5	52.5	43.0
60	74.9	69.7	107.4	36.2	59.0	10.0	69.9	57.4
90	112.3	104.6	161.1	54.3	88.5	15.1	104.9	86.1
120	149.8	139.5	214.8	72.3	118.0	20.1	139.9	114.7
150	187.2	174.3	268.5	90.4	147.6	25.1	174.9	143.4
180	224.7	209.2	322.2	108.5	177.1	30.1	209.9	172.1
210	262.1	244.0	375.9	126.5	206.6	35.1	244.9	200.8
240	299.6	278.9	429.6	144.6	236.1	40.1	279.8	229.5

Propafenona
administración i.v.

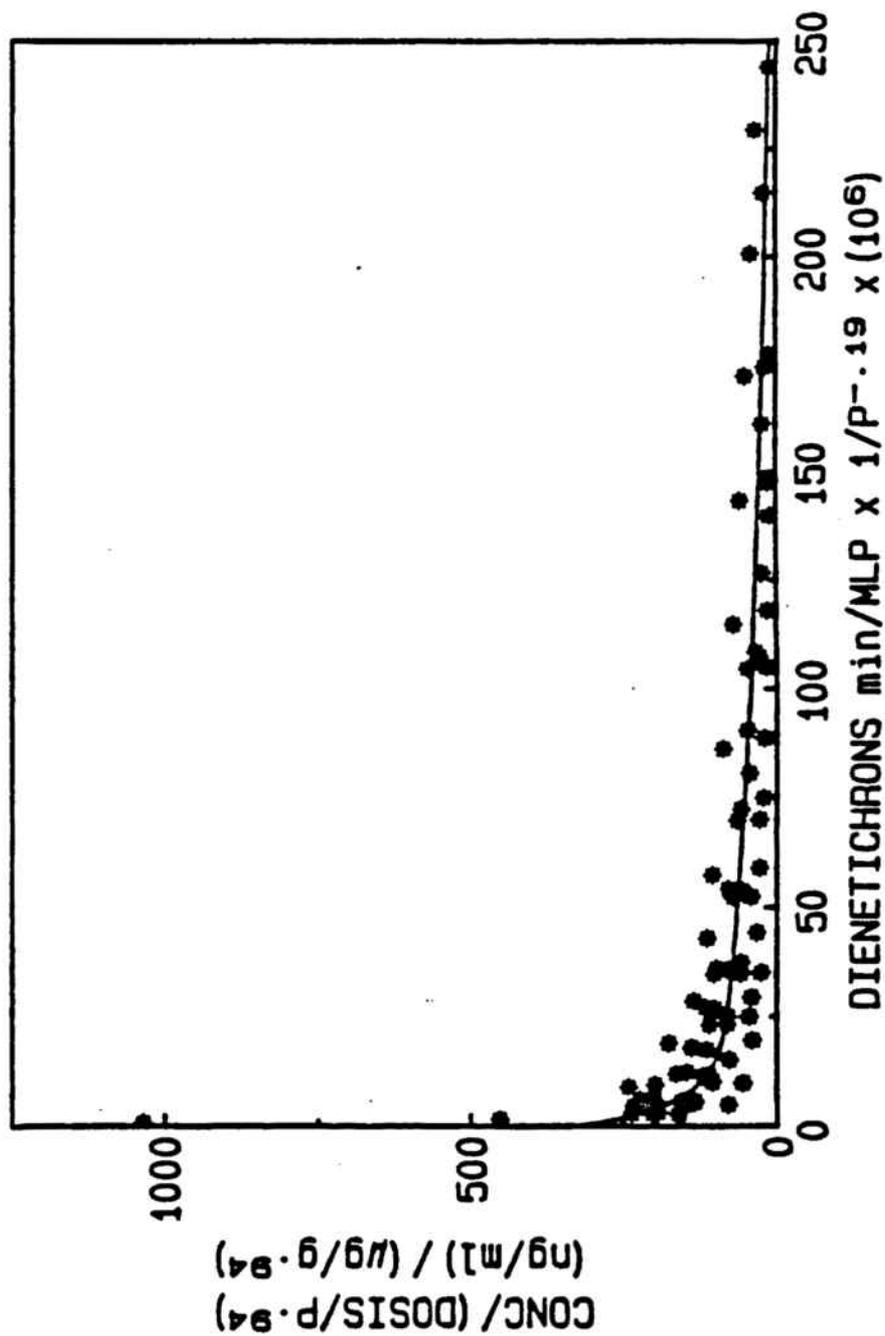


Figura 3.23. Niveles plasmáticos de la propafenona frente al tiempo expresado en Dienetichrons

TABLA 3.35. Transformación del tiempo cronológico en Syndesichrons para todas las especies

Tiempo (min)	Syndesichrons							
	ratón	rata	conejo	perro	cordero	hombre	ternero	caballo
2.5	23.5	5.2	1.1	0.1	0.2	0.003	0.11	0.04
5	47.1	10.5	2.2	0.2	0.4	0.005	0.21	0.08
10	94.2	20.9	4.5	0.5	0.8	0.010	0.42	0.16
15	141.3	31.4	6.8	0.7	1.3	0.016	0.64	0.24
20	188.4	41.8	9.1	0.9	1.7	0.022	0.85	0.32
30	282.6	62.7	13.6	1.4	2.5	0.033	1.27	0.48
45	423.9	94.1	20.4	2.0	3.8	0.049	1.91	0.73
60	565.2	125.5	27.2	2.7	5.1	0.065	2.55	0.97
90	847.8	188.2	40.8	4.1	7.6	0.098	3.82	1.45
120	1130.4	250.9	54.4	5.4	10.2	0.131	5.09	1.94
150	1413.0	313.7	67.9	6.8	12.7	0.163	6.37	2.42
180	1695.6	376.4	81.6	8.2	15.3	0.196	7.64	2.90
210	1978.2	439.2	95.1	9.5	17.8	0.229	8.91	3.39
240	2260.8	501.9	108.8	10.9	20.3	0.262	10.18	3.87

Propafenona
administración i.v.

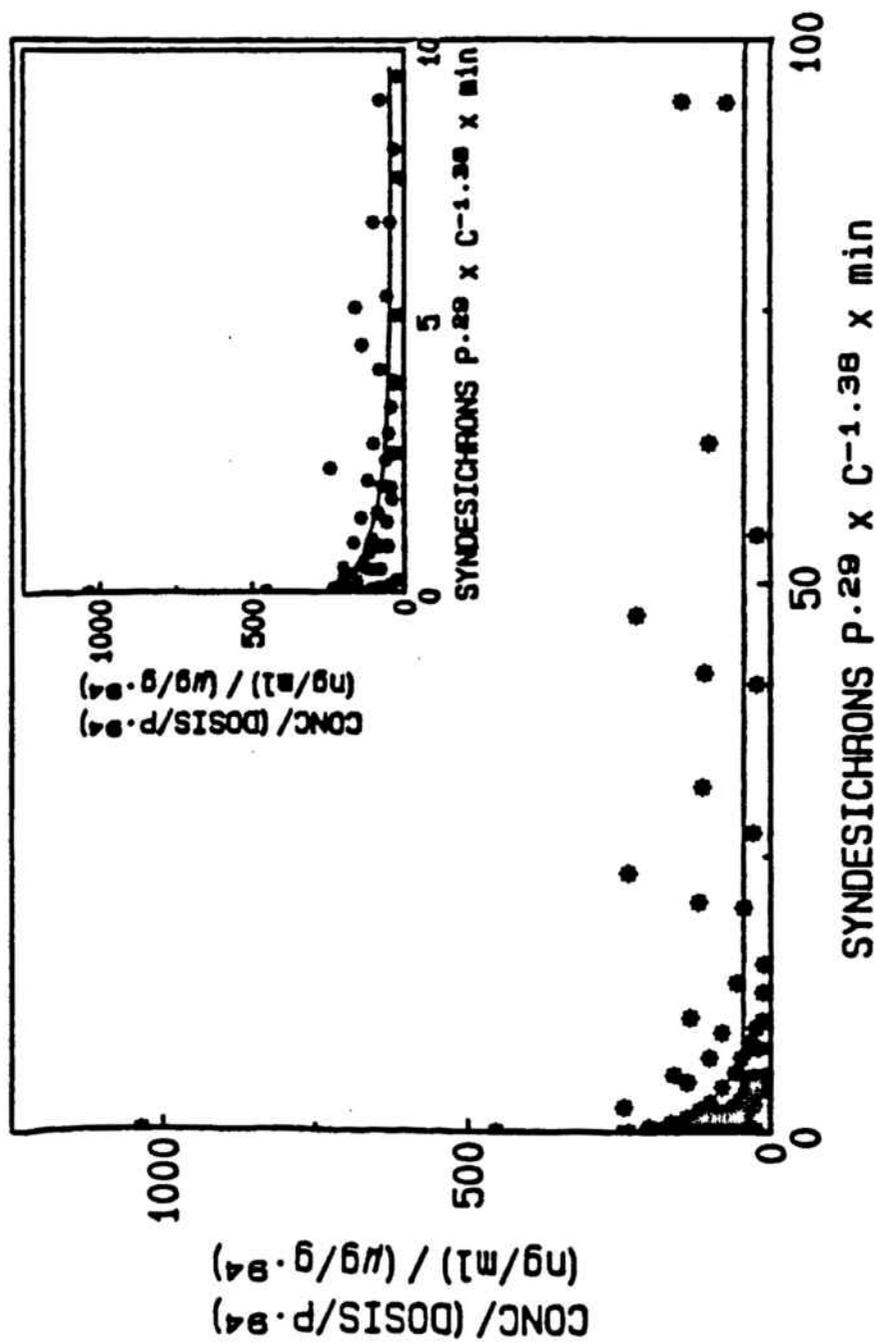


Figura 3.24. Niveles plasmáticos de la propafenona frente al tiempo expresado en Syndesichrons

3.9. Estudio estadístico de los ajustes realizados según tiempos farmacocinéticos distintos

3.9.1. Test de MAICE

En la tabla 3.36. se hallan los resultados obtenidos tras la aplicación del test de MAICE para los distintos ajustes de tiempo farmacocinético. Como se puede observar en el caso de los dienetichrons se ha obtenido un valor de AIC menor.

En la figura 3.25. aparecen representados mediante un diagrama de barras, estos resultados. En ordenadas se muestran los valores de AIC, y en abscisas los diferentes tipos de ajustes utilizados.

Los resultados más satisfactorios son los obtenidos para el tiempo expresado en dienetichrons, por tanto se puede concluir que este ajuste será el adecuado para la cinética de la propafenona en las especies utilizadas.

TABLA 3.36. Cálculo del AIC para los diferentes tiempos farmacocinéticos.

Transformación del tiempo	valor AIC
Tiempo cronológico	1248.38
Kallynochrons	1256.63
Apolysichrons	1172.67
Dienetichrons	1140.76
Syndesichrons	1154.25

**Propafenona
Test de MAICE**

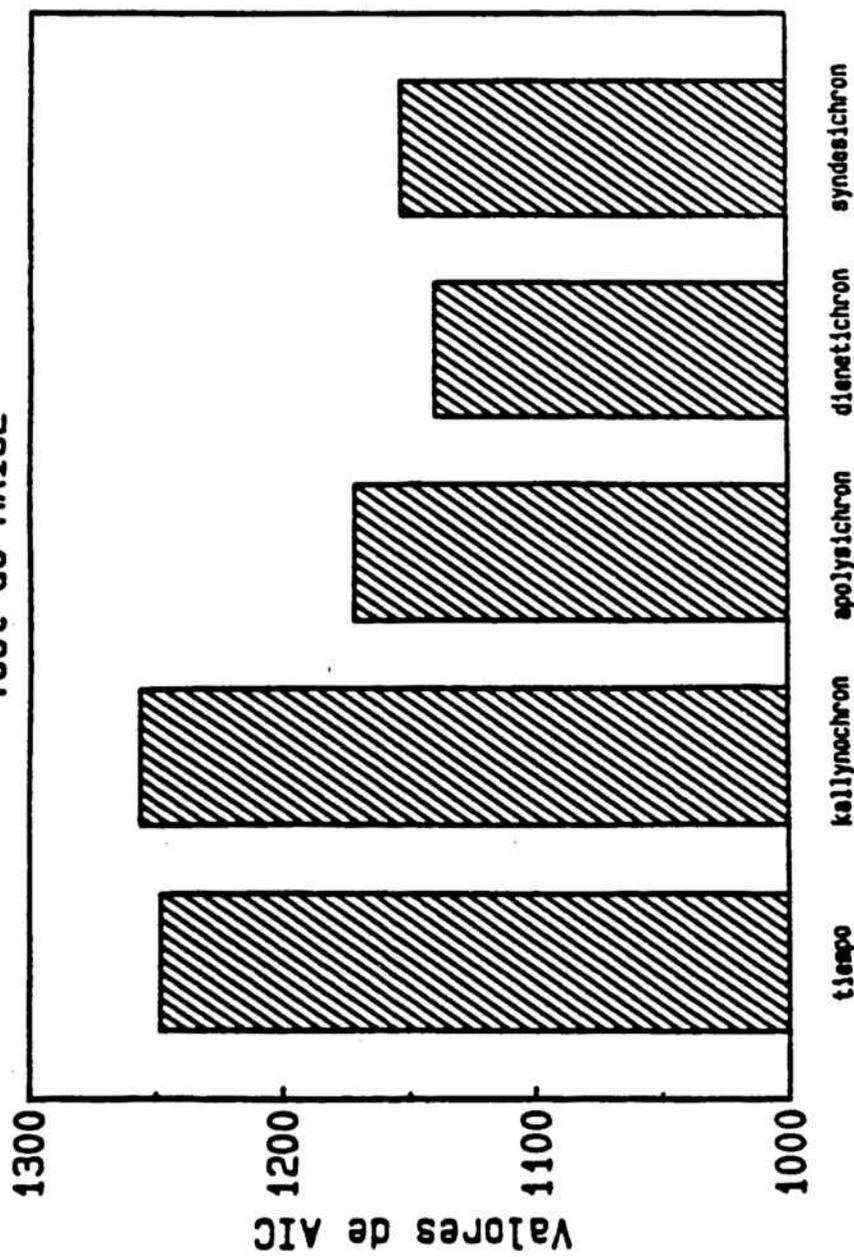


Figura 3.25. Representación gráfica de los resultados obtenidos tras el test de AIC para los ajustes de los diferentes tiempos farmacocinéticos

IV. DISCUSSION

IV. DISCUSION

La propafenona, agente antiarrítmico de Clase I, con actividad antagonista β -adrenérgica, es hoy utilizado principalmente, en clínica humana en pacientes con taquicardia auricular y síndrome de Wolff-Parkinson-White (Hammill y cols., 1987; Ludmer y cols., 1987).

Un limitado numero de estudios comparativos con otros antiarrítmicos, han demostrado que la eficacia antiarrítmica de la propafenona es superior o similar a la quinidina, disopiramida o tocainida (Coumel y cols., 1984; Dinh y cols., 1985) y comparable a la de la lignocaina, flecainida y metoprolol (Nacarella y cols., 1985; Klempt y cols., 1982; Rehnquist y cols., 1984).

Algunos estudios realizados experimentalmente en perros muestran los efectos hemodinámicos y electrofisiológicos a nivel cardíaco de este fármaco (Harder y Belardinelli., 1980; Karagueuzian y cols., 1984).

En clínica humana hoy la propafenona se administra por vía oral en tratamientos crónicos y por via intravenosa en crisis agudas. Es conocido que por vía oral la propafenona sufre un importante efecto de primer paso (Connolly y cols., 1983).

La cinética de la propafenona tras su administración i.v. ha sido descrita en el hombre por medio de un modelo bicompartimental (Hollmann y cols., 1983; Connolly y cols., 1984; Arboix y cols., 1985). Connolly y colabo-

radores constatan la gran variabilidad en el comportamiento cinético de este fármaco. En su estudio encuentran un voluntario en el que la cinética plasmática responde a un modelo tricompartmental mientras que en el resto de los voluntarios la cinética se ajusta bien a un modelo bicompartmental. Por otra parte, se ha observado que la propafenona tiene una cinética dosis dependiente (Frabetty y cols., 1986) debida a una saturación del citocromo P-450 (Siddoway y cols., 1987).

Los resultados obtenidos en otras especies, como es el caso del perro, muestran que la cinética plasmática de la propafenona se ajusta bien a una ecuación monoexponencial (Puigdemont y cols., 1987). Las cinéticas en el resto de las especies estudiadas y que constituyen la base del presente trabajo, con excepciones puntuales, se ajustan mejor a una ecuación biexponencial como sucede en el caso del hombre.

Toda esta variabilidad interindividual e interespecies observada, podría ser debida como postulan Siddoway y colaboradores (1987) al polimorfismo existente en el metabolismo oxidativo de este fármaco que según estos autores es llevado a cabo por el mismo isoenzima hepático encargado del metabolismo de la debrisoquina. A pesar de que no se ha evaluado el fenotipo para la debrisoquina en los sujetos objeto de este estudio, los resultados parecen indicar que en ninguna especie se observaba la presencia de metabolizadores lentos. Todos los animales estudiados presentaban una semivida biológica corta,

bajas concentraciones plasmáticas y un elevado aclaramiento plasmático (tabla 3.18.). Todas estas características corresponden a los metabolizadores rápidos de la propafenona.

Tras la administración del fármaco, los niveles plasmáticos obtenidos en las ocho especies animales estudiadas variaban siendo en general muy bajos (tablas 3.1., 3.2., 3.3., 3.4., 3.5., 3.6., 3.7. y 3.8.), en la literatura sólo se encuentran referencias para el hombre (Hollmann y cols., 1983; Connolly y cols., 1984) y concuerdan con las obtenidas en el presente estudio, a pesar de que todos los autores coinciden en el hecho de la gran variabilidad interindividual existente.

El número elevado de especies utilizadas junto a la variabilidad interindividual observada, ha sido el motivo principal para utilizar un método no compartimental a la hora de evaluar los resultados y de calcular los principales parámetros farmacocinéticos, de este modo se elimina la variable debida al modelo utilizado.

En el caso concreto del perro, si se intentan relacionar los resultados obtenidos (modelo monocompartimental) con los observados en otras especies (modelo bicompartmental), se hace difícil extraer conclusiones ya que se deberán comparar modelos distintos entre sí.

Al utilizar un modelo no compartimental como el de momentos estadísticos, descrito en el apartado de material y métodos, la correlación entre especies realizada a partir de los parámetros farmacocinéticos es más

correcta ya que dichos parámetros se obtienen a partir del area bajo la curva que se calcula del mismo modo para todos los animales (tablas 3.10., 3.11., 3.12., 3.13., 3.14., 3.15., 3.16. y 3.17.).

Para el hombre se han encontrado en todos los individuos valores cercanos a una hora (tabla 3.15.), éstos, son comparables a los valores encontrados en los estudios en humanos realizados por Hollmann y colaboradores (1983). Estos autores analizan la cinética de la propafenona tras una dosis total intravenosa de 70 mg y observan una semivida biológica que oscila entre 2.3 y 4.1 horas. Podría decirse que la variabilidad no es significativa y que no encuentran ningún metabolizador lento en el grupo estudiado. Connolly y colaboradores (1984) en cambio, a partir de la administración de una dosis de 1 mg/kg encuentran una gran variabilidad interindividual en todos los parámetros farmacocinéticos calculados. De los 15 sujetos participantes en su estudio, encuentran valores para la semivida biológica que oscilan entre 2.4 y 11.8 horas por lo que podría esperarse la presencia de metabolizadores rápidos y lentos.

En lo que hace referencia al resto de los animales utilizados vemos que los valores para la semivida biológica oscilan según el peso, obteniendose un valor mínimo para el ratón con una media de 31.5 min y un valor máximo para el caballo con una media de 101.6 min. En el caso del ternero se observa un valor bajo de acuerdo con

lo que cabría esperar a la vista de los valores obtenidos para el resto de especies animales. Esto se debe probablemente a un metabolismo hepático más rápido. La carencia de estudios bioquímicos en esta especie impide afirmar tal hipótesis (tabla 3.16.).

Es frecuente que en el engorde de terneros y sobretodo cuando son destinados a producción de carne, se administren anabolizantes de forma periódica ya sea en la dieta o bien, mediante implantes subcutaneos. No obstante, a los terneros utilizados en el presente estudio, no se les administró nunca este tipo de fármacos. También existió un control del pienso y a ninguna de las sustancias que se les administraba se le conocen efectos como inductor enzimático.

Como se puede observar en la tabla 3.18. el ternero presenta además un valor para el aclaramiento plasmático muy superior al resto de las especies, hecho que confirma lo expuesto anteriormente. Para el resto de los animales estudiados los valores para el aclaramiento varían desde 3.3 ml/min en el ratón hasta 7119.6 ml/min en el caballo. Aquí, como sucedía en el caso de la semivida biológica, el resto de especies presentan valores intermedios y en general estos aumentan al aumentar el peso medio de las especies. Esto concuerda con la teoría de Boxenbaum (1982) de que los animales de menor tamaño generalmente eliminan los fármacos de sus organismos más rápidamente por unidad de peso que los animales de mayor tamaño. En la tabla 3.18, se puede observar como el ratón elimina la

propafenona a una velocidad de 113.8 ml/min/kg mientras que el caballo lo hace a 18.1 ml/min/kg. El resto de animales presentan valores intermedios, y solo el ternero como se ha expuesto anteriormente presenta un valor anormalmente elevado, 79.7 ml/min/kg.

Respecto a la distribución, tras la administración i.v. de la propafenona se observan valores para el volumen de distribución aparente que en el caso del hombre son comparables con los valores aportados por Hollmann y colaboradores (1983) y que se situaban alrededor de 1.7 l/kg. Connolly y colaboradores (1984) a su vez obtuvieron valores superiores, (3.6 l/kg). Como se observa, los resultados obtenidos en este trabajo para el volumen de distribución del hombre están entorno a 1.78 l/kg. Para el resto de especies estudiadas los valores variaban: en ratón, rata, conejo y ternero oscilaban alrededor de los 5 l/kg, en perro y caballo eran de 3 l/kg y en el cordero alcanzaban valores de 10 l/kg.

Al no existir en la literatura datos para la propafenona en estas especies no se pueden contrastar estos resultados, pero dada la gran variabilidad observada para el hombre por los distintos autores, y en concreto por Connolly y colaboradores (1984) que observan volúmenes de distribución que oscilan entre 1.1 y 10 l/kg, se puede pensar que además de las características fisiológicas como la edad, peso, % de agua corporal, etc... influyen también los factores metabólicos antes mencionados.

Como se observa en la tabla correspondiente (3.18.), junto a los valores para el volumen de distribución aparente en fase β ($V\beta$), aparecen los valores para el volumen de distribución en estadio estacionario (V_{ss}). Ambos parámetros se utilizan para mostrar la distribución del fármaco.

Cuando se quiere valorar la capacidad de un órgano para eliminar un compuesto del organismo, el parámetro farmacocinético y biológico más apropiado para describir la eficacia y estabilidad con la que se lleva a cabo este proceso, es el aclaramiento intrínseco de la fracción de dicho compuesto que se encuentra libre en el plasma.

Para proceder al cálculo del Cl_{int} , en primer lugar se debe conocer la fracción de la propafenona que se encuentra libre en el plasma de cada una de las especies estudiadas.

Para el hombre, perro y rata, hay un trabajo (Higuchi y cols., 1985) que describe la unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas. En las tres especies la unión es muy elevada, este autor observa que "in vivo" es de 69-88% en ratas, 90-95% en perros y de 77-89% en hombres.

Este elevado porcentaje de unión había sido ya descrito con anterioridad por Seipel y Breithardt (1980) para el hombre, y según estos autores superaba el 95%.

En la tabla 3.20. se puede observar el porcentaje de unión de la propafenona a las proteínas del plasma en las ocho especies objeto de este estudio. En todos los

animales el porcentaje de unión era elevado (94-99%), datos que concordaban con los obtenidos por autores citados anteriormente. También se puede ver que esta unión aumenta con el incremento de la concentración de propafenona presente en el ratón, el cordero, el hombre y el caballo, y este aumento es estadísticamente significativo ($p < 0.01$). Para el resto de animales no se observan diferencias del porcentaje de unión de la propafenona a las proteínas al variar la concentración de fármaco presente (figura 3.10.).

Es conocido que la propafenona posee una unión específica a la α_1 -glicoproteína (Gillis y cols., 1985), debido a la naturaleza básica de este compuesto.

Con la idea de ampliar los conocimientos sobre la unión de la propafenona a las proteínas, se procedió al estudio del perfil protéico del plasma de las distintas especies. Para reducir al máximo la variabilidad de las estimas realizadas la determinación se llevó a cabo por el mismo equipo, al mismo tiempo y empleando las mismas técnicas.

A pesar de la variabilidad interindividual e interespecie normal en los perfiles protéicos, (tabla 3.20.) debido al control genético de la síntesis de proteínas y también a las influencias fisiológicas, los valores obtenidos para las ocho especies eran comparables con los pocos datos disponibles en la literatura para las correspondientes especies (Caisey y cols., 1980 y Guarino

y cols., 1973).

No se pudo establecer ninguna correlación entre la unión de la propafenona y las fracciones protéicas halladas en cada especie, al contrario de lo que ocurría con otros fármacos que se unían a la α_1 -glicoproteína (Piafsky y cols., 1977; Belpaire y cols., 1982 y Urien y cols., 1988). Posiblemente la propafenona se unía también a otras fracciones protéicas con diferentes tipos de puntos de unión y afinidad, tal como se había observado en estudios realizados en fracciones protéicas purificadas del plasma humano (Gillis y cols., 1985).

Esta dificultad para establecer una correlación también podría ser debida al elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de la propafenona, que haría difícil observar los cambios producidos por variaciones en las cantidades de α - globulina presentes en el plasma.

Una vez obtenida la fracción libre de propafenona en el plasma se puede evaluar la capacidad metabólica del hígado o en concreto de los hepatocitos para este fármaco.

En la tabla 3.21. aparecen los parámetros fisiológicos calculados para cada una de las especies mediante diferentes ecuaciones alométricas, y también los valores de f^u (fracción libre en el plasma) y Cl_n hallados para la propafenona.

La propafenona, es un fármaco con las características adecuadas para permitir el cálculo del Cl_{int} en

diferentes especies, tal como hizo Boxenbaum (1980) con la antipirina y como se ha expresado en el apartado de material y métodos. Así, la propafenona cumple las siguientes características:

___ La diferencia entre Cl_n y Q_n es suficientemente elevada como para permitir el cálculo del denominador de la ecuación:

$$Cl^{u}_{int} = (Q_n \cdot Cl_n) / f^u (Q_n - Cl_n)$$

___ La propafenona se elimina mayoritariamente mediante metabolismo hepático, via hidroxilación y conjugación, y solamente un 1% es excretado sin metabolizar en orina y heces (Hege y cols., 1984)

___ A las dosis utilizadas usualmente en clínica, la propafenona presenta una cinética de 1^{er} orden, aunque presenta una cinética no lineal a dosis superiores (Connolly y cols., 1983b).

___ Los datos necesarios para la obtención del Cl^{u}_{int} han sido calculados a partir de las determinaciones realizadas en el plasma de los animales utilizados en este estudio, o como en el caso del flujo hepático se han calculado a partir de las ecuaciones alométricas clásicas.

Si se tiene en consideración el metabolismo mayoritariamente hepático de la propafenona y se asume que los fármacos producen su efecto dependiendo de la concentración de su fracción libre que se encuentra en la sangre, entonces el aclaramiento intrínseco de la

fracción libre es el parámetro farmacológico que mejor define la capacidad del organismo para eliminar el fármaco.

Wilkinson y Shand (1975) y Rowland (1976) han obtenido las ecuaciones adecuadas para explicar este modelo. Para utilizarlo se debe partir de un fármaco con un comportamiento lineal que, como se ha expuesto en el caso de la propafenona, se da a dosis terapéuticas (utilizadas en este trabajo) aunque no a dosis superiores (Connolly y cols., 1983b).

Como se puede observar de los resultados obtenidos tras dichos cálculos (tabla 3.21.) dos son los factores que condicionan el aclaramiento plasmático de la propafenona, por un lado la fuerte unión a las proteínas plasmáticas y por otro la dependencia del flujo hepático.

El hecho de que en algunos animales el aclaramiento total o sistémico sea superior al flujo hepático nos podría indicar la existencia de otro sistema de eliminación además del metabolismo hepático, pero esto estaría en oposición con los resultados obtenidos por Hege y colaboradores (1984) que describen el metabolismo de la propafenona como exclusivamente hepático.

Si se comparan los resultados obtenidos para el aclaramiento sistémico frente a los del aclaramiento hepático aparecen diferencias, siendo éstas lógicamente debidas a la influencia del flujo hepático.

Cabe destacar también el elevado valor hallado para

el aclaramiento intrínseco de la fracción de fármaco libre y que indica la gran capacidad metabólica del hígado para la propafenona.

La importante diferencia observada entre el aclaramiento total (tabla 3.18.) y el intrínseco (tabla 3.21.) de la fracción libre se debe a la fuerte unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas.

A parte de las características de tipo general para todas las especies, si se comparan los valores individuales obtenidos para cada una de ellas, se observa que para el ternero y el cordero la depuración del fármaco es más rápida de lo que cabría esperar mientras que para el hombre los valores hallados son inferiores, o sea que elimina el fármaco más despacio de lo que se podría preveer. Este hecho se observa para el aclaramiento total o sistémico y se acentua para el intrínseco (figuras 3.15. y 3.17.)

Boxenbaum (1980), en su estudio alométrico con la antipirina representa graficamente el aclaramiento intrínseco de la fracción libre de este fármaco frente al peso en diferentes mamíferos, y observa que los valores referentes al hombre, están por debajo de los que teoricamente se esperaban en relación a su peso; y esto a su vez estaba en consonancia con la hipótesis de Brodie (1964) de que "los fármacos son metabolizados en el hombre más lentamente que en los animales de laboratorio".

Es ya conocido que la variabilidad en el metabo-

lismo de los fármacos, que presentan las especies de mamíferos entre si, se debe principalmente a las diferencias genéticas y también a un gran número de factores como son el estado nutricional, la dieta, las condiciones ambientales, la presencia de enfermedades etc...

En el mismo trabajo citado anteriormente, Boxenbaum observa que el aclaramiento intrínseco para el hombre es aproximadamente una séptima parte menor de lo esperado.

Boxenbaum, considerando al aclaramiento intrínseco como el indicador del metabolismo de los fármacos, probó con otros fármacos y encontró que en las benzodiazepinas se observaba este mismo fenómeno y más tarde con la fenitoina obtuvo un resultado similar.

Los valores obtenidos para la propafenona, vienen a confirmar este hecho ya que de acuerdo con lo esperado el hombre presenta un metabolismo más lento que el resto de animales como se puede observar en la tabla 3.18.

En el año 1982, de nuevo Boxenbaum, estableció una correlación entre el aclaramiento plasmático, la longevidad y el peso del animal. Utilizó para ello el índice de esperanza de vida máxima (MLP) y lo multiplicó por el aclaramiento plasmático, con ello se puede conocer el volumen de plasma que es depurado de fármaco durante toda la vida del animal. Con este ajuste se obtuvo una correlación mucho mejor, sobre todo para el hombre, donde el valor experimental se acercaba mucho más al teórico.

En la tabla 3.22, aparecen representados los pesos corporales y del cerebro de cada una de las especies así

como tambien los indices de esperanza de vida máxima. Para la masa cerebral se han obtenido 2 valores distintos para cada animal, el primero se ha obtenido experimentalmente y el segundo a partir de la ecuación de Adolph correspondiente (1949). En la mayoría de los animales el valor teórico viene a ser el doble del experimental. Solo en el perro y en el hombre sucede lo contrario, es decir, que el valor experimental es superior al teórico. En el caso concreto del hombre la diferencia es considerable (8.4 veces), esto repercute en el cálculo del MLP que será superior a lo esperado, tanto para el perro como para el hombre.

Esta podría ser una de las explicaciones para las diferencias entre el valor teórico y el observado en algunos de los parámetros farmacocinéticos. Si se tiene en cuenta que el MLP está directamente relacionado con el peso cerebral de los animales, entonces se podría establecer una correlación entre el grado de encefalización de un animal y la velocidad de su metabolismo.

Al igual que Boxembaum con la fenitoina y el clonazepam, en el presente estudio se obtienen mejores ajustes al multiplicar el aclaramiento plasmático de la propafenona por el índice de esperanza de vida máxima en cada una de la especies. Sobretudo en el caso del hombre, donde se consigue que el valor experimental se ajuste mejor a la recta teórica (tabla 3.23. y figura 3.19.).

En las figuras 3.18 y 3.19 aparecen las representaciones gráficas del aclaramiento plasmático por el MLP y

el aclaramiento intrínseco por el MLP respectivamente, se observa a simple vista una mejora importante en el ajuste respecto a las figuras 3.15 y 3.17 en las que se presentaban los mismos valores pero sin modificar por el MLP. Para confirmar esto en la tabla 3.23 aparecen los coeficientes de correlación que vienen a corroborar la mejora de estos ajustes.

Hasta este momento se ha tenido en cuenta el aclaramiento para valorar las diferencias entre especies. No obstante, si se toma el volumen de distribución de la propafenona para cada especie y se representa en coordenadas logarítmicas respecto al peso, se obtienen las ecuaciones alométricas que podemos observar en las figuras 3.13 y 3.14. para V_B y V_{ss} respectivamente.

Tanto V_B como V_{ss} se pueden representar por medio de dichas ecuaciones y en ambos casos obtenemos exponentes muy próximos a la unidad, lo cual indica que el volumen de distribución y el peso son directamente proporcionales.

En el año 1983, Swabb y Bonner obtienen la cinética del aztreonam para el hombre basándose en los datos en diferentes especies animales. La buena correlación que se observa para el volumen de distribución se debe según estos autores a la constancia observada en la unión a las proteínas plasmáticas y en la eliminación del fármaco por medio de excreción renal. Según el punto de vista de estos autores en el caso de una eliminación por medio de

metabolismo hepático o biotransformación no sería posible obtener tan buena correlación. No ocurre así con la propafenona, donde a pesar de eliminarse básicamente mediante metabolismo hepático, se obtienen muy buenas correlaciones para los volúmenes de distribución entre las especies estudiadas.

En el año 1984, Sawada y colaboradores realizaron dos estudios orientados hacia este tema, uno de ellos sobre la predicción del volumen de distribución en fármacos de naturaleza básica, y el otro en antibióticos β -lactámicos. En ambos casos se obtienen valores experimentales en animales que más tarde se interpolan al hombre. En estos trabajos se pueden demostrar que las diferencias entre especies observadas para el volumen de distribución pueden ser atribuidas en un alto grado a las diferencias encontradas en la unión a proteínas plasmáticas (f^u) de las diferentes especies.

Esto se podría aplicar a la propafenona, en la figuras 3.13. y 3.14. se observa una buena correlación para el V_B y V_{ss} respectivamente, según Sawada y colaboradores podría estar relacionada con la poca variabilidad encontrada en el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas o en lo que es lo mismo, en la fracción de propafenona libre en el plasma (f^u). El alto grado de unión también juega un papel importante en la eliminación del fármaco como ya hemos visto anteriormente, e influye en la estabilidad del volumen de distribución.

Con todo esto se puede afirmar que el volumen de distribución de la propafenona, es un parámetro que puede ser estimado con bastante precisión utilizando la ecuación alométrica obtenida en el presente trabajo (tabla 3.23. y figuras 3.13. y 3.14).

Las diferencias observadas entre los valores de V_B y V_{ss} son normales si se tiene en cuenta que el V_B es un parámetro más ligado a la eliminación del fármaco mientras que el V_{ss} representa mejor la fase de distribución. Cuando disminuye la constante de eliminación, entonces el valor de V_B se acerca al de V_{ss} (Benet y Galeazzi, 1979).

En la tabla 3.23, se observan las ecuaciones alométricas obtenidas para todos los parámetros farmacocinéticos estudiados en la propafenona.

Para la semivida biológica y el tiempo medio de residencia los exponentes alométricos son 0.112 y 0.114 respectivamente. Günther (1973) constató el hecho, ya descrito empíricamente por Dedrick, de que la mayoría de los procesos biológicos o fisiológicos ocurren en espacios de tiempo representados por ecuaciones alométricas con coeficientes cercanos a 0.25. Así por ejemplo, la ecuación para la frecuencia cardíaca tiene un exponente alométrico de 0.28, el mismo exponente presenta la frecuencia respiratoria (Stahl, 1963; Günther y cols., 1966; Gould, 1966 y 1979), para la frecuencia peristáltica es de 0.31, y para la duración de un ciclo circula-

torio es de 0.21 (Lindsted y Calder III, 1981).

Günther obtuvo la siguiente función para los tiempos biológicos (t_b):

$$t_b = \text{constante} \times P^{0.25}$$

Kleiber (1975) mostró una relación similar para valorar los procesos metabólicos (M):

$$M = \text{constante} \times P^{0.75}$$

Muchos autores han obtenido ecuaciones con exponentes alométricos cercanos a 0.75 al evaluar diferentes procesos metabólicos (Adolph, 1949; Drabkin, 1959; Brody, 1964; Gould, 1966; Lindstedt y Calder III, 1981; Weiss y cols., 1977). Si se tiene en cuenta que el hígado o el riñón son los máximos responsables de los procesos de eliminación de los xenobióticos, es lógico pensar que el tamaño y el flujo sanguíneo de estos órganos estará relacionado con su propia capacidad metabólica. Gould (1966) y anteriormente Adolph (1949), propusieron exponentes alométricos para el peso del riñón y del hígado de aproximadamente 0.85. Más tarde Boxenbaum (1980) encontró un valor de 0.894 para el flujo hepático, y un valor de 0.885, para el exponente alométrico del Cl_{int} de la antipirina, fármaco que se elimina totalmente por metabolismo hepático. El elevado metabolismo hepático de la propafenona explicaría, siguiendo el razonamiento de Gould, que se encontraran exponentes para los aclaramientos total, hepático e intrínseco de 0.865, 0.872 y 0.896 respectivamente.

La ecuación de Kleiber (1975) permite calcular el

tiempo de intercambio, al relacionar la capacidad energética del organismo, con la tasa metabólica, ambas ecuaciones expresadas en función del peso:

$$\begin{aligned} \text{tiempo de intercambio} &= \frac{\text{Potencial energético termodinámico}}{\text{tasa metabólica}} = \\ &= \frac{a_1 P^1}{a_2 P^{0.75}} = a_1/a_2 P^{0.25} \end{aligned}$$

El aumento de los exponentes obtenidos para los procesos metabólicos de la propafenona (0.865, 0.872, 0.896) explica los valores de los exponentes encontrados para los tiempos biológico (0.112, 0.104).

Los exponentes de las ecuaciones alométricas para V_d y V_{ss} , presentan valores de 0.940 (tabla 3.23) siendo por tanto muy cercanos a la unidad, esto confirmaría que el volumen de distribución aparente para la propafenona es proporcional al peso del animal, proporcionabilidad que también ha sido observada para bastantes fármacos como la ciclofosfamida (Mellet, 1969), metotrexato (Dedrick y cols., 1970), antipirina (Boxenbaum, 1982), fenciclidina (Owens y cols., 1987). Esto se explicaría por las propiedades físico químicas de los tejidos que son similares en todos los mamíferos. Los volúmenes fisiológicos como el plasma o el agua corporal total, se representan mediante ecuaciones alométricas con exponentes 0.96 y 0.99 respectivamente (Mordenti, 1986). La

semejanza entre los exponentes del volumen de distribución aparente y de los volúmenes fisiológicos podría explicarse ya que los fármacos se distribuyen en estos volúmenes fisiológicos.

Por último, para las ecuaciones del $Cl \times MLP$ y $Cl_{int} \times MLP$, se han obtenido exponentes próximos a la unidad. Si se multiplica el aclaramiento intrínseco de un fármaco, normalizado por el peso corporal del animal, por el MLP el resultado es una constante:

$$Cl_{int}^{u} \times MLP / P = \text{constante}$$

Este valor representa el volumen de plasma depurado por unidad de peso corporal si el animal estuviera expuesto al fármaco durante toda su vida. En 1984, Boxenbaum observó para 15 especies de mamíferos distintas que el producto $Cl_{int}^{u} \times MLP / P$ para la antipirina era constante.

En el caso de la propafenona el coeficiente alométrico obtenido es de 1.158 (tabla 3.23), este valor es cercano a la unidad y por tanto se puede considerar que para este fármaco el producto $Cl_{int}^{u} \times MLP$ es directamente dependiente del peso. Lo mismo ocurre cuando se trata del producto de $Cl \times MLP$, para la propafenona el exponente alométrico obtenido es de 1.116, como en el caso anterior este valor es muy cercano a la unidad y por tanto será también directamente dependiente del peso. Muchos autores han encontrado relaciones alométricas similares para distintos fármacos (Boxenbaum, 1983; Owens

y cols., 1987; Pedraz y cols., 1988).

De lo expuesto se deduce que los resultados obtenidos para la propafenona concuerdan con la teoría de Boxenbaum "phase I hepatic pharmacokinetic stuff" la cual parte de la idea de que cada animal está dotado de una capacidad predeterminada genéticamente para eliminar xenobióticos.

Hasta este momento, se ha valorado la mayor o menor correlación obtenida para los diferentes parámetros farmacocinéticos de la propafenona, y se han obtenido las ecuaciones alométricas correspondientes, con sus respectivos coeficientes de correlación que en la mayoría de casos presentaban un buen ajuste.

Todo el esfuerzo humano y material que supone el estudio alométrico de un fármaco tiene como compensación la obtención de más información, no solo sobre el fármaco sino también sobre el comportamiento cinético de las diferentes especies frente a él. Además cabe destacar la posibilidad de disponer de unas ecuaciones a partir de las cuales, interpolando, se pueden obtener los parámetros cinéticos teóricos para cualquier especie, desde el hombre (en casos de fármacos tóxicos) a otra especies animales de más difícil acceso.

A partir de las ecuaciones calculadas se han interpolado de forma teórica los parámetros farmacocinéticos para cada una de las especies que tomaron parte en

el estudio. Para hacer los cálculos de dichas ecuaciones, se ha prescindido en cada caso del valor del parámetro correspondiente a la especie a la que se iba a interpolar. El motivo de esta exclusión era no influenciar las ecuaciones con los resultados de la especie a interpolar. No se apreciaron grandes cambios en las ecuaciones al prescindir de los resultados de una especie, ni aun en el caso del caballo o el ratón que por ser los extremos podían presentar errores mayores. Esto se debe probablemente a la significatividad que se logra al utilizar un número elevado de datos, en este caso ocho especies animales.

Una vez obtenidas las ecuaciones para cada parámetro farmacocinético se procedió al cálculo, para todas las especies, de los valores teóricos o "interpolados" y se compararon con los "experimentales" (tablas 3.24., 3.25., 3.26., 3.27., 3.28., 3.29., 3.30. y 3.31.).

Es de destacar que la utilidad de los estudios alométricos no se limita solamente a su aplicación al hombre sino que tiene también gran importancia en estudios de medicina veterinaria donde se pueden interpolar los resultados de unos animales a otros de más difícil manipulación o acceso.

En el caso de la propafenona y debido a sus efectos como antiarrítmico, tendrá aplicación veterinaria sobretodo en el perro y en el caballo. Hoy día los fármacos antiarrítmicos se están introduciendo en la clínica veterinaria de una forma importante, sobretodo en

estas especies.

La interpolación entre especies no siempre es posible ya que para ello es necesario tener datos de animales con pesos inferiores y superiores a los del animal en cuestión, en el caso del caballo este hecho dificulta el trabajo ya que las especies de pesos superiores son de difícil acceso, por tanto lo único que se podrá establecer es una correlación, pero nunca una interpolación. Al estar en el extremo, tendrá más influencia en la recta de regresión y su cálculo estará ligado a un error mayor. En el resto de las especies, por tener un tamaño intermedio, la interpolación no presenta excesivas dificultades y es fácil obtener buenos resultados.

Es evidente que los valores teóricos obtenidos para los parámetros cinéticos, se ajustan bastante a los valores observados en la mayoría de los animales estudiados, tan solo se presentan problemas en el cálculo del aclaramiento intrínseco, esto es hasta cierto punto lógico si se tiene en cuenta que la propafenona se elimina casi totalmente mediante metabolismo hepático y por tanto la variabilidad entre especies y entre individuos de una misma especie es más patente. El resto de parámetros farmacocinéticos no presentan tan marcadas diferencias. Las diferencias entre los valores observados y teóricos se encuentran en la última columna de las tablas, expresadas en porcentajes. Como se ha señalado anteriormente, parece que en todos los animales el

parámetro que se interpola peor es el aclaramiento intrínseco del fármaco libre en el plasma. Esto podría estar influenciado por el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas que varía de unas especies a otras, y no guarda ninguna relación con el peso.

A parte del Cl^{int} , es de destacar el buen ajuste obtenido para el aclaramiento total en todos los animales excepto en el cordero (tabla 3.28.) y en el ternero (tabla 3.30.). En el caso concreto del ternero, como ya se había mencionado, aparecen valores anormalmente altos para el aclaramiento, es decir, que estos animales metabolizan el fármaco mucho más rápidamente de lo que cabría esperar según su peso. Debido a esto se obtienen diferencias elevadas entre los valores experimentales y los interpolados o teóricos. No existen datos del metabolismo de los xenobióticos en estos animales, por lo que se hace difícil sacar conclusiones del comportamiento de la propafenona en esta especie.

Si se observan los resultados obtenidos para los volúmenes de distribución, V_B y V_{ss} , se ve que para el ratón, rata, conejo, perro y caballo ambos parámetros obtenidos mediante interpolación no se apartan mucho de los experimentales.

En el hombre y el ternero (tablas 3.29. y 3.30.), aparecen diferencias mayores cuando se comparan los valores de los volúmenes de distribución obtenidos por interpolación y los experimentales, en el hombre en concreto aparecen unas diferencias del 60 % que indican

que la propafenona se distribuye menos de lo que cabría esperar a partir de los valores teóricos.

En el caso del cordero (tabla 3.28.) aparecen diferencias importantes y los datos experimentales son aproximadamente 3 veces los interpolados o teóricos, tanto para el V β como el V α . Esto indicaría una distribución mucho mayor que la esperada para esta especie.

Por último, en la interpolación de la semivida biológica ($t_{1/2}$) y del tiempo medio de residencia (MRT) destacan los valores interpolados para la rata y el cordero que se sitúan muy por debajo de los obtenidos experimentalmente. Para el resto de las especies los resultados para ambos parámetros están cercanos a los experimentales aunque cabe destacar que las diferencias en el caso del MRT son siempre ligeramente superiores a las del $t_{1/2}$, esta diferencia posiblemente sea debida a que cuando se calcula el MRT se están teniendo en cuenta las dos fases de disposición (α y β), mientras que en el $t_{1/2}$ solo se considera la fase lenta de disposición (β).

Un aspecto sorprendente del conjunto de resultados obtenidos con la interpolación de las diferentes especies es el buen ajuste alcanzado por el ratón y el caballo a pesar de ser las dos especies extremas. Esto es un hecho que tiene interés sobretodo en el campo de la clínica veterinaria donde en muchos casos no se dispone de especies con suficiente peso corporal para llevar a cabo la interpolación y se debe extrapolar. En el caso de la

propafenona esta extrapolación no presentaría excesivos errores como se puede apreciar en las tablas 3.24 y 3.31.

Otro aspecto interesante es el buen ajuste obtenido para el perro. Como se ha comentado anteriormente el perro junto al caballo, son las dos especies en las que la terapéutica veterinaria de antiarrítmicos es más usual, por ello puede ser de utilidad la obtención de buenas interpolaciones para la propafenona con vistas a su posible utilización en un futuro.

En el hombre, que ha sido el centro de la mayoría de los estudios alométricos, la propafenona presenta algunas diferencias entre los valores experimentales y los extrapolados sobretodo en el aclaramiento y el volumen de distribución. Si en especies como el perro se acusaba el efecto del metabolismo hepático de este fármaco, siendo éste un animal con una tasa de metabolismo oxidativo alta, en el hombre, Boxenbaum señala en diversos trabajos que la capacidad metabólica del hombre está muy por debajo de lo que cabría esperar si se compara con el resto de mamíferos, este podría ser el caso de la propafenona. (tabla 3.29).

A parte de ser un fenómeno descrito por diversos autores, un hecho que podía venir a aumentar el error es la elevada concentración observada en los primeros tiempos y que podría saturar los enzimas responsables del metabolismo de dicho fármaco dificultando de este modo su eliminación.

Junto a los buenos ajustes obtenidos para la mayoría de las especies, se deben resaltar las grandes diferencias observadas en el ternero y el cordero (tablas 3.28. y 3.30.) para ambos resultados, interpolados y experimentales. Esto indicaría que en estas especies los valores obtenidos interpolando no serían demasiado fiables para la propafenona.

A la vista de estos resultados se puede concluir que en fármacos que utilizan el metabolismo hepático como vía única de eliminación, se deberán utilizar con precaución los valores interpolados para el hombre.

Como se había expuesto anteriormente (ver introducción) en los trabajos de Boxenbaum (1980, 1982) ya se presentaba esta problemática con la antipirina. Para solventar esto se realizó un ajuste en el que se multiplicaba el Cl_{int} por el índice de esperanza máxima de vida (MLP), y se representaba frente al tiempo. Con esta modificación, se obtenía un ajuste mucho mejor en el que los valores para el hombre se acercaban a los valores teóricos. Con la propafenona también se ha realizado este ajuste, tanto para el aclaramiento plasmático como para el aclaramiento intrínseco (tabla 3.23.). Aunque la mejora es visible en ambos casos, es de resaltar el resultado obtenido para el aclaramiento intrínseco en el hombre, donde se aprecia una mejora del 16%. En el resto de las especies no se observan grandes cambios. Este fenómeno viene provocado por la baja tasa de metabolismo del hombre frente al resto de mamíferos, y la explicación

seguramente reside en su longevidad anormalmente aumentada (figuras 3.17. y 3.19.).

Yates y Kugler (1986), presentaron la teoría de la neotenia como una hipótesis alternativa para explicar este hecho (ver introducción). La neotenia o retraso en el desarrollo del fenómeno evolutivo se aplica particularmente al hombre debido al alto grado de encefalización y de longevidad que presenta, comparado con otros primates y con el resto de los mamíferos (Gould, 1977). Si tenemos en cuenta la relación que parece existir entre la longevidad y el metabolismo hepático, tal vez esta longevidad aumentada en el hombre justificaría su metabolismo más lento.

En el último apartado de este trabajo se han calculado los diferentes tipos de tiempo farmacocinético existentes propuestos por diferentes autores (Dedrick, Boxenbaum y Ronfeld) con la finalidad de ver con cual de ellos se consigue un mejor ajuste de todos los puntos experimentales a una ecuación única (ver material y métodos).

Dedrick y colaboradores en 1970 fué el primero que realizó modificaciones en el tiempo para conseguir lo que llamó "tiempo equivalente" entre una serie de especies diferentes, frente al metotrexato. Con la utilización de estas nuevas medidas de tiempo farmacocinético Dedrick y colaboradores consiguieron superponer las curvas de niveles plasmáticos para todas las especies.

Partiendo de esta orientación se han realizado

ajustes con todos los tipos de tiempos farmacocinéticos existentes para poder comprobar después, mediante un test estadístico adecuado, cual de ellos presenta un mejor ajuste.

En la primera figura, 3.19, se observa una gran dispersión en los valores de las concentraciones plasmáticas frente a los tiempos cronológicos, sobretudo en la primera parte. La única transformación llevada a cabo con estos resultados es la división de las concentraciones plasmáticas por la dosis por kg de peso.

Una vez realizada esta modificación y mediante un método de regresión no lineal se comprobó que se obtenía un mejor ajuste de los datos a un modelo bicompartimental que a un monocompartimental. Lo mismo sucedió con el resto de tiempos farmacocinéticos, lo que viene a confirmar el hecho ya explicitado en la literatura de que la cinética de la propafenona en términos generales se ajusta mejor a un modelo de dos compartimentos aunque individualmente se encuentre bastante variabilidad. La rapidez de la primera fase, que en algunos animales no se llega a ver, es en donde se presenta la mayor variabilidad.

El primer tiempo farmacocinético comprobado es el kallynochron (tabla 3.32.). Esta medida se utiliza cuando se considera que el exponente de la ecuación alométrica del volumen de distribución es igual a la unidad. En el caso de la propafenona dicho exponente es 0.94, por lo que se consideró semejante a uno y se intentó dicho

ajuste, aunque más tarde se hizo de nuevo con apolysichrons, es decir, considerando que el exponente del volumen de distribución era distinto a la unidad. El motivo de realizar ambos ajustes era obtener más información y poder ver con que modelo se conseguía una mayor superposición de los datos experimentales.

En ambos casos los resultados eran mejores a los obtenidos para el tiempo cronológico, sobretodo en el caso de los apolysichrons donde la dispersión de los puntos experimentales era menor (figuras 3.21. y 3.22.).

En la figura 3.23. se observa la representación gráfica de los resultados experimentales respecto a los dienetichrons. En esta nueva unidad farmacocinética se introduce el concepto del índice de esperanza de vida máxima. Esta medida de la longevidad de cada especie es de gran utilidad en los estudios alométricos como se ha podido ver en los trabajos de Boxenbaum para el Cl y el Cl_{int} de la antipirina y como se ha descrito anteriormente en este estudio. Los ajustes obtenidos con esta unidad farmacocinética, el dienetichron, muestran una buena superposición de los datos para todas las especies estudiadas.

Los dienetichrons además son particularmente interesantes debido a que son practicamente independientes del tiempo cronológico, es decir, que el tiempo cronológico tiene un peso específico menor en esta unidad de tiempo que en el resto y que en cambio tienen más relevancia factores característicos de cada especie como

son el peso corporal y cerebral.

Por último se han calculado los tiempos en syndesichrons y como podemos ver en la figura 3.23 la superposición lograda también es buena, la mayoría de concentraciones se encuentran en los primeros tiempos, se ha ampliado la gráfica con la finalidad de mejorar su visión. Para el cálculo de esta unidad de tiempo se ha tenido en cuenta el aclaramiento plasmático del fármaco y el índice de esperanza de vida máxima para cada especie. La diferencia con los dienetichrons es que aquí el tiempo cronológico tiene un valor y una mayor influencia.

Una vez realizados todos los ajustes para los diferentes tiempos farmacocinéticos era necesario conocer cual de ellos era el más fiable y el más significativo, a pesar de que a simple vista se podía tener una idea de la bondad del ajuste. Se aplicó el test de MAICE (Akaike, 1973) y se obtuvieron unos valores que se muestran en la tabla 3.36. En ellos se ve que el modelo más adecuado para la propafenona es el de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo en dienetichrons, ya que con él se consigue la máxima superposición de todos los puntos a la curva única representativa de la evolución del fármaco en el plasma de todas las especies utilizadas.

V CONCLUSIONES

1.- Tras la administración de una dosis de propafenona de 2 mg/kg en las ocho especies estudiadas, todos los animales presentan una semivida biológica corta, bajas concentraciones de fármaco en el plasma y un elevado aclaramiento plasmático. Todas estas características corresponden a los metabolizadores rápidos de la propafenona.

2.- La semivida biológica aumenta al aumentar el peso del animal, situándose el mínimo en el ratón con un valor medio de 31.5 min y el máximo en el caballo con 101.6 min. Para el hombre se encuentran en todos los sujetos valores cercanos a los 60 min. El resto de animales presentan valores intermedios excepto en el caso del ternero en donde se obtuvieron valores anormalmente bajos.

3.- Para el aclaramiento plasmático se observa el mismo fenómeno, con unos valores que varían desde 3.3 ml/min en el ratón hasta 7119.6 ml/min en el caballo. El ternero presentó un valor anormalmente elevado, como era de esperar a partir del valor obtenido para la semivida biológica.

4.- Se confirmó, para la propafenona, la teoría de Boxembaum de que los animales de menor tamaño generalmente eliminan los fármacos más rápidamente que los de tamaño mayor. Así, el ratón elimina el fármaco a una

velocidad de 113.8 ml/min/kg mientras el caballo lo hace a 18.1 ml/min/kg. El resto de animales presentan valores intermedios.

5.- El volumen de distribución también aumenta con el peso del animal, pero al calcularlo por kg de peso se constata la gran variabilidad existente entre las distintas especies. Así, mientras para el hombre se obtiene un valor medio de 1.78 l/kg, para ratón, rata, conejo y ternero los valores obtenidos están entorno a 5 l/kg, para perro y caballo a 3 l/kg y para el cordero se alcanzan valores de 10 l/kg.

6.- El porcentaje de unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas es elevado en todas las especies estudiadas, oscila entre un 94 y 99 %, y aumenta al incrementar la concentración del fármaco presente en el plasma.

7.- A diferencia de otros fármacos que se unen a la α -glicoproteína, con la propafenona no se pudo establecer ninguna correlación entre el porcentaje de unión y las fracciones proteicas halladas en cada especie.

8.- Los elevados valores hallados para el aclaramiento intrínseco en todos los animales indican la gran capacidad metabólica del hígado para la propafenona. La diferencia entre el aclaramiento total y el intrínseco se debe a la fuerte unión de la propafenona a las proteínas plasmáticas.

9.- El aclaramiento hepático y el intrínseco también aumentan proporcionalmente con el peso del animal. Para el ternero y el cordero ambos valores son mas elevados de lo que cabría esperar, mientras que para el hombre, el aclaramiento intrínseco observado experimentalmente es inferior al teórico. Al corregirlo por el índice de esperanza máxima de vida, se consigue un ajuste mucho mejor, esto indica que la menor capacidad metabólica del hombre frente al resto de especies viene compensada por su mayor longevidad.

10.- Los parámetros farmacocinéticos pueden ser representados por medio de ecuaciones alométricas que presentan en todos los casos un buen coeficiente de correlación, a pesar de tratarse de un fármaco que se elimina fundamentalmente por metabolismo hepático.

11.- Para todos los parámetros farmacocinéticos, exceptuando el aclaramiento intrínseco, se obtienen buenas interpolaciones en todos los animales, particularmente en el ratón y el caballo, a pesar de ser las dos especies extremas, y por tanto estimadas por extrapolación. En el ternero y el cordero, se observan errores mayores que en el resto de especies.

12.- En el hombre, la propafenona presenta algunas diferencias entre los valores experimentales y los interpolados, sobretudo en el aclaramiento y el volumen de distribución, a la vista de estos resultados se puede

concluir que en fármacos que utilizan el metabolismo hepático como única vía de eliminación, se deberán utilizar con precaución los resultados obtenidos para el hombre.

13.- El cálculo de los diferentes tiempos farmacocinéticos (Kallynochrons, Apolysichrons, Dienetichrons y Syndesichrons) para todos los animales, muestra una mejor superposición de las curvas de niveles plasmáticos para los Dienetichrons, esto ha sido confirmado mediante el test de MAICE.

14.- El estudio de la curva de concentraciones plasmáticas frente a Dienetichrons, mediante un método de regresión no lineal, muestra un ajuste mejor de los resultados a un modelo bicompartimental y lo mismo sucede con el resto de tiempos farmacocinéticos, lo que viene a confirmar el hecho ya explicitado en la literatura de que la cinética de la propafenona, en términos generales se ajusta mejor a un modelo de dos compartimentos aunque individualmente se encuentre bastante variabilidad.

VI. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

ADOLPH, E.F. Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. Science., 109: 579-85 (1949)

AKAIKE, H. Information theory and an extension of maximum likelihood principle. In B. N. Petrov and Csaki F. (eds), Second international symposium on information theory, Akademiai Kiado, Budapest, pp. 267-281 (1973)

AKAIKE, H. A new look at the statistical identification. IEEE Trans. Automat. Contr., 19: 716-723 (1973)

AKAIKE, H. An information criterion (AIC). Math. Sci. 14(153): 5-9 (1976)

ALTMAN, P.L., and DITTMER, D.S. (Eds.), Biology Data Book, 2nd ed., Vol I, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Md., pp. 100, 416-422 (1972)

ARBOIX, M., PUIGDEMONT, A., MOYA, A., and CINCA, J. Pharmacokinetic intravenous propafenone in patients with episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia. Meth. and Find. in Exp. and Clín. Pharmacol., 7: 435-438 (1985)

ARIS, R., On the dispersion of a solute in a fluid flowing through a tube. Proc. Roy. Soc., A235:67-77 (1956)

AXELSON, J.E., CHAN, GL-Y., KIRSTEN, E.B., MASON, W.D., LANMAN, R.C. et al. Food increases the bioavailability of propafenone. Brit. J. of Clin. Pharmacol., 23: 735-741 (1987)

BELPAIRE, F.M., BOGAERT, M.G., and ROSSENEU, M. Binding of β -adrenoceptor blocking drugs to human serum albumin, to α_1 -acid glycoprotein and to human serum. Eur. J. Clin. Pharmacol., 22: 253-256 (1982)

BENET, L.Z. and GALEAZZI, R.L. Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution. J. Pharm. Sci., 68: 1071-1074 (1979)

BISHOFF, K.B., DEDRICK, R.L., ZAHARKO, D.S. and LONGSTRETH. Methotrexate pharmacokinetics. J. Pharm. Sci., 60: 1128-1133 (1971)

BOXEMBAUM, H. Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance: extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin. J. Pharmacokin. and Biopharm., 8(2): 165-176 (1980)

BOXENBAUM, H. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. J.Pharmacokin. Biopharm., 10(2): 201-227 (1982)

BOXENBAUM, H. Evolutionary biology, animal behavior, fourth-dimensional space, and the raison d'être of drug metabolism and pharmacokinetics. Drug Metab. Rev., 14(5): 1057-1097 (1983)

BOXENBAUM, H. and RONFELD, R. Interspecies pharmacokinetic scaling and the Dedrick plots. Am. J. Physiol., 245: R768-R774 (1983)

BOXENBAUM, H. Interspecies pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. Drug Metab. Rev., 15(5-6): 1071-1121 (1984)

BONATI, M., LATINI, R., TOGNONI, G., YOUNG, J.F. and GARATTINI, S. Interspecies comparison of in vivo caffeine pharmacokinetics in man, monkey, rabbit, rat, and mouse. Drug Metab. Rev., 15(7): 1355-1383 (1984-1985)

BRODE, E., SACHSE, R. and HOFFMAN, H.D. Untersuchungen zur analytischen von propafenon mittels interner analogstandardisierung. Arzn. Forsch., 32: 1-6 (1982)

BRODIE, B.B. Of mice, microsomes and man. Pharmacologist, 6: 12-26 (1964)

BRODY, S. Bioenergetics and Growth, Hafner, New York, p. 592 (1964)

BUSS, J., NEUSS, H., BILGIN, Y., and SCHLEPPER, M. Malignant ventricular tachyarrhythmias in association with propafenone treatment. Eur. Heart J., 6: 424-428 (1985)

CALDER, W.A., III Size, function, and life history. Harvard University Press: Cambridge, M.A., (1984)

CAISEY, J.D., and KING, D.J. Clinical chemical values for some common laboratory animals. Clin. Chem., 26: 1877-1879 (1980)

CONNOLLY, S.J., KATES, R.E., LEBSACK, C.S., HARRISON, D.C., and WINKLE, R.A. Clinical pharmacology of propafenone. Circulation, 68: 589-596 (1983b)

CONNOLLY, S.J., KATES, R.E., LEBSACK, C.S., ECHT, D.S., MASON, J.W. et al. Clinical efficacy and electrophysiology of oral propafenone for ventricular tachycardia. Am. J. of Cardiol., 52: 1208-1213 (1983a)

CONNOLLY, S.J., LEBSACK, C.S., WINKLE, R.A., and KATES, R.E. Propafenone disposition kinetics in arrhythmia patients. Clin. Pharmacol. and Ther., 36: 163-168 (1984)

COUMEL, P., LECLERCQ, J.F., and ASSAYAG, P. European experience with the antiarrhythmic efficacy of propafenone for supraventricular and ventricular arrhythmias. Am. J. of Cardiol., 54: 60D-66D (1984)

CUTLER, R.G. Evolution of longevity in primates. J. Hum. Evol., 5: 169-202 (1976)

CUTLER, R.G. Evolution of human longevity: a critical overview. Mech. Ageing Dev., 9: 337-354 (1979)

CUTLER, D.J. Theory of the mean absorption time, an adjunct to conventional bioavailability studies. J. Pharm. Pharmacol., 30: 476 (1978)

CHILSON, D.A., HEGER, J.J., ZIPES, D.P., BROWNE, K.F., and PRYTOWSKY, E.N. Electrophysiological effects and clinical efficacy of oral propafenone therapy in patients with ventricular tachycardia. J. of the Am. Coll. of Cardiol., 5: 1407-1413 (1985)

DEDRICK, R.L., BISCHOFF, K.B. and ZAHARKO, D.S. Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740). Cancer Chemother. Rep., part 1 54(2): 95-101 (1970)

DINH, H., MURPHY, M.L., BAKER, B.J., DE SOYZA, N., and FRANCIOSA, J.A. Efficacy of propafenone compared with quinidine in chronic ventricular arrhythmias. Am. J. of Cardiol., 55: 1520-1524 (1985)

DOHERTY, J.U., HARVEY, L., WAXMAN, H.L., KIENZE, M.G., CASSIDY, D.M. et al. Limited role of intravenous propafenone hydrochloride in the treatment of sustained ventricular tachycardia: electrophysiologic effects and results of programmed electrical stimulation. J. of the Am. Coll. of Cardiol., 4: 378-381 (1984)

DONCKLA, W.D. A time to die. Life Sci., 16: 31-44 (1975)

DRABKIN, D.L. Imperfection: biochemical phobias and metabolic ambivalence. Persp. Biol. Med., 2: 473-517 (1959)

DUKES, I.D. and VAUGHAN WILLIAMS, E.M. The multiple modes of action of propafenone. Eur. Heart J., 5: 115-125 (1984)

DUTHU, G.S. Interspecies correlation of the pharmacokinetics of Erythromycin, Oleandomycin, and Tylosin. J. of Pharm. Sci., 74(9): 943-946 (1985)

FRABETTI, L., MARCHESINI, B., CAPUCCI, A., CAVALLINI, C., GUBELLI, S. et al. Anti-arrhythmic efficacy of propafenone: evaluation of effective plasma levels following single and multiple doses. Eur. J. of Clin. Pharmacol., 30: 665-671 (1986)

GIBALDI, M. and PERRIER, D. Pharmacokinetics. New York: Dekker pp. 319-353 (1982)

GIBALDI, M. and PERRIER, D. Pharmacokinetics. New York: Dekker pp. 409-417 (1982)

GILLIS, A.M. and KATES, R.E. Influence of protein binding on the myocardial uptake and pharmacodynamics of propafenone. J. of Cardiovascular Pharmacol., 8:1163-1167 (1986)

GILLIS, A.M., Yee Y-G., and KATES, R.E. α_1 -Acid glycoprotein binding of antiarrhythmic drugs. Abstract. Clin. Res., 33: 20A (1985a)

GILLIS, A.M., Yee Y-G., and KATES, R.E. Binding of antiarrhythmic drugs to purified human α_1 -acid glycoprotein. Biochem. Pharmacol., 34: 4279-4282 (1985b)

GALILEI, G. Dialogues Concerning Two New Sciences (1637). Translated by Henry Crew and A. DeSalvio. Macmillan, N.Y. (1914).

GOULD, S.J. Allometry and size ontogeny and phylogeny. Biol. Rev., 41: 587-640 (1966)

GOULD, S.J. Ontogeny and Phylogeny, Belknap Press, Harvard University Press: Cambridge, MA, pp. 303-376 (1977)

GOULD, S.J. One standard lifespan. New Scientist, 81:388-389 (1979)

GUARINO, A.M., ANDERSON, J.B., STARKWEATHER, D.K. and CHIGNELL, C.F. Pharmacologic studies of camptothecin (NSC-100880): Distribution, plasma protein binding, and biliary excretion. Cancer Chemother. Rep., 57: 125-140 (1973)

GÜNTHER, B. and LEON DE LA BARRA, B. On the space-time continuum in biology. Acta Physiol. Latinoamerica, 16: 221-231 (1966)

GÜNTHER, B. Physiological time and its evolution. In A. Locker (Ed.), Biogenesis Evolution Homeostasis, Springer-Verlag, Heidelberg, pp 127-133 (1973)

HAMMILL, S.C., McLARAN, C.J., WOOD, D.L., OSBORN, M.J. and BENDER, F. Double blind study of intravenous propafenone for paroxysmal supraventricular reentrant tachycardia. J. of the Coll. of Cardiol., 9: 1364-1368 (1987)

HARDER, D.N. and BELARDINELLI, L. Effects of propafenone on TEA-induced action potentials in vascular smooth muscle of canine coronary arteries. Experientia 36: 1082-1083 (1980)

HARRISON, D.C. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications. Am. J. of Cardiol., 56: 185-187 (1985)

HEGE, H.G., HOLLMANN, M., KAVMEIER, S. and LIETZ, H. The metabolic fate of ³H-labelled propafenone in man. Eur. J. of Drug Metab. and Pharmacokin., 9: 41-55 (1984)

HIGUCHI, S., URANO, C. and KAWAMURA, S. Determination of plasma binding of propafenone in rats, dogs, and humans by highly sensitive gas chromatography-mass spectrometry. J. of Chromatogr., 341: 305-311 (1985)

HIMMELBLAU, D.M. and BISCHOFF, K.B. Process analysis and simulation. Deterministic Systems, Wiley, New York, 1968

HIRSOWITZ, G., PODRID, P.J., LAMPERT, S., STEIN, J. and LOWN, B. The role of beta-blocking agents as adjuvant therapy to membrane stabilizing drugs in malignant ventricular arrhythmias. Am. Heart J., 111: 852-860 (1986)

HODGES, M., SALERNO, D. and GRANRUD, G. Double blind placebo-controlled evaluation of propafenone in suppressing ventricular ectopic activity. Am. J. of Cardiol., 54:45D-50D (1984)

HOLLMANN, M., BRODIE, E., HOLTZ, D., KAVMEIER, S. and KEHRHAHN, O.H. Investigations on the pharmacokinetics of propafenone in man. Arzneim. Forsch. 33:763-770 (1983)

HUXLEY, J.S. Problems of Relative Growth. Methuen: London (1932)

IBBA, G.V., TERROSV, P., FRANCESCHINO, V., CONTINI, G.M. and DORE, L. Effects of propafenone on coronary and systemic haemodynamics. Abstract. Eur. Heart J., 5 (Suppl. 1): 289 (1984)

KARAGUEUZIAN, H.S., KATOH, T., McCULLEN, A., MANDEL, W.J., and PETER, T. Electrophysiologic and haemodynamic effects of propafenone. a new anti-arrhythmic agent, on anaesthetised, closed chest dog: comparative study with lidocaine. Am. Heart J., 107: 418-424 (1984)

KELLER, K., MEYER-ESTORF, G., BECK, O.A. and HOCHREIN, H. Correlation between serum concentration and pharmacological effects on atrioventricular conduction time of the anti-arrhythmic drug propafenone. Eur. J. of Clin. Pharmacol., 13: 17-20 (1978)

KESTNER, O. Metabolism and size of organs. J. Physiol.,
87: 39-41 (1936)

KLEIBER, M. Prefatory chapter: An old professor of animal
husbandry ruminates. Ann. Rev. Physiol., 29: 1-20 (1967)

KLEIBER, M. Metabolic turnover rate: a physiological
meaning of the metabolic rate per unit body weight. J.
Theor. Biol., 53: 199-204 (1975)

KLEMPT, H.W., NAYEBAGHA, A., FABRY, E. Antiarrhythmic
efficacy of mexiletine, propafenone and flecainide in
ventricular premature beats: a comparative study in
patients after myocardial infarction (translation).
Zeitschrift für Kardiologie., 71: 340-349 (1982)

KLOTZ, U., ANTONIN, K. and BIECK P. Pharmacokinetics and
plasma binding of diazepam in man, dog, rabbit, guinea
pig and rat. J. Pharmacol. Exp. Ther., 199: 67-73 (1976)

KOHLHARDT, M. and SEIFERT, C. Inhibition of V_{max} of the
action potential by propafenone and its voltage-time and
pH-dependence in mammalian ventricular myocardium.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. of Pharmacol., 315: 55-62
(1980)

LATINI, R., MARCHI, S., RIVA, E., CAVALLI, A. and CAZZANIGA, M.G. Distribution of propafenone and its active metabolite, 5-hydroxypropafenone, in human tissues. Am. Heart J., 113: 843-844 (1987)

LINDSTEDT, S.L., and CALDER III, W.A. Body size, physiological time, and longevity of homeothermic animals. Q. Rev. Biol., 56: 1-16 (1981)

LUDMER, P.L., MCGOWAN, N.E., ANTMAN, E.M. and FRIEDMAN, P.L. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: Electrophysiologic findings and long-term follow-up. J. of the Am. Coll. of Cardiol., 9: 1357-1363 (1987)

MARCHESINI, B., BOSCHI, S. and MANTOVANI, M.B. Determination of propafenone in serum or plasma by electron-capture gas chromatography. J. Chromatogr., 232: 435-439 (1982)

MELLET, L.B. Comparative drug Metabolism. Prog. Drug Res. 13: 136-169 (1969)

MORDENTI, J. Pharmacokinetics scale-up: Accurate prediction of human pharmacokinetic profiles from animal data. J. of Pharm. Sci., 74(10): 1097-1099 (1985)

MORDENTI, J. Forecasting cephalosporin and monobactam antibiotic half-lives in human from data collected in laboratory animals. Antimicrob. Agents Chemother., 27(6): 887-891 (1985)

MORDENTI, J. Dosage regimen desing for pharmaceutical studies conducted in animals. J. Pharm. Sci., 75(9): 852-857 (1986)

MORDENTI, J. Man versus beast: Pharmacokinetic scaling in mammals. J. Pharm. Sci., 75(11): 1028-1040 (1986)

NACARELLA, F., BRACCHETTI, D., PALMIERI, M., CANTELLI, I., BERTACCINI, P., et al. Comparison of propafenone and disopyramide for treatment of chronic ventricular arrhythmias: placebo-controlled, double-blind randomized cross-over study. Am. Heart J., 109: 833-840 (1985)

OWENS, S.M., HARDWICK, W.C. and BLACKALL, D. Phencyclidine pharmacokinetic scaling among species. J. Pharm. Exp. Ther., 242(1): 96-101 (1987)

PEDRAZ, J.L., LANA O, J.M. y DOMINGUEZ-GIL, A. Estudio alométrico de la farmacocinética de la ketamina. Rev. Farmacol. Clín. Exp., 5: 331-336 (1988)

PIAFSKY, K.M., and BORJA, O. Plasma protein binding of basic drugs.II. Importance of α_1 -acid glycoprotein for interindividual variation. Clin. Pharmacol. Ther., 22: 545-549 (1977)

PUIGDEMONT, A., LLIGOÑA, LL., ARBOIX, M., de MORA, F. and FERNANDEZ, J. Pharmacokinetics in the dog after single dose intravenous administration. J. vet. Pharmacol. Therap., 10: 351-353 (1987)

REHNQUIST, N., ERICSSON, C.G., ERIKSSON, S., OLSSON, G., and SVENSSON, G. Comparative investigation of the anti-arrhythmic effects of propafenone (Rytmonorm) and lidocaine in patients with ventricular arrhythmias during acute myocardial infarction. Acta Med. Scand., 216: 525-530 (1984)

ROWLAND, M., BLASCHKE, T.F., MEFFIN, P.J and WILLIAMS, R.L. Pharmacokinetics in disease states modifying hepatic and metabolic function. In L. Z. Benet (ed.), The Effect of Disease States of Drug Pharmacokinetics, Am. Pharm. Assoc. Acad. Pharm. Sci., Washinton D.C. 4: 53-75 (1976)

SACHER, G.A. Maturation and longevity in relation to cranial capacity in hominid evolution. In R.H. Tuttle (Ed.), Primate Functional Morphology and Evolution, Mouton, The Hague, pp. 417-441. (1975)

SACHER, G.A. Relationship of lifespan to brain weight and body weight in mammals. Ciba Found. Colloq. Aging 5: 115-133 (1959)

SALERNO, D.M. and HODGES, H. New therapy focus: propafenone. Cardiovasc. Rev. and Rep., 6(8): 924-931 (1985)

SAWADA, Y., HANANO, M., SUGIYAMA, Y. and IGA, T. Prediction of the disposition of β -lactam antibiotics in humans from pharmacokinetic parameters in animals. J. Pharmacokin. Biopharm., 12(3): 241-261 (1984)

SAWADA, Y., HANANO, M., SUGIYAMA, Y., HARASHIMA, H. and IGA, T. Prediction of the volumes of distribution of basic drugs in humans based on data from animals. J. Pharmacokin. Biopharm., 12(6): 587-596 (1984)

SCHMIDT-NIELSEN, K. Energy metabolism, body size, and problems of scaling. Fed. Proc., 29: 1524-1532 (1970)

SEIPEL, L. and BREITHARDT, G. Propafenone - a new antiarrhythmic drug. Eur. Heart J., 1: 309-313 (1980)

SHEN, E.N. SUNG, R.J., MORADY, F., SCHWARTZ, A.B., SCHEINMAN, M.M. et al. Electrophysiologic and haemodynamic effects of intravenous propafenone in patients with recurrent ventricular tachycardia. J. of the Am. Coll. of Cardiol., 3: 1291-1297 (1984)

SIDDOWAY, L.A., THOMPSON, K.A., McALLISTER, C.B., WANG, T. and WILKINSON, G.R. et al. Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: clinical and pharmacokinetic consequences. Circulation, 75: 785-791 (1987)

SPECTOR, W.S. (Ed). Handbook of Biological Data, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 163-164 (1956)

STAHL, W.R. The analysis of biological similarity. Adv. Biol. Med. Phys., 9: 355-464 (1963)

STAHL, W.R. Science, 150: 1039-1041 (1965)

SWABB, E.A. and BONNER, D.P. Prediction of Azneotram Pharmacokinetics in Human Based on Data from Animals. J.Pharmacokin. Biopharm., 11(3): 215-223 (1983)

SWIFT, J. Travels into Several Remote Nations of the World. In Four Parts. By Lemuel Gulliver. First a Surgeon, and then a Captain of Several Ships. London: Benj. Motte (1726)

TABURET, A.M., STEIMER, J.L., DOUCET, D. and SINGLAS, E. Le temps de présence moyen dans l'organisme. Therap., 41: 1-10 (1986)

TANABE, K. Treatment of errors in statistical data. BIT, 7: 1383-1395 (1975)

TANABE, K. Statistical approach for the unsuitable problem. Math. Sci., 14(153): 60-64 (1976)

URIEN, S., MORIN, D., RENOARD, A., ROCHER, I. and TILLEMENT, J. Variation in serum binding of tertatolol mediated by disease-induced modification of α -acid glycoprotein concentration. Eur. J. Clin. Pharmacol., 34: 381-385 (1988)

Von PHILIPSBORN, G.J., GRIES, D. and KETZSCHMAR, V.B. Anti-arrhythmic and β -sympatholytic effects of the new anti-arrhythmic propafenone and its main metabolites 5-hydroxy-propafenone. Abstract 615. Proceedings of II World Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics (Washington), p. 105, (1983)

WALEFFE, A., MARY-RABINE, L., de RIJBEL, R., SOYEUR, D., LEGRAND, V. et al. Electrophysiological effects of propafenone studied with programmed electrical stimulation of the heart in patients with recurrent paroxysmal supraventricular tachycardia. Eur. Heart J., 2: 345-352 (1981)

WEISS, M., SZIEGOLEIT, W., and FÖRSTER, W. Dependence of pharmacokinetic parameters on the body weight. INT. J. Clin. Pharmacol., 15: 572-575 (1977)

WILKINSON, G.R. and SHAND, D.G. A physiological approach to hepatic drug clearance. Clin. Pharmacol. Ther., 18: 377-390 (1975)

YAMAOKA, K., NAKAGAWA, T. and UNO T. Statistical moments in pharmacokinetics. J. of Pharmacokin.Biopharm., 6(6): 547-558 (1978)

YATES, F.K. and KUGLER, P.N. Similarity principles and intrinsic geometries: contrasting approaches to interspecies scaling. J. Pharm. Sci., 75(11): 1019-1027 (1986)