

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Farmacología**



**TESIS DOCTORAL**

**Cinética de distribución de la medicación antiarrítmica en la  
rata**

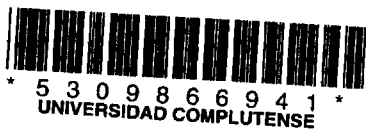
MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Santos Nicolás Barrigón Vazquez**

Madrid, 2015

Santos Nicolás Barrigón Vázquez

TP  
1984  
189



x-53-149916-x

CINETICA DE DISTRIBUCION DE LA MEDICACION ANTIARRITMICA EN LA RATA

Departamento de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1984



BIBLIOTECA

**Colección Tesis Doctorales. Nº 189/84**

© Santos Nicolás Barrigón Vázquez  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1984  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-20390-1984

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
FACULTAD DE MEDICINA

"CINETICA DE DISTRIBUCION DE LA MEDICACION ANTIARRITMICA  
EN LA RATA"

AUTOR: SANTOS BARRIGON VAZQUEZ

DIRECTOR: Prof. P.D. Garcia de Jalón.

Madrid, Junio, 1979.



O. COORDINADO DE FARMACOLOGIA  
ONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DTOR.: PROF. P. D. GARCIA DE JALON

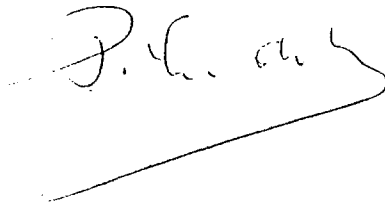
FACULTAD DE MEDICINA  
PABELLON 3  
CIUDAD UNIVERSITARIA  
MADRID-3  
TELEFS. 243 78 55 - 449 34 33

PERFECTO GARCIA DE JALON HUETO, CATEDRATICO DIRECTOR  
DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA, DE LA FACULTAD DE  
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

CERTIFICA:

Que el trabajo experimental titulado: "CINE-  
TICA DE DISTRIBUCION DE LA MEDICACION ANTIARRITMICA EN  
LA RATA", ha sido realizada por Don. Santos Barrigón  
Vazquez, bajo mi dirección y tutela, reuniendo todas  
las condiciones necesarias para que con él pueda aspi-  
rar a la obtención del grado de Doctor en Medicina.

Madrid, 12 de Junio de 1979





**A mis padres.**



Mi agradecimiento al Prof. Dr. D. Perfecto Garcia de Jalón, Director del Departamento Coordinado de Farmacología, por el entusiasmo y la confianza que depositó en mi para la realización de éste trabajo.

A la Dra. Dña. Laura Lastra Santos, que junto con el Prof. Garcia de Jalón constituyen raros ejemplos de laboriosidad y dedicación a las tareas universitarias, por su paternal acogida en el Departamento.

Al Dr. Don Juan Tamargo por la ayuda prestada en la realización de éste trabajo.

Al Dr. Don Rafael Gaeta Caballero, Jefe de Sección de Física Nuclear de la Junta de Energía Nuclear de Madrid, que con un desinterés absoluto me enseñó el buen oficio de las técnicas radiométricas e hizo posible el tratamiento de resultados por ordenador, utilizando incluso su propio equipo instrumental.

Al Dr. Don Felix Sanz Sanchez, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Veterinaria por permitirme usar el espec-

trometro de centelleo líquido de su Cátedra.

Al Dr. Don Daniel de la Sierra Serrano, del Instituto de Estudios Nucleares, de la Junta de Energía Nuclear de Madrid, por las ayudas materiales que me prestó a lo largo de la realización de ésta tesis.

A los miembros de nuestro Departamento Coordinado de Farmacología que con su aliento, apoyo y amistad posibilitaron en buena parte la conclusión de éste trabajo y, en especial, a la Sección de Farmacocinética compuesta por los Dres. Enrique Gonzalez, Angela Idoipe, y Marisol Santillan, por la ayuda de toda índole.

A Isabel Gomez, Manuel Lorenzo , Jose Arroyo, Juan Pozas y Maria Elena Vicente, sin cuyo paciente y abnegado trabajo no hubiese podido ser realizado este trabajo.

	Pag.
<b>I. INTRODUCCION</b>	
<b>1.1. Farmacocinética</b>	
1.1.1. Conceptos básicos en Farmacocinética .....	6
1.1.2. Niveles hemáticos .....	14
1.1.3. Liberación .....	34
1.1.4. Absorción .....	43
1.1.5. Distribución .....	52
1.1.6. Biotransformación .....	65
1.1.7. Excreción .....	71
1.1.8. Biodisponibilidad .....	77
<b>1.2. Medicación antiarrítmica</b>	
1.2.1. Concepto de arritmia y clasificación de fármacos antiarrítmicos .....	88
1.2.2. Fármacos antiarrítmicos del grupo I .....	96
1.2.3. Fármacos antiarrítmicos del grupo II .....	105
1.2.4. Fármacos antiarrítmicos del grupo III .....	112
1.2.5. Fármacos antiarrítmicos del grupo IV .....	114
<b>1.3. Técnica experimental</b>	118

## II. MATERIAL Y METODOS

### II.1. Metodología de trabajo

- II.1.1. Conservación de la actividad optica  
            del l-propranolol después del marca-

je isotopico .....	127
II.1.2. Toma de muestras .....	129
II.1.3. Preparación de muestras para el con- taje radioactivo .....	135
II.1.4. Líquido de centelleo .....	137
II.1.5. Técnica de medida de radiactividad .....	138
II.1.6. Cálculo del rendimiento de contaje en función de la extinción .....	140
II.1.6.a. Para el tritio .....	140
II.1.6.b. Para el carbono-14 .....	141
II.1.7. Cálculo de sangre remanente en organos .	142
II.1.8. Parámetros cinéticos del <sup>198</sup> Au-coloi- dal en la rata .....	143
II.1.9. Macroautoradiografía .....	145
II.2. Tratamiento de datos .....	147
II.3. Materiales	
II.3.1. Productos radioactivos .....	155
II.3.2. Fármacos utilizados .....	156
II.3.3. Otros productos .....	157

### III. RESULTADOS

III.1. Conservación de la actividad optica del l-pro- pranolol , tras el proceso de marcaje .....	161
------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

III.2. Resultados del rendimiento de conteo y tipificación del líquido de centelleo utilizado .....	162
III.3. Porcentaje de sangre remanente en órganos .....	167
III.4. Flujo sanguíneo hepático: datos experimentales .....	169
III.5 Programa para el procesamiento de datos en ordenador .....	172
III.6. Resultados de la distribución en órganos de la medicación antiarrítmica .....	179
III.6.1. <sup>3</sup> H-1-propranolol I.V. ....	179
III.6.2. <sup>3</sup> H-1-propranolol oral .....	195
III.6.3. <sup>3</sup> H-1-propranolol i.p. ....	198
III.6.4. <sup>3</sup> H-1-propranolol i.v. en presencia de d-propranolol .....	213
III.6.5. <sup>3</sup> H-1-propranolol oral en presencia de d-propranolol .....	230
III.6.6. <sup>14</sup> C-visken i.v. ....	233
III.6.7. <sup>14</sup> C-visken oral .....	249
III.6.8. <sup>3</sup> H-mexiletina i.v. ....	262
III.6.9. <sup>3</sup> H-mexiletina oral .....	280
III.6.10. <sup>14</sup> C-difenilhidantoina i.v. ....	297
III.6.11. <sup>14</sup> C-difenilhidantoina oral .....	313

III.6.12.	<sup>14</sup> C-verapamil i.v. ....	327
III.6.13.	<sup>14</sup> C-verapamil oral .....	343

#### IV. DISCUSION

IV.1.	Referente a metodología .....	347
IV.2.	Referente a la distribución de medi- cación antiaritmica en la rata .....	353

#### V. CONCLUSIONES

V.1.	De tipo metodológico .....	373
V.2.	Referente a la distribución de la medicación antiaritmica en la rata .....	375

VI.	BIBLIOGRAFIA .....	381
-----	--------------------	-----

## I. INTRODUCCION.



## I. INTRODUCCION.

El estudio experimental de cualquier molécula química con supuestas acciones terapéuticas conlleva el estudio farmacodinámico, toxicológico y farmacocinético en varias especies animales; y el estudio de su posible mecanismo de acción, antes de realizar pruebas en humanos sanos.

La utilización de un fármaco tiene como último fin obtener una respuesta terapéutica. Esta presenta una gran variabilidad interindividual para una idéntica dosis de fármaco administrado.

El efecto farmacológico es la resultante de la interacción del fármaco con el receptor, y la intensidad de éste va a resultar de la concentración del fármaco en la biosfera, donde estará en equilibrio con el plasma y con las proteínas receptoras propiamente dichas (11). La velocidad a que se realizan ambos procesos, suele ser distinta. El conocimiento de receptores pre y postsinápticos (12) que presentan distintas afinidades para los neurotransmisores y fármacos complica éste esquema tan simple.

Los efectos farmacológicos pueden estar en relación con las concentraciones séricas del fármaco o éstos pueden consistir en cambios irreversibles en algún biosistema orgánico y no existir tal correlación (1). Estos últimos cambios suelen establecerse algún tiempo después de la administración medicamentosa.

Para que el fármaco actúe debe llegar al sitio de acción o biofase; la concentración en los diversos tejidos está relacionada con la que existe en suero y, experimentalmente, muchos efectos farmacológicos guardan relación con la dosis de fármaco utilizada por lo que se puede inducir que existe una correlación entre efecto farmacodinámico y concentración plasmática de medicamentos. Así, algunos autores (PLA DELFINA y al. con datos de BERKOWITZ (2 y 3)) obtienen correlación lineal entre la intensidad de la respuesta analgésica y la concentración plasmática de pentazocina.

Para algunos fármacos antiarrítmicos (4 y 5) existe una relación lineal entre concentración plasmática y efectos farmacológicos y tóxicos, por lo que resulta de sumo interés conocer los parámetros cinéticos y las situaciones que modifican estos, para establecer una pauta de dosificación adecuada y evitar caer

en el rango de dosis en la que los efectos tóxicos son más pronunciados, pudiendo en éste tipo de medicación llegar a ser letales.

Para otros antiarrítmicos, no existe correlación entre las concentraciones séricas y su efecto (6 y 7). En algunos de ellos se encuentran disociados en el tiempo los niveles de concentración plasmática máxima y el máximo del efecto (8).

Para otros, la desaparición del fármaco desde el plasma sigue una cinética de primer orden, mientras que el efecto desaparece con una cinética de orden 0 (9).

Algunos tienen más de un efecto farmacológico como es el caso de los antiarrítmicos beta-bloqueantes, en los que además de esta acción, presentan efectos disminuidores de presión arterial y sicotrópicos, en función de si su administración se realiza de forma aguda o crónica. Por tanto, estos efectos son concentración ó tiempo dependientes(10).

La respuesta terapéutica viene referida a los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos; pero existen situaciones patológicas que modulan o alteran sustancialmente ambos, en relación con la modificación del estado funcional que producen a nivel cardiovascular, renal, nervioso y hepático fundamentalmente.

Por otra parte, numerosos fármacos modifican también estas funciones, alterando, los parámetros ya referidos. Algunos fármacos van a tener metabolitos activos por lo que se puede llegar a una situación de toxicidad u obtener unos efectos no esperables dentro del nivel de concentraciones terapéuticas para un fármaco.

Por todo ello, mejor que hablar de farmacodisponibilidad, parámetro farmacocinético referido a concentración plasmática de un fármaco, deberíamos de hablar de biodisponibilidad farmacológica, parametro farmacodinámico, referido al efecto en relación a la concentración de un fármaco en plasma y, si es posible, en su lugar de acción.

En el efecto terapéutico juega un papel importante la distribución del fármaco y esta permite explicar algunos efectos no esperables, otros de índole toxico y la no aparición de efectos en otras situaciones.

El conocimiento de la distribución de un fármaco es el parámetro cinético de mayor interés para poder relacionar la concentración plasmática frente al efecto farmacológico. Esta va a ser diferente no solo en función de la dosis administrada sino también de la vía de administración, de la velocidad a la que se incorpora al plasma, del flujo sanguíneo tisular y de la afinidad de los

tejidos hacia el fármaco.

El objeto de éste trabajo es cuantificar los parámetros de distribución de la medicación antiarrítmica en la rata para observar si algunos efectos poco explicados guardan relación con los parámetros cinéticos que en éste trabajo se exponen.

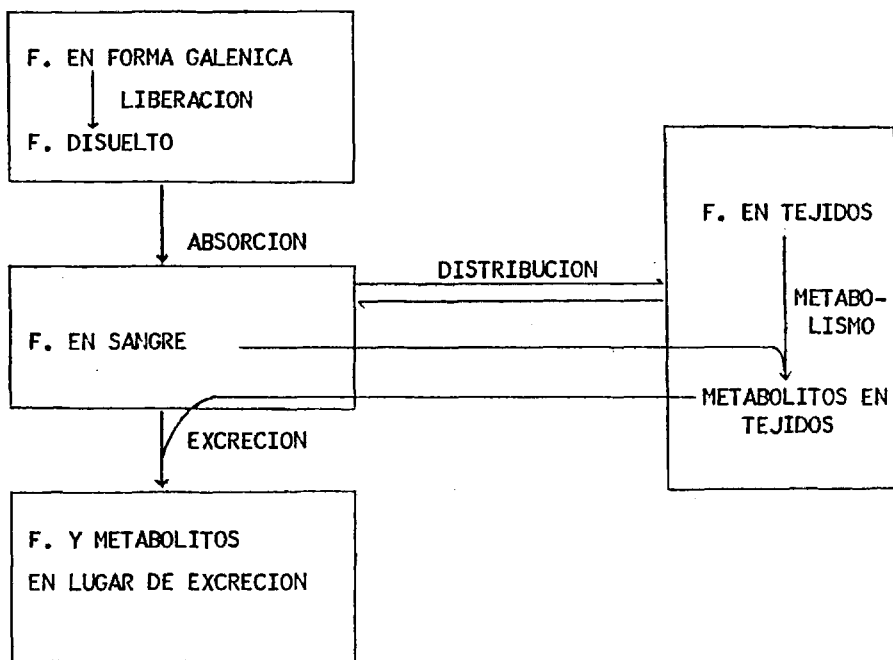
### I.1.1. CONCEPTOS BASICOS EN FARMACOCINETICA.

Todo fármaco para actuar en su lugar de acción necesita liberarse desde la forma galénica en que está formulado; absorberse del lugar donde se encuentra y pasar a la sangre, desde donde se distribuye a los lugares en que ha de actuar o biofase. Simultáneamente el organismo elimina dicho fármaco biotransformándolo y excretándolo como tal o en forma de sus metabolitos, según se muestra en el esquema adjunto.

El término farmacocinética fue introducido por DOST en 1953 (13), aplicándolo a la evolución en el tiempo de la concentración plasmática de un fármaco en el organismo humano.

Para WAGNER (14) farmacocinética es la disciplina que describe la cinética a que obedecen los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos, sustancias tóxicas y algunos compuestos endógenos; su objetivo es el estudio del tránsito de los medicamentos en el organismo en función del tiempo y sus cantidades en el cuerpo y en la excreta, así como elaborar modelos cinéticos aplicables a la interpretación de los datos obtenidos.

La sangre actúa como un sistema canalizador de los pro-

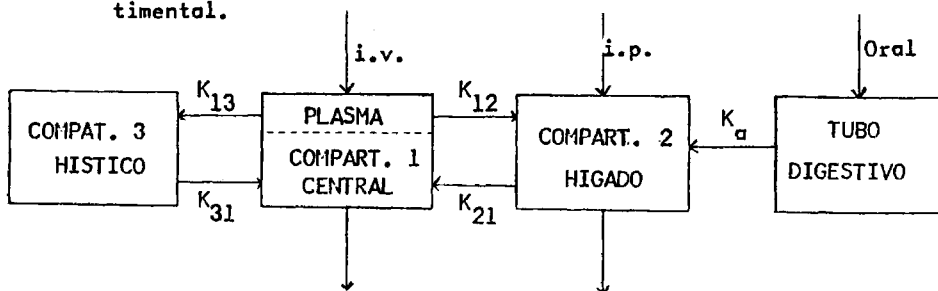


cesos de incorporación, distribución y eliminación.

Para la formulación matemática de los procesos que estudia la farmacocinética se introdujo el concepto lógico de "compartimiento" (15). Este se define como aquella parte del organismo bien delimitada por barreras biológicas, con características propias que limitan el paso de un fármaco o, lo que es lo mismo que las propiedades físico-químicas de un fármaco posibilitarán su entrada. Este concepto es matemático y no corresponde necesariamente con la realidad fisiológica (16).

Según el número de áreas que se consideren se tendrá un modelo compartimental más o menos numeroso y, por tanto, podríamos tener un número ilimitado de modelos compartimentales biológicos.

El siguiente esquema de GIBALDI y PERRIER (17), modificado por GARCIA DE JALON (18), muestra un modelo multicompartmental.



En la práctica, un modelo compartimental es tanto más útil cuanto menor número de compartimientos necesite para poder ser ajustado a los resultados experimentales y cuanto mayor información nos proporcione en relación al comportamiento del fármaco estudiado ( 19 ).

Por ello, el más sencillo es el que tiene un solo compartimiento. En éste se considera al organismo como un todo homogéneo y en el que el fármaco se distribuye por igual en todos los tejidos y tan rápidamente que puede ser considerado instantáneo. Esquemáticamente



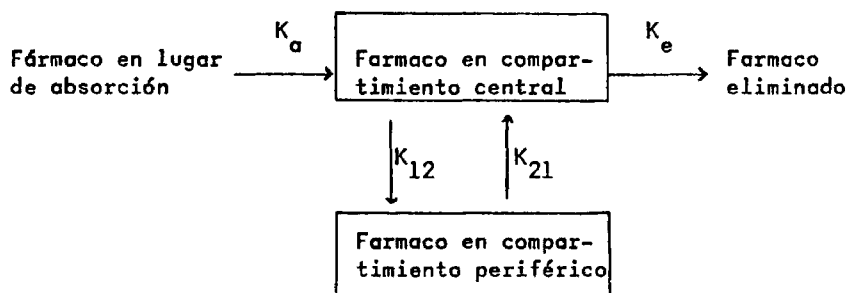
Los movimientos de entrada y salida desde este compartimiento (incorporación y eliminación) se pueden definir por la concentración del fármaco a un tiempo dado y las constantes de velocidad específica que regulan ambos procesos ( 19 ).

La constante de incorporación ( $K_a$ ) engloba los procesos de liberación y absorción propiamente dichos y la eliminación por parte del hígado en el "first pass effect" en la vía oral;

la de eliminación ( $K_e$ ), por su parte, las de metabolismo y excreción.

La aplicación de éste modelo no es frecuente en los estudios farmacocinéticos.

Dado que el organismo humano no es un todo homogéneo TEOREL ( 20 ) propuso desdoblarlo en dos partes; muy bien diferenciadas ó modelo bicompartimental. Este modelo tendría un compartimiento central formado por el plasma y tejidos con equilibrio de distribución instantánea y homogénea respecto al plasma, y, por tanto, con eliminación similar. El otro compartimiento, periférico, estaría formado por el resto de los tejidos, con equilibrio de distribución más lento.



Tan solo la concentración del fármaco en el compartimiento central estaría influenciado por los procesos de incorpo-

ración, distribución y eliminación. Al igual que en el modelo monocompartimental, las constantes de incorporación  $K_a$  y eliminación  $K_e$  son la resultante de varios procesos que los determinan.

El compartimiento periférico estaría caracterizado, alcanzado el equilibrio de difusión, por la constante de retorno  $K_{21}$ .

En ambos modelos, los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción constituyen un proceso dinámico ( 21 ) determinado por ciertos parámetros característicos de comportamiento.

El paso del fármaco de un compartimiento a otro está asociado a una constante de velocidad específica (K) referida, generalmente, a la concentración de fármaco remanente en el compartimiento considerado, o a la cantidad total del fármaco que existe en ese compartimiento.

Para un compartimiento aislado, es claro ( 18 ) que

$$\sum E \longrightarrow \boxed{\sum Q} \longrightarrow \sum S$$

$\sum E$  = fármaco que entra.

$\sum S$  = fármaco que se elimina.

$\sum Q$  = fármaco en el compartimiento.

$$\sum Q = \sum E - \sum S$$

Para n compartimientos:

$$C_i(t) = Q_0 + \sum Q_i \cdot e^{-K_i t}$$

donde  $Q_i$  y  $Q_0$  son coeficientes definidos por las constantes de velocidad  $K_i$  y  $C_i(t)$  que es la concentración en el compartimiento  $i$  para tiempo  $t$ .

Cuando la velocidad de salida de un fármaco  $dC/dt$  desde un compartimiento es constante y por tanto independiente de la concentración, el proceso es de orden 0  $[dC/dt = K]$ . Este suele ser la representación de la saturación de algún mecanismo biológico o resultante de la especial formulación galénica de un medicamento.

Cuando la velocidad es proporcional al cuadrado de la concentración  $[dC/dt = KC^2]$  se habla de cinética de orden 2, por otra parte, bastante rara.

El caso más frecuente es el de la cinética de orden 1, en la cual la velocidad del proceso  $dC/dt$  es directamente proporcional a la concentración  $[dC/dt = KC]$ .

La cinética de orden 1 es la habitual para los procesos de absorción, excreción y distribución y la más frecuente para los de liberación y metabolismo.

La de orden 0 denota fenómenos de saturación enzimática como sucede en la biotransformación y en los casos de absorción y excreción por mecanismo activos.

Por último, existen procesos cinéticos complejos, que bien son el resultado de dos fenómenos que siguen una cinética de distintos orden, o bien no se ajustan a las ecuaciones propuestas.

### I.1.2. NIVELES HEMATICOS.

El plasma es un sistema en el que se realizan simultáneamente procesos de incorporación, distribución y eliminación. En clínica habitualmente solo se pueden tomar muestras de sangre y orina. A partir de los datos obtenidos sobre la concentración plasmática de un fármaco a diversos tiempos podemos obtener las constantes de absorción y eliminación. Con las concentraciones en orina la constante de excreción.

El conocimiento de los parámetros cinéticos que definen la absorción y eliminación son necesarios para preparar la forma galénica más adecuada y fijar la dosis óptima para conseguir efectos terapéuticos sin alcanzar niveles tóxicos.

Los fenómenos de absorción y eliminación suelen ser de orden 1 (22 y 23). Según ello, la velocidad a la que se realizan ambos procesos sería:

$$dC/dt = KC$$

y la concentración a un tiempo dado:

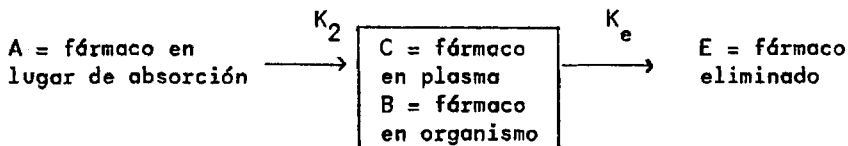
$$C = C_0 e^{-Kt}$$

y tomando logaritmos:

$$\ln C = -Kt + \ln C_0$$

expresión que no es otra, graficando los valores de  $\ln C$  frente al tiempo en un eje de ordenadas, que la ecuación de una recta, cuya pendiente  $K$  define la velocidad a la que se realiza el proceso y el término independiente ( $\ln C_0$ ) nos permite averiguar la concentración que alcanzaría un fármaco a tiempo cero en el compartimiento considerado, para el proceso que se estudia.

En el modelo monocompartimental ya descrito:



siempre que la velocidad de absorción sea mayor que la de eliminación, la cantidad de fármaco en el compartimiento orgánico será la cantidad absorbida menos la eliminada.

El proceso de absorción vendrá definido como

$$-\frac{d[A]}{dt} = K_a \cdot [A]$$

referida a la del lugar de absorción.

Por otra parte, el de eliminación

$$\frac{d[E]}{dt} = K_e \cdot [B]$$

y en el compartimiento considerado

$$\frac{d[B]}{dt} = K_a \cdot [A] - K_e \cdot [B]$$

expresiones cuya integración entre los límites cero y t nos dará

$$[A] = [A_0] \cdot e^{-K_a t}$$

$$[B] = [B_0] \cdot e^{-K_e t} + [A_0] \frac{K_a}{K_a - K_e} (e^{-K_e t} - e^{-K_a t})$$

$$[E] = [E_0] + [B_0] (1 - e^{-K_e t}) + [A_0] \left[ 1 - e^{-K_a t} - \frac{K_a}{K_a - K_e} (e^{-K_e t} - e^{-K_a t}) \right]$$

Para dosis única  $[B_0]$  y  $[E_0]$  son nulas y para administración extravascular  $[A_0]$  es distinta de 0. Por tanto las ecuaciones consideradas se simplifican:

$$[A] = [A_0] e^{-K_a t}$$

$$[B] = [A_0] \frac{K_a}{K_a - K_e} (e^{-K_e t} - e^{-K_a t})$$

$$[E] = [A_0] \left[ 1 - e^{-K_a t} - \frac{K_a}{K_a - K_e} (e^{-K_e t} - e^{-K_a t}) \right]$$

Expresiones análogas a las obtenidas para el cálculo de la cantidad de un nucleido que se forma mediante la desintegración sucesiva de dos isótopos radiactivos, el primero de los cuales se desintegra a una velocidad mayor que el segundo ( 24 ).

[A] decrece exponencialmente en función del tiempo, [E] aumenta con el tiempo y [B] presenta un máximo. Para el modelo monocompartimental el equilibrio de distribución es homogéneo y rápido con lo que es lo mismo conocer la cantidad de B que la concentración del fármaco en plasma [C] .

La representación frente al tiempo de las concentraciones plasmáticas de un fármaco que siga este modelo, nos muestra una curva como la que se representa en el siguiente gráfico.(I) En el cual existe una parte inicial en la que se dan los procesos de incorporación y eliminación. A partir del punto máximo, se rectifica, correspondiendo a la fase de eliminación exclusivamente.

La obtención experimental de la constante de eliminación se realiza mediante el análisis de regresión lineal de los puntos experimentales correspondientes a la fase de eliminación, pues ( 22 )

$$- dC/dt = K_e C$$

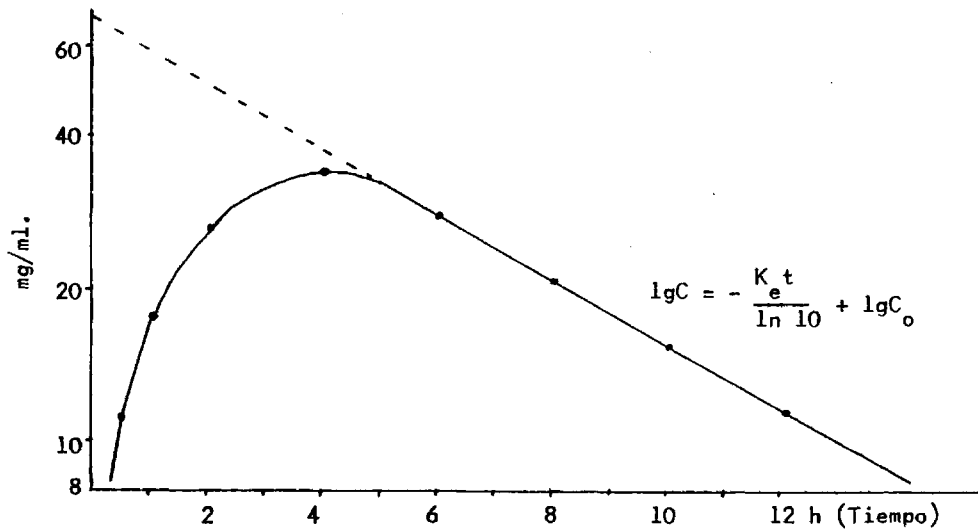
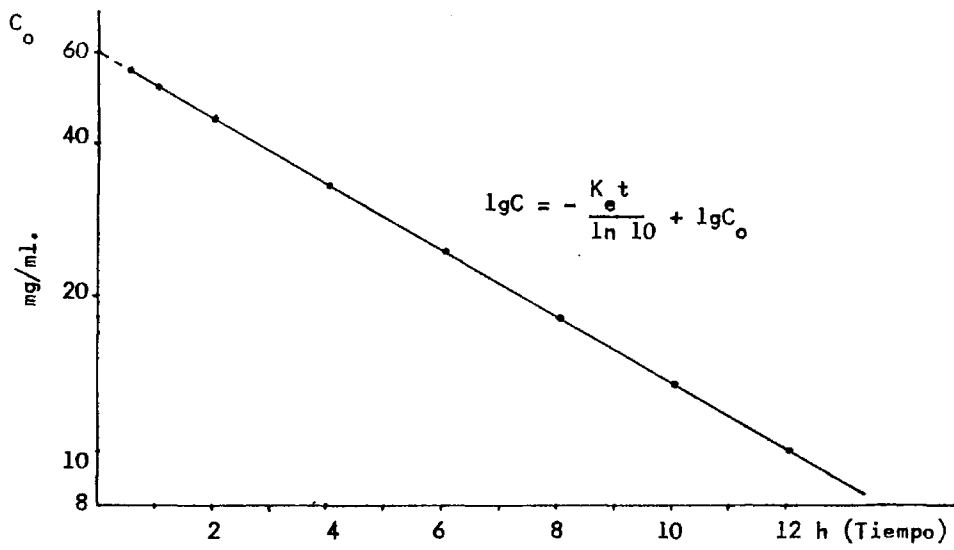
y su integración

$$C = C_0 e^{-K_e t}$$

tomando logaritmos

$$\ln C = -K_e t + \ln C_0$$

GRAFICA I



Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas frente a tiempo, de un fármaco hipotético que se ajusta a un modelo monocompartimental, tras su administración intravenosa (arriba) y tras su administración por una vía que requiera absorción.

siendo  $K_e$  la pendiente de la recta obtenida y  $\ln C_0$  la ordenada a tiempo 0.

A partir del término independiente  $\ln C_0$  podemos obtener, tomando antilogaritmos,  $C_0$  ó concentración plasmática ideal que se lograría tras la administración de una dosis del fármaco. Dividiendo la dosis  $D$  por el valor de concentración a tiempo 0, obtenemos un parámetro de gran interés farmacocinético conocido como volumen de distribución aparente

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

que nos indica el volumen ideal en que la dosis del fármaco está distribuida en el organismo, y que, lógicamente, se mantiene constante por ser una característica orgánica para el fármaco estudiado. Conocidas las cantidades absorbidas  $A$  y excretadas  $E$  y la concentración plasmática de un fármaco  $C$  para un tiempo dado  $t$

$$V_d = \frac{B}{C} = \frac{A - E}{C} \quad [1]$$

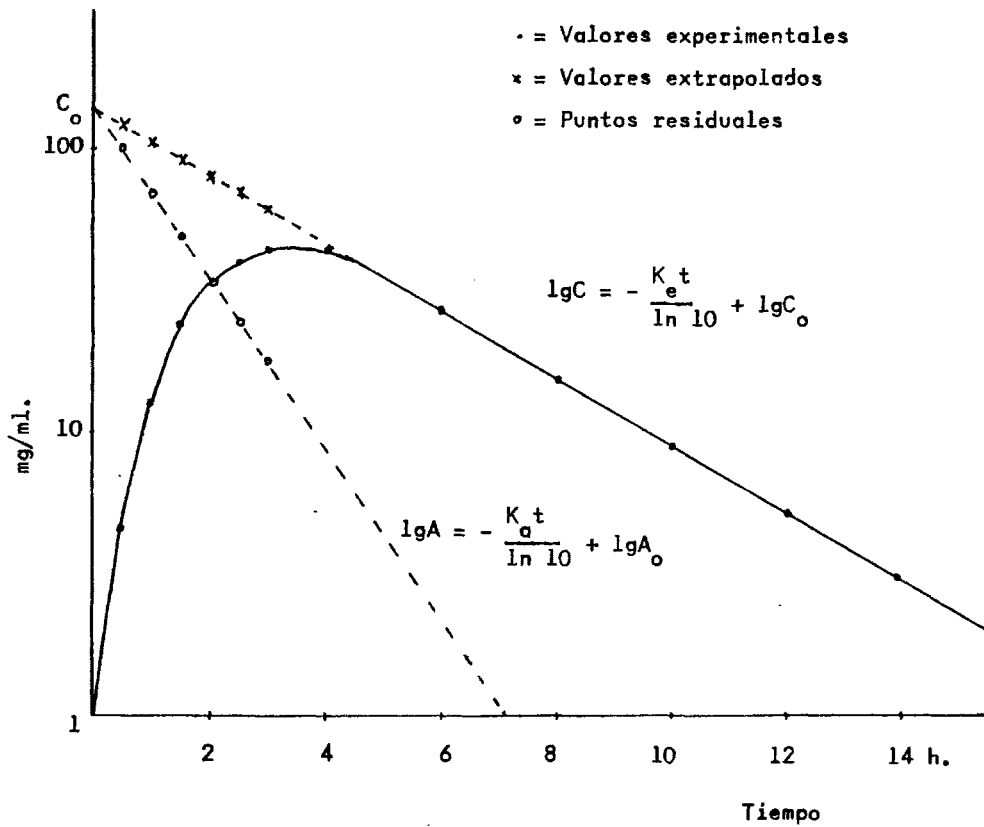
El tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad  $C = C_0/2$  se denomina vida media de eliminación o más correctamente Periodo de Hemí-cresis.

$$\ln \frac{C_0}{2} = -K_e t_{\frac{1}{2}} + \ln C_0$$

$$K_e t_{\frac{1}{2}} = \ln 2$$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0.693}{K_e}$$

Supuesta la total absorción de un fármaco, el cálculo de la constante que rige el proceso de incorporación  $K_a$ , partiendo de las curvas de nivel plasmático se realiza mediante el método de los puntos residuales ( 25 ). Conocidos los parámetros de la recta que define el proceso de eliminación se extrapolan los valores de los tiempos experimentales en los que se están realizando simultáneamente procesos de absorción y eliminación. A estos puntos así obtenidos, se les restan sus correspondientes valores experimentales, obteniendo unos nuevos que, graficados frente a tiempo, determinan una recta que no es otra que la evolución en el tiempo de las concentraciones teóricas del fármaco que quedan por incorporarse, referidas a la concentración plasmática. El análisis de regresión lineal nos da la pendiente de la recta  $K_a$  y consecuentemente  $t_{a\frac{1}{2}}$ . Se asume que, para la vía oral, supuesta la total absorción del fármaco y considerando que no existe first pass effect y no esté el fármaco en una forma galénica tal que



Cálculo de la constante de incorporación ( $K_a$ ) de un fármaco hipotético por el método de los puntos residuales.

condicione la liberación y haga a la absorción función de ésta, la constante definida  $K_a$  es idéntica a la de absorción propiamente dicha.

Otro de los métodos para el cálculo de  $K_a$  a partir de las concentraciones plasmáticas del fármaco es el del máximo de concentración en plasma. La ecuación:

$$[B] = [A_0] \frac{K_a}{K_a - K_e} (e^{-K_e t} - e^{-K_a t})$$

ó la igual

$$[B] = [A_0] \frac{K_a}{K_a - K_e} e^{-K_e t} - [A_0] \frac{K_a}{K_a - K_e} e^{-K_a t}$$

es la expresión de la diferencia de dos exponenciales decrecientes. Derivando

$$\frac{d[B]}{dt} = [A_0] \frac{K_a}{K_a - K_e} (-K_a e^{-K_a t} + K_e e^{-K_e t})$$

y para el tiempo en que se consigue la máxima concentración:

$$\frac{d[B]}{dt} = 0 \quad t_{\max} = \frac{\ln \frac{K_a}{K_e}}{K_a - K_e}$$

Puesto que

$$[A_0] \frac{K_a}{K_a - K_e} K_a e^{-K_a t_{\max}} = [A_0] \frac{K_a}{K_a - K_e} K_e e^{-K_e t_{\max}}$$

Según esto, podemos obtener  $K_a$  sabiendo exactamente el punto de inflexión de la curva de niveles plasmáticos por toma reiterada de muestras en el momento en que se alcanza el "pic serum" y cálculo de  $K_e$  por medio del tramo recto de la curva.

Por último, otra posibilidad para calcular  $K_a$  a partir de los niveles plasmáticos es el método basado en el grado de absorción.

Aplicando la ecuación:

$$\frac{d[B]}{dt} = K_a \cdot [A] - K_e \cdot [B]$$

o lo que substituyendo el grado instantáneo de absorción por la cantidad absorbida por unidad de tiempo  $d[A]/dt$

$$\frac{d[B]}{dt} = \frac{d[A]}{dt} - K_e \cdot [B]$$

y, por tanto,

$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} + K_e \cdot [B] \quad [2]$$

Pero dado que  $B$ , es la cantidad total de fármaco en el organismo y según [ 1 ]  $B = CV_d$ , substituyendo éste en [2]

$$\frac{d[A]}{dt} = V_d \left( \frac{dC}{dt} + K_e C \right) \quad [3]$$

La suma de las cantidades absorbidas por unidad de tiempo hasta un tiempo dado, será la integral de [3] entre los límites 0 y t

$$A = V_d \left( C + K \cdot \int_0^t C dt \right)$$

6

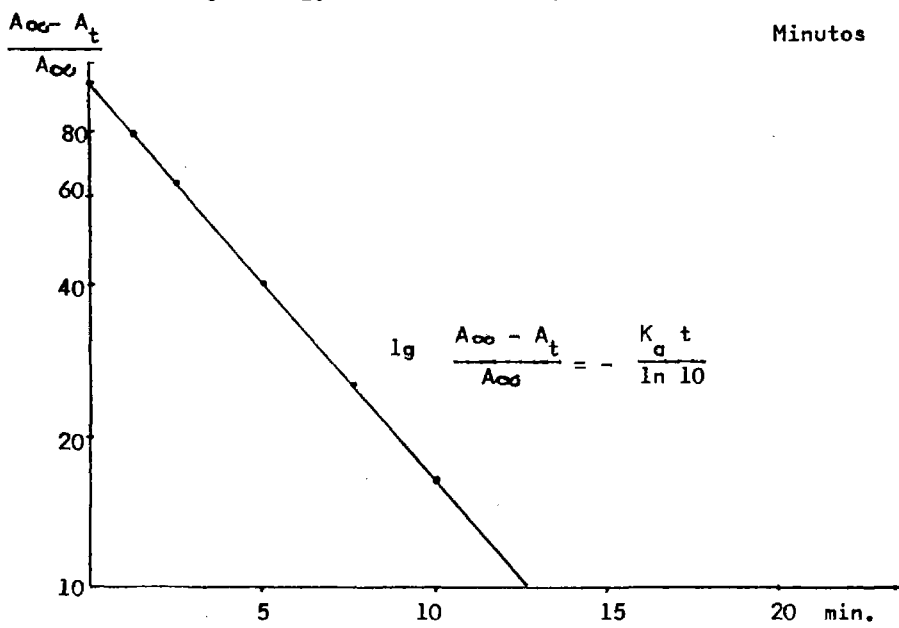
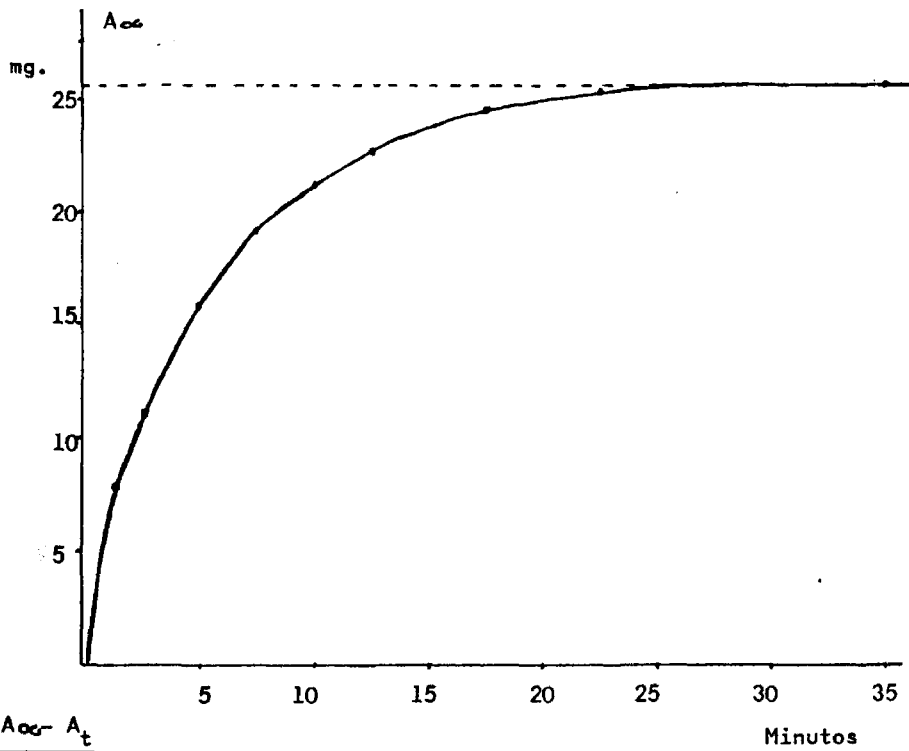
$$A_t = \frac{A}{V_d} = C + K \cdot \int_0^t C dt \quad [4]$$

expresión que indica la concentración ( $A_t$ ) del medicamento absorbido en el volumen de distribución para ese fármaco.

Obtenidos los valores de  $A_t$  correspondientes a las concentraciones plasmáticas de un fármaco a diversos tiempos y graficando frente a tiempo obtenemos una curva de absorción acumulativa, según muestra el gráfico ( II ) hasta un máximo  $A_\infty$  en el que  $C_{t \rightarrow \infty} = 0$  y por tanto  $A_\infty = K \cdot \int_0^\infty C dt$  que indica la máxima concentración que habría en plasma si no hubiese eliminación.

Si graficamos  $\ln(A_\infty - A_t)$  en lugar de  $A_t$  obtenemos la concentración que queda por alcanzar en suero frente a tiempo. Estos puntos delimitan una recta, cuya ecuación, si el proceso sigue una cinética de orden 1, es  $A_\infty - A_t = A_\infty e^{-K_a t}$  ó lo que es lo mismo  $\ln(A_\infty - A_t) = -K_a t + \ln A_\infty$

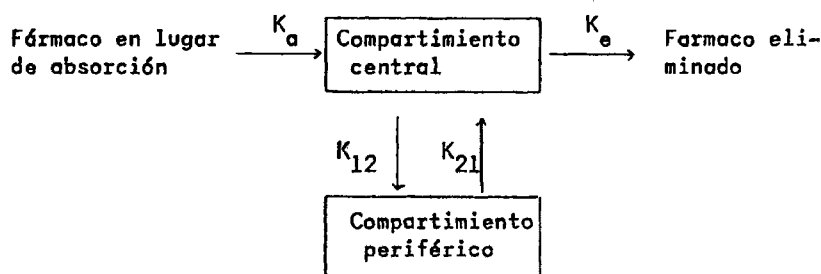
GRAFICA II



Representación gráfica de la curva de absorción acumulativa (arriba) de un fármaco hipotético administrado por una vía que no sea i.v., el porcentaje de dosis que queda por incorporar, frente a tiempo para el mismo fármaco (abajo).

El ajuste de los puntos obtenidos ( $\ln(A \infty - A_t), t$ ) a una recta, nos permite conocer la pendiente de la misma ( $K_a$ ).

En la práctica éste modelo cinético tan sencillo es de rara aplicación puesto que la mayoría de los fármacos siguen una cinética bicompartimental ( 26 )



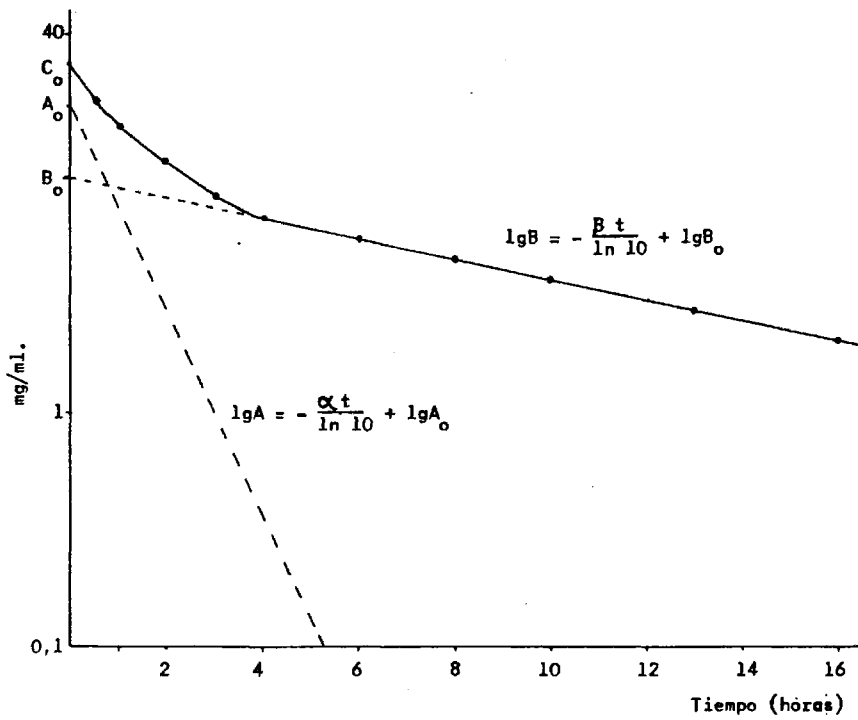
En el compartimiento central se engloba el plasma, agua intersticial y la porción acuosa de los tejidos bien irrigados (flujo mayor de  $2\text{ml/g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ) en que la distribución es muy rápida.

El compartimiento periférico estaría formado por el agua intracelular profunda y depósitos intracelulares.

Los procesos de eliminación se realizan en el compartimiento central (en éste se engloban hígado y riñón).

El estudio de las curvas del logaritmo de la concentración plasmática frente a tiempo de los fármacos que siguen esta cinética (gráfica III), revela una parte inicial cóncava segui-

GRAFICA III



Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de un fármaco hipotético, que se ajusta a un modelo bicompartimental.

da de un tramo recto,  $\ln B = -\beta t + \ln B_0$  :

$$\ln B = -\beta t + \ln B_0 \quad (B = B_0 e^{-\beta t})$$

cuya ecuación permite conocer la constante de disposición lenta  $\beta$  y la extrapolación a tiempo 0, la concentración hipotética  $B_0$  que éste fármaco alcanzaría si el proceso de disposición solo estuviese definido por el último tramo de la curva.

La diferencia entre los puntos experimentales del primer tramo de la curva y los extrapolados según ( 26 ) para cada tiempo considerado, nos dan otra serie de valores que se ajustan a una recta, cuya ecuación:

$$\ln A = -\alpha t + \ln A_0 \quad (A = A_0 e^{-\alpha t}) \quad [ 5 ]$$

nos da una constante de disposición rápida  $\alpha$ , y  $A_0$  que vendría determinado por la ordenada en el origen ( $\ln A_0$ ) en la ecuación [ 5 ] .

Las constantes de disposición  $\alpha$  y  $\beta$  englobarían ambos procesos de absorción y distribución. La curva de nivel plasmático estaría definida por dos procesos simultáneos determinados por  $\alpha$  y  $\beta$  hasta el momento del equilibrio de difusión en el que solo intervendría  $\beta$  .

Dado que la curva original es la suma de dos exponenciales,  $C = A + B$ , sustituyendo A y B

$$C = A_0 e^{-\alpha t} + B_0 e^{-\beta t} \quad [6]$$

proceso bioexponencial regido por dos constantes híbridas  $\alpha$  y  $\beta$ , y que, cuando se alcanza el equilibrio de distribución, el factor  $A_0 e^{-\alpha t}$  se anula.

Es claro que

$$\beta = \frac{\ln B_0 - \ln B}{t}$$

$$\alpha = \frac{\ln A_0 - \ln A}{t}$$

Dado que ambas constantes rigen a la vez los procesos de distribución ( $K_{12}$  y  $K_{21}$ ) y de eliminación ( $K_e$ ), en el modelo considerado  $\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_e$

Por otra parte se pueden considerar dos vidas medias:

$$t_{\alpha \frac{1}{2}} = \frac{0.693}{\alpha} \quad \text{y} \quad t_{\beta \frac{1}{2}} = \frac{0.693}{\beta}$$

Llamando C a la concentración en compartimiento central y P a su correspondiente en el periférico, puesto que los procesos de distribución (regidos por  $K_{12}$  y  $K_{21}$ ) y de eliminación son de primer orden (22), aplicando consideraciones cinéticas ele-

mentales, la disminución de concentración por unidad de tiempo  $dC/dt$  en el compartimiento central equivaldría a la suma de pérdidas por paso al compartimiento periférico ( $-K_{12}C$ ) y de eliminación ( $-K_e C$ ) más la ganancia por retorno al compartimiento central ( $K_{21}P$ )

$$dC/dt = -K_{12}C - K_e C + K_{21}P$$

ó, lo que es lo mismo:

$$dC/dt = -(K_{12} + K_e)C + K_{21}P$$

cuya integración nos define la concentración del fármaco en el compartimiento central para cualquier instante y que se corresponde, precisamente, con la expresión [ 6 ], dada anteriormente.

$$C = A_o e^{-\alpha t} + B_o e^{-\beta t}$$

de la que se siguen las expresiones siguientes:

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_e \quad [ 7 ]$$

$$\alpha \cdot \beta = K_e \times K_{21}$$

y

$$\frac{C_o}{K_e} = \frac{A_o}{\alpha} + \frac{B_o}{\beta}$$

expresión ésta última de la que se despeja  $K_e$ , dado que  $C_o$ ,  $A_o$ ,  $B_o$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  son conocidos por la curva experimental

$$K_e = \frac{C_o \alpha \beta}{A_o \beta + B_o \alpha}$$

Sustituyendo el valor de  $K_e$  en la ecuación

$$\alpha \cdot \beta = K_e \times K_{21}$$

$$\alpha \cdot \beta = \frac{C_o \alpha \beta K_{21}}{A_o \beta + B_o \alpha}$$

$$K_{21} = \frac{A_o \beta + B_o \alpha}{C_o}$$

Por último sustituyendo  $K_e$  y  $K_{21}$  por sus valores en la ecuación [ 7 ]

$$K_{12} = \frac{A_o \beta + B_o \alpha}{C_o} + \frac{C_o \alpha \beta}{A_o \beta + B_o \alpha} - \alpha - \beta$$

tomando común denominador y simplificando

$$K_{12} = \frac{A_o B_o (\alpha - \beta)^2}{C_o (A_o \beta + B_o \alpha)}$$

El conocimiento de los parámetros que rigen la absorción en un modelo bicompartimental solo es posible a partir de los parámetros  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{21}$  y  $K_e$  obtenidas por vía intravenosa y asumiendo que éstos no varían para una vía considerada.

Por analogía con [ 4 ] del modelo monocompartimental

$$A_t = C + K_e \int_0^t C dt + P [ 8 ]$$

en la que P representa concentración en el compartimiento periférico.

LOO y RIEGELMAN ( 25 ) propusieron la ecuación que define P. La evolución de las concentraciones frente a tiempo en compartimiento periférico es claro que será la suma de las entradas desde el compartimiento central (regidas por su constante de transferencia  $K_{12}$ ), menos la salida desde el periférico que a su vez estará determinado por su constante de transferencia  $K_{21}$ :

$$dP/dt = -K_{21}P + K_{12}C \quad [ 9 ]$$

Para dos puntos muy próximos de la curva de nivel plasmático (c, t) y (c' t') a los que se aplica por aproximación la ecuación general de una recta al segmento entre ambos, como tenemos:

$$c = a(t-t') + c' \quad [ 10 ] \quad " \quad c - c' = a(t-t')$$

$$" \quad a = \frac{c-c'}{t-t'} = \frac{\Delta c}{\Delta t}$$

que por sustitución en [ 10 ]

$$c = \frac{\Delta c}{\Delta t} \Delta t + c' \quad " \quad c = c' + \Delta c$$

y que, sustituido en [ 9 ]

$$dP/dt = -K_{21}P + K_{12} (c' + \Delta c)$$

que, expresada en función de  $\Delta t$  e integrada entre los límites (0 y t), origina:

$$P = \frac{K_{12}}{K_{21}} c' (1 - e^{-K_{21}(t-t')}) + \frac{K_{12}(c-c')(t-t')}{2} + P' e^{-K_{21}(t-t')}$$

en la que  $t'$  es el tiempo correspondiente al punto anterior que se considera ( $t$ ),  $c'$  la concentración a tiempo  $t'$  y  $P'$  el valor correspondiente de  $P$  al punto ( $c', t'$ ).

La ecuación [ 8 ] tendrá un máximo  $A_{\infty}$  para el cual, dado que  $c_{t \rightarrow \infty} = 0$  y  $P_{t \rightarrow \infty} = 0$

$$A_{\infty} = K_e \int_0^{\infty} C dt$$

Al igual que en el modelo monocompartimental, siempre que la absorción siga una cinética de primer orden la representación gráfica de  $\ln(A_{\infty} - A_t)$  en función del tiempo nos dará una recta correspondiente al fenómeno de absorción determinado por la ecuación  $A_{\infty} - A_t = A_{\infty} e^{-K_a t}$

y por consiguiente el análisis de regresión lineal de los puntos experimentales obtenemos la pendiente de la recta que determina ( $K_a$ ) y el término independiente  $\ln A_{\infty}$ .

### I.1.3. LIBERACION.

Para cualquier vía de administración que no sea la intravenosa el fármaco antes de llegar a la sangre requiere pasar a través de una barrera biológica (endotelios, mucosas, etc.). A este proceso se le denomina absorción.

Las concentraciones plasmáticas de un fármaco varían cuantitativamente en función de la vía de administración.

Para que una sustancia sea absorbida por cualquier proceso que no sea pinocitosis, y éste es un fenómeno muy raro, ésta debe encontrarse en solución.

La forma medicamentosa más usual para las vías de administración, salvo las parenterales, presenta el principio activo en forma sólida, y aun dentro de las parenterales también la tienen las soluciones microcristalinas intraarticulares, los pellets subcutáneos, algunas soluciones intramusculares que precipitan al pH fisiológico y otras en forma de suspensión.

Así pues, la absorción del principio activo de un medicamento suele estar precedida obligatoriamente por su disolución.

El paso de las moléculas del principio activo desde la forma galénica al medio desde el que han de ser absorbidas se co-

noce como liberación.

Cuando los procesos de liberación del principio activo desde la forma galénica tiene una velocidad grande respecto a la velocidad de absorción, entonces la liberación carece de importancia biológica. Por el contrario, si la velocidad a la que se realiza la liberación ( $K_2$ ) es pequeña respecto a la de la absorción ( $K_a$ ), entonces ésta se hace función de la primera.

La liberación influye decisivamente en la biodisponibilidad de un fármaco, como puso de manifiesto FUREZ ( 27 ) para la novobiocina, en la que para determinadas formas farmacéuticas aumentaba 25 y 50 veces y puede ser causa de problemas de índole tóxico ( 28 ).

Los factores que van a influir en el proceso de liberación están referidos a:

- Propiedades fisico-químicas del fármaco (solubilidad del principio activo)
- Forma farmacéutica (velocidad de disolución del fármaco desde su forma galénica)
- Individuo (alteraciones patológicas del individuo que condicionan estos parámetros).

Las propiedades fisico-químicas del fármaco van a determinar la solubilidad del mismo en el medio orgánico desde el que debe de absorberse.

La solubilidad de una sustancia es una constante física, y puede ser determinada experimentalmente para una temperatura dada en un solvente con características similares a las del lugar del organismo en el que el proceso de liberación se ha de llevar a cabo.

Cuando un sólido es introducido en un solvente, se forma una fina capa de líquido adyacente a la superficie sólida formando una capa de difusión. Los elementos constitutivos del sólido (iones ó moléculas) difunden desde esta capa al resto del solvente, siendo reemplazadas por otras del sólido.

Para una temperatura y solvente dados, la ecuación que describe la cinética de disolución es la de NOYES-WHITNEY (29 )

$$dC/dt = KS (C_s - C)$$

que nos indica que la velocidad de disolución ( $dC/dt$ ), es directamente proporcional a la superficie del sólido ( $S$ ) y a la diferencia entre la concentración a saturación del sólido en este solvente ( $C_s$ ) y la concentración ( $C$ ) en el tiempo considerado.

La constante de proporcionalidad que rige la velocidad

de disolución (K) es la resultante de dividir el coeficiente de difusión (D) por el grosor de la capa de difusión (h):

$$K = D/h$$

Cuando los constantes de absorción  $K_a$  sea muy grande respecto a la disolución (K), la concentración en el líquido biológico será muy pequeña  $C \rightarrow 0$  y por tanto

$$dC/dt = KSC_s = DS C_s/h$$

Los principios activos con gran solubilidad tendrán una velocidad de disolución muy grande, por el contrario, para los de pequeña solubilidad, en los que se alcanza en estadios iniciales la concentración de saturación tendrán una velocidad de disolución  $dC/dt \rightarrow 0$  y obligan a una formulación galénica especial ( 30 ).

La concentración a saturación de una sustancia debilmente ácida se puede expresar ( 31 ):

$$C_s = [HA] + [A^-]$$

en la cual  $[HA]$  es la solubilidad intrínseca del ácido no ionizado y  $[A^-]$  la concentración de su anión, y expresando la solubilidad intrínseca del ácido no disociado como  $C_i$  y la concentración de su anión, aplicando la ley de acción de masas  $A^- = \frac{K_A AH}{H^+}$

$$C_s = C_i + \frac{K_A C_i}{[H^+]}$$

siendo  $K_A$  la constante de disociación

y para una base débil

$$C_s = C_i + \frac{C_i [H^+]}{K_A}$$

por sustitución de éstos en la ecuación de NOYES WHITNEY

$$dC/dt = KS \left[ C_i + \frac{K_A C_i}{[H^+]} \right] = KS C_i \left[ 1 + \frac{K_A}{[H^+]} \right]$$

para un ácido débil

y por otra parte para una base débil

$$dC/dt = KS C_i \left[ 1 + \frac{[H^+]}{K_A} \right]$$

Por tanto la velocidad de disolución de un ácido débil aumenta siempre que aumente el pH, y por tanto los principios activos con carácter ácido débil se disolverán con mayor facilidad en intestino. Los de carácter básico débil lo harán en estómago.

#### Influencia de una forma galénica sobre la velocidad de disolución.

Según la ley de NOYES WHITNEY la velocidad de disolución es proporcional a la superficie del sólido. Los principios activos de baja solubilidad ven limitada la absorción por la liberación como es el caso de la griseofulvina ( $C_s = 1 \text{ mg/100 ml}$ ),

la micronización de ésta (con un diametro medio de particula menor de  $5 \mu$ ) mostró una biodisponibilidad doble ( 30 ).

Por otra parte, la micronización de la eritromicina mostró una biodisponibilidad menor porque al favorecer la solubilidad en el estómago aumentó la hidrólisis de ésta ( 32 ).

La forma salina de los principios activos influye en la liberación en uno ú otro sentido. Las sales sódicas y potásicas de los principios activos de caracter ácido débil y los clorhidratos de bases débiles incrementan la velocidad de disolución porque el pH de la capa de difusión donde se disuelve el ácido débil es mayor para el caso de la sal

$$\begin{aligned} [H^+]_D \text{ sal} &< [H^+]_D \text{ ácido débil} \\ dC/dt \text{ sal} &> dC/dt \text{ ácido débil} \end{aligned}$$

La novobiocina (ácido débil) tiene una biodisponibilidad por via oral 50 veces menor que su forma sódica y 25 menor que la cálcica ( 27 ).

Por el contrario, en el caso de la base débil el pH para la sal es menor que el de la base que le dio origen.

$$\begin{aligned} [H^+]_D \text{ sal} &> [H^+]_D \text{ base débil} \\ dC/dt \text{ sal} &> dC/dt \text{ base débil} \end{aligned}$$

NELSON ( 33 ) encuentra aumento notable de biodisponibilidad para aquellos fármacos inestables en forma de sal cuando la forma galénica está preparada con el principio activo en su carácter ácido o básico y una cantidad equimolecular de sal inerte para alterar el pH en la capa de disolución y aumentar, de ese modo la velocidad de disolución. HIGUCHI y LEVI (34, 35) encuentran disminución de la velocidad de disolución con el procedimiento descrito anteriormente, el primero por formación de sustancias salinas insolubles en la capa de difusión que impide la solubilización del resto del fármaco y el otro por adsorción del principio activo a las partículas de la sal adicionada.

En función de los diferentes conformaciones retículo-espaciales que una sustancia puede adquirir, ésta forma diferentes cristales (polimorfismo). BRANSTATTER-KUNNERT ( 36 ) en 1959 encuentran polimorfismo en un tercio de los compuestos orgánicos cristalizados. Algunos presentan polimorfismo muy numeroso ( 37 ).

Para una temperatura y presión solo una forma polimorfa es estable, el resto se convierte en ésta con el paso del tiempo.

Las formas polimorfas difieren por propiedades físico-químicas entre las que destacan su solubilidad, debido a que tie-

nen un nivel de energía mayor que la de la forma estable. Si el tiempo que tardan las formas polimórficas en llegar a la estable es mayor que el de la vida media del medicamento, esta propiedad puede ser útil desde el punto de vista farmacéutico ( 38 ).

La solubilidad de un fármaco en forma de polvo amorfo es mayor que la del mismo en forma cristalina, pues la energía que necesita una molécula para que salga del retículo cristalino es mucho mayor. Esto es de gran importancia para fármacos como el estearato de cloranfenicol que carece de actividad biológica por vía oral en forma cristalina, no así administrado en forma de polvo amorfo ( 39 ).

El excipiente tiene una gran trascendencia como puso de manifiesto WAGNER al definirlo como el sistema de liberación del medicamento.

Dispersión microcristalina o molecular en una matriz sólida hidromiscible ( 40 ), la disolución en un medio orgánico común ( 41 ), la adición de agentes humectantes o tenso-activos y la formación de solvatos ( 42 ) permiten la administración oral de fármacos no solubles.

La granulación por vía seca o húmeda y el tiempo en el que el medicamento ha sido almacenado pueden influir en la biodisponibilidad de los mismos ( 43 ).

La aclorhidria reduce la absorción gástrica de los principios activos ácidos; la insuficiencia biliar impide la disolución y el paso a través de la mucosa de numerosos productos liposolubles. El funcionamiento de la musculatura del tubo digestivo es importante porque condiciona el tiempo en el que el medicamento se encuentra a nivel del sitio de absorción ( 16 ).

#### I.1.4. ABSORCION.

Se llama absorción el paso del fármaco desde el lugar en que se encuentra, a la sangre, para cualquier vía de administración considerada que no sea la intravenosa.

La absorción, desde un punto de vista teórico puede seguir cualquier orden cinético. En la práctica el más frecuente ( 21 ) es el de primer orden, estando limitado el de orden 0 a los fármacos cuya absorción sea función de la liberación, ya comentada, y a los de absorción por mecanismos activos cuando éstos se encuentran saturados. Se pueden encontrar cinéticas mixtas en los que simultáneamente se realizan procesos de absorción por mecanismo de difusión simple y transporte activo.

La absorción de orden 0 vendrá definida por  $dA/dt = -K_a$  y la concentración en el lugar de absorción para cualquier tiempo considerado  $A = A_0 - K_a t$  y por tanto  $K_a = \frac{A_0 - A}{t}$ .

Para la absorción que siga cinética 1 la velocidad de desaparición del fármaco en lugar de absorción será  $dA/dt = -K_a t$  y para cualquier tiempo considerado, por medio de la integración entre los límites de tiempo 0 y t,  $A = A_0 e^{-K_a t}$ , y, tomando logaritmos

$$\ln A = -K_a t + \ln A_0$$

El cálculo de  $K_a$  se puede realizar por métodos directos o "in situ" en los que se requiere conocer las concentraciones del fármaco en el lugar de absorción y son exclusivos de la experimentación animal, dada la dificultad o imposibilidad práctica de la toma de muestras en humanos.

Entre los métodos directos ó experimentales destacan los de SOLS y PONZ ( 44 ) modificado por SANZ ( 45 ) y los de DOLUISIO y SWINTOSKY ( 46 ).

Estos métodos se limitan, en la práctica, al estudio de  $K_a$  en una parte limitada del tubo digestivo, estando el medicamento en solución y no en su forma galénica y además, no se expone el medicamento a la acción de las variaciones de pH, enzimas digestivos, a la acción metabolizante de la zona bacteriana, etc., que, fisiológicamente, condicionan la absorción medicamentosa.

Entre los métodos indirectos destacan los basados en la obtención de  $K_a$  y  $t_{\frac{1}{2}}$  a partir de las curvas de concentración plasmática por los métodos de los puntos residuales, del  $t_{max}$  y del grado de absorción, cuya metodología general se expuso en un apartado anterior.

Los métodos indirectos sirven para cualquier vía de administración ( 47 ) pero, por una parte, la absorción puede

estar influenciada por el proceso de liberación y por otra, por la eliminación de una cantidad variable de fármaco por el hígado cuando la vía de administración ha sido la oral. Por todo ello la constante así obtenida es mejor definirla constante de incorporación.

El cálculo de  $K_a$  en los fármacos cuya absorción sea un proceso cinético de orden 0, como es el caso de formas galénicas de liberación controlada, fármacos con cocientes de solubilidad muy pequeña, absorción activa saturada y administración por perfusión intravenosa, es claro

$$K_a = \frac{A_0 - A}{t}$$

Salvo el caso de la administración gota a gota en la que se conoce  $A_0$ ,  $A$  y  $t$ , el cálculo de  $K_a$  solo es posible a partir de las curvas de nivel plasmático, en las que existe una fase de eliminación que sigue una cinética de primer orden y está claramente definida por el punto de máxima concentración ( $C_{\max}$ ) que corresponde al momento en que cesa la absorción o se suprime la infusión endovenosa. Por tanto, la ecuación

$$C = C_0 e^{-K_e t}$$

se puede transformar en

$$C = C_{\max} e^{-K_e (t-t_0)}$$

siendo  $t_0$  el correspondiente a  $C_{max}$ .

Durante el tiempo en el que existe absorción, la concentración por unidad de tiempo es la diferencia entre la que entra ( $K_a$ ) y la que se elimina ( $K_e C$ ). Por tanto

$$\frac{dC}{dt} = K_a - K_e C$$

cuya integración entre los límites 0 y t nos da

$$C = \frac{K_a}{K_e} (1 - e^{-K_e t})$$

y, despejando  $K_a$

$$K_a = \frac{C K_e}{1 - e^{-K_e t}}$$

#### Mecanismo de absorción.

**DIFUSION SIMPLE.** Es el mecanismo corriente para todas las vías de administración, y el más frecuente para la vía oral ( 21 ). Este mecanismo no requiere gastos de energía. Se realiza por el paso a través de membranas biológicas con características liposolubles, por lo que los fármacos que sean lipófilos difundirán fácilmente. Poros submicroscópicos de características hidrófilas permiten el paso de moléculas hidrosolubles de muy pequeño tamaño ( 48 ).

Su comportamiento está descrito por la primera ley de FICK que establece que el paso a través de una membrana es proporcional a la diferencia de concentraciones a ambos lados de la membrana.

$$-\frac{dA}{dt} = K_a(C_1 - C_2)$$

La magnitud de  $K_a$  es proporcional a las características físico-químicas del fármaco que, en último extremo, determinan su coeficiente de difusión, también lo es al espesor y superficie de la membrana y a la permeabilidad de la membrana para el fármaco ( 49 ).

Dado que la concentración en el lado de la membrana hacia el que difunde el fármaco en el fenómeno de la absorción es muy pequeño porque la sangre barre el medicamento de la zona de absorción  $C_2 \rightarrow 0$ , y por tanto

$$-\frac{dA}{dt} = K_a C_1 \quad [11]$$

Así pues, la difusión simple sigue una cinética de orden 1.

DIFUSION FACILITADA. Las características que tiene este mecanismo de absorción son que está limitado al tubo digestivo; permite el paso de sustancias que no difunden por mecanismo

pasivo; no requiere gasto de energía; se necesita un transportador que vehiculiza la sustancia de un lado a otro de la membrana; no actúa frente a gradiente de concentración y es un proceso saturable ( 50 ).

TRANSPORTE ACTIVO. Al igual que la difusión facilitada este mecanismo de absorción está limitado a la vía de administración oral.

Actúa contra gradiente de concentración y gasta energía. Puede llegar a saturarse al cabo de cierta concentración dando origen a una cinética de orden 0. Los fármacos a transportar tienen una estructura muy definida y las zonas de absorción se encuentran en sitios discretos del tubo digestivo ( 51 ). En este mecanismo hay fenómenos de competición por la absorción entre diferentes fármacos ( 52 ).

SCHANKER puso de manifiesto un transporte mixto para algunas sustancias, suma de un transporte activo y difusión simple. En éstas, a concentraciones pequeñas la velocidad de paso es mucho mayor que a concentraciones altas por la saturación del mecanismo activo, ya que éste tiene una velocidad mayor que la de la simple difusión.(51)

Factores que condicionan la absorción de medicamentos a través del tubo digestivo.

Los electrolitos orgánicos se encuentran en solución en forma ionizada y no ionizada. La barrera gastro-intestinal permite el paso tan solo de los fármacos liposolubles (forma no ionizada). Según esto, la ecuación [ 11 ] se transforma en

$$- \frac{dA}{dt} = K_a A_x = K_a fA$$

siendo  $A_x$  el fármaco en su forma no ionizada y  $f$  la fracción del fármaco en su forma no ionizada.

La relación entre el pH y el grado de ionización de un fármaco se describe mediante la ecuación de HENDERSON-HASSELBACH

para ácido  $pK_a - pH = \log \frac{A_x}{A_i}$

para base  $pK_a - pH = \log \frac{A_i}{A_x}$

siendo  $A_x$  la concentración del fármaco no ionizada y  $A_i$  la forma ionizada.

La absorción de fármacos debilmente básicos está favorecida en intestino donde se encuentra en forma no ionizada. Por otra parte en el estómago está favorecida la absorción de los fármacos de caracter ácido débil, lugar en el que su disolución no se ve facilitada.

El pH del estómago varía en función de la ingestión de alimentos ( 53 ), alteraciones patológicas ( 53 ), factores die-

téticos ( 54 ), ingestión de medicamentos ( 55 ), etc...

La velocidad a la que el alimento sale del estómago tiene interés desde un punto de vista farmacocinético. Experimentalmente se ha observado que se aproxima a una cinética de orden 1, determinada por el volumen del contenido del mismo ( 56 ). La vida media del vaciado es el tiempo en el que la mitad del alimento sale del estómago.

El aumento de la vida media de vaciado es de gran interés para aquellos fármacos que se degradan parcialmente por hidrólisis ( 57 ) y aquellos que se absorben en cantidades considerables en el mismo.

Numerosos factores influyen en la motilidad gástrica, entre los cuales cabe señalar la temperatura del alimento ( 58 ), componentes de la dieta ( 59 ), fármacos que actúan retrasando el vaciamiento ( 55 ), estado emocional ( 47 ). Todos estos factores dan lugar a un tiempo medio de permanencia de un fármaco en estómago tan variable como de 1.5 a 5.75 horas ( 60 ).

El tiempo medio de permanencia de los fármacos con recubrimiento entérico administrado por vía oral después de una comida es de tres horas, pero un 25% de los individuos mantienen el comprimido en estómago después de 6 horas ( 61 ). Por tanto la respuesta terapéutica se verá notablemente retardada. Además,

la probabilidad estadística de recibir una doble dosis es muy considerable por lo que WAGNER ( 62 ) recomienda la administración de granulos recubiertos en lugar de comprimido único.

La influencia de la velocidad de vaciamiento en la absorción medicamentosa la puso de manifiesto LEVY ( 35 ) en sujetos ayunos y comidos.

El tiempo de permanencia en intestino es un factor importante en relación con la biodisponibilidad. En sujetos con hipermotilidad disminuye la absorción ( 63 ).

Otros factores que pueden modificar los parámetros de absorción son la degradación del fármaco por enzimas y proteínas ( 64 ), interacción con la mucina ( 65 ), presencia de sales biliares en el lugar de absorción ( 66 ), viscosidad del alimento ( 67 ), quelación con componentes de dieta ( 68 ), carácter lipídico de la dieta ( 69 ) fenómenos de adsorción ( 68 ), entre otros.

#### I.1.5. DISTRIBUCION.

El fármaco, una vez que alcanza la sangre atraviesa los endotelios de los vasos y se equilibra la concentración del suero con la de los diversos tejidos. Este proceso suele ser reversible y muy rápido.

El paso de plasma a tejidos está en relación con la afinidad hística y el flujo hemático para dicho tejido. La afinidad es un término que engloba las cualidades fisico-químicas del fármaco tales como peso molecular, grado de ionización, cociente de reparto y las referentes a las distintas membranas de los tejidos.

La incorporación y salida de un fármaco se puede realizar en muy distinto grado para distintos tejidos, a pesar de tener idénticos volúmenes tisulares de distribución y características de partición idénticas (70).

Desde el punto de vista de la distribución, se han propuesto cuatro grupos de tejidos, en base a su perfusión sanguínea y/o características de partición: un grupo de gran vascularización, otro formado por músculo, otro por grasa y, por último, un grupo de tejidos con pobre vascularización. ( 71 )

En fármacos en los que la distribución y eliminación

están limitadas predominantemente por la irrigación sanguínea se han encontrado grandes diferencias en la biodisponibilidad de los mismos, atribuyéndose estas a las distintas velocidades de circulación sanguínea ( 72 ).

La perfusión tisular y el volumen cardíaco, ambos en relación al peso, es mayor proporcionalmente en los animales mas pequeños ( 73 ) por lo que desde un punto de vista farmacocinético un minuto en la vida de un ratón equivale a 8 minutos en la del hombre ( 74 ).

Para los fármacos con actividad cardiovascular que pueden alterar la perfusión tisular en mayor o menor grado en función de su concentración ésta puede ser dosis-dependiente.( 75 )

La distribución a órganos conlleva múltiples factores que la determinan incluyendo uniones a macromoléculas en sangre y tejidos que pueden tener características de no linealidad (saturable), o, la capacidad lineal puede ser tan grande que ocurra una partición lineal ( 76 ).

ROWLAN ( 77 ) ha propuesto una ecuación que interrelaciona el flujo sanguíneo del órgano, el aclaramiento y el coeficiente de extracción, basado en un modelo de perfusión con una eliminación de primer orden y un equilibrio de distribución entre la sangre que sale y el mismo tejido.

$$\text{Aclaramiento} = Q_T \frac{C_{int}}{Q_T + C_{int}}$$

donde  $Q_T$  indica el flujo de ese organo y  $C_{int}$  está en relación con la máxima capacidad de ese organo para captar el fármaco por todos los mecanismos posibles (equilibrio de difusión, concentración activa, barreras biológicas selectivas ...), siempre que no existan limitaciones en la captación relativas a su flujo sanguíneo. Este término ( $C_{int}$ ) es una característica de cada fármaco para cada tejido, que está en relación con el coeficiente de reparto, tamaño del órgano y velocidad a la que sale del mismo.

El aclaramiento de cualquier fármaco depende del flujo plasmático ( $Q_T$ ) y del coeficiente de extracción. Por tanto

$$ER = \frac{C_{int}}{Q_T + C_{int}}$$

siendo ER el coeficiente de extracción tejido/sangre.

Por todo lo dicho, el aclaramiento aumenta en función de aumentos de flujo de forma análoga a una acumulación exponencial, con un valor asintótico equivalente a  $C_{int}$ .

A nivel hepático, en el que existen variaciones considerables de flujo sanguíneo, cuando  $C_{int}$  es muy grande comparado con el flujo hemático del hígado (un  $ER > 0.9$ ) el aclaramiento hepático refleja mejor el flujo de sangre de éste órgano que el meta-

bolismo de este fármaco en hígado, y pequeñas variaciones de flujo hemático pueden dar lugar a grandes alteraciones en su aclaramiento.

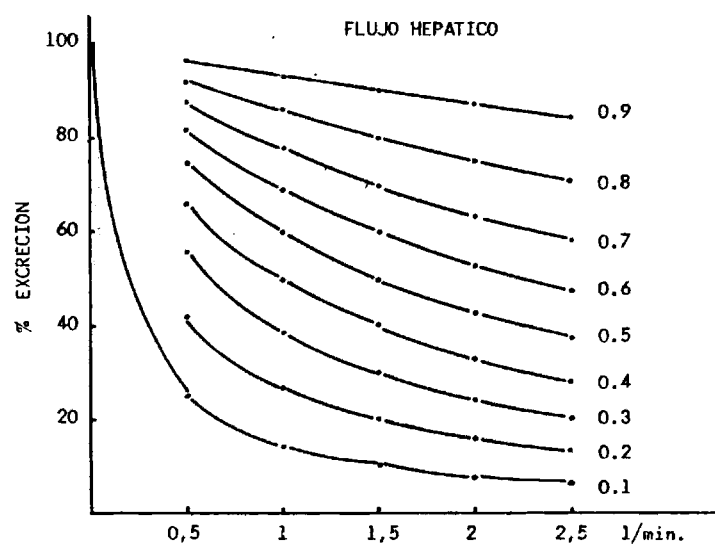
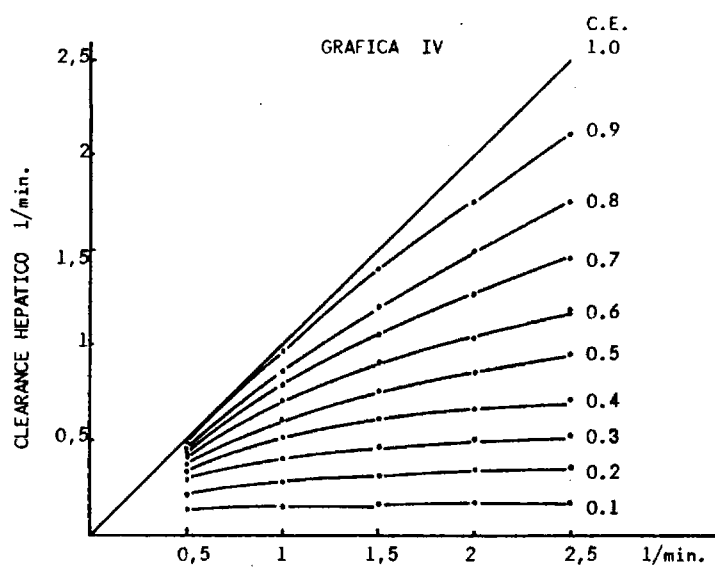
Por el contrario, cuando el flujo es mucho mayor que  $C_{int}$  ( $ER < 0.2$ ) el aclaramiento es independiente del flujo, como se pone de manifiesto en el gráfico adjunto ( IV ).

El estudio de la distribución en órganos se realiza por medio de métodos cualitativos, entre los que destacan los autoradiográficos y los parámetros volumen de distribución ( $V_d$ ) y constantes de transferencia ( $K_{12}$  y  $K_{21}$ ) obtenidos a partir de las curvas de niveles plasmáticos, o bien por métodos cuantitativos basados en la perfusión de órganos y la medida del coeficiente de extracción (concentración en el tiempo de los órganos frente a la del plasma).

#### Autoradiografía.

Los métodos autoradiográficos se fundamentan en la propiedad que tienen las radiaciones ionizantes de impresionar placas con emulsión fotográfica.

Tomando una sección de un animal al que previamente se le inyectó un fármaco marcado con isotópos radiactivos y poniéndola en contacto con una emulsión fotográfica, aquellos lugares



Nomogramas que interrelacionan las variaciones en el clearance y el porcentaje de extracción hepático, en función del coeficiente de extracción (C.E.) y las oscilaciones en el flujo hemático del hígado (0,5 a 2,5 l/min), tomando como base un flujo de 1,5 l/min. (Tomado de WILKINSON Ann.Rev.Pharmacol. 15:11 (1975)).

en los que se encuentre el fármaco quedarán claramente definidos en la placa fotográfica después de su revelado.

LACASSAGNE y LATTES en 1924 ( 78 ) fueron los primeros que realizaron estudios de distribución de  $^{210}\text{Po}$  en órganos de conejo.

En función del nivel al que se desea realizar la investigación autoradiográfica se distingue:

- Macroautoradiografía ó autoradiografía a nivel de animal entero.
- Histoautoradiografía ó autoradiografía a nivel de tejidos y órganos; propio para microscopía óptica. Existen las técnicas del dipping y striping film.
- Autoradiografía a nivel ultraestructural en la que se pueden estudiar la distribución de fármacos a nivel de célula o su fracción.

Cuando se comienza un estudio de distribución cuantitativa no se puede conocer a priori que tejidos son los de mayor interés desde un punto de vista de distribución y por tanto se pueden perder los órganos de mayor captación. Previo al estudio de distribución cuantitativa ULLBERG en 1958 ( 79 ) estableció la importancia de un estudio autoradiográfico previo.

Estas técnicas nos permiten obtener información acerca de en qué partes del organismo se encuentra más concentrado un fármaco; y dentro de éstas si la distribución es o no homogénea. Por otra parte, la difusión de un fármaco en un foco necrótico ó en una caverna sólo es posible estudiarla en base a estas técnicas ( 80, 81 ). El estudio de la distribución intracelular de los fármacos no puede ser hecho en base a técnicas cuantitativas por lo que es necesario recurrir a éstas técnicas autoradiográficas ( 82 ) como es el caso de la distribución de  $^3\text{H}$ -norepinefrina en los terminales simpáticos descritos por BUDD y SALPETER en 1969 ( 83 ).

Las técnicas autoradiográficas orientan sobre el posible mecanismo en función del lugar de acción, de algunos fármacos como puso de manifiesto WASSER en 1957 ( 84 ) con  $^{14}\text{C}$ -tubocurarina y  $^{14}\text{C}$ -decanetono.

Las técnicas macroautoradiográficas se realizan a bajas temperaturas para evitar la posible difusión de los fármacos en el organismo.

PELLERIN en 1957 ( 85 ) desarrolló una técnica en base a que, tras inyección de los fármacos marcados isotópicamente en animales, congelar éstos por inmersión en nitrógeno líquido. Tras realizar un corte por medio de una fresa, coloca en la superficie

una placa fotográfica y mantiene a ésta en íntimo contacto hasta el momento del revelado. Esta técnica es posible tan solo para isótopos radiactivos cuya emisión sea exclusivamente corpuscular y de baja energía.

ULLBERG en 1954 (80) desarrolla otra sacrificando los animales por inmersión en nieve carbónica y acetona y seccionando con un macrotomo de congelación este animal obtiene cortes de 10-15 micras de anchura y el corte así obtenido lo pone en contacto con la placa fotográfica. Al contrario que la de PELLERIN ésta técnica es válida para cualquier tipo de emisor radiactivo.

#### Volumen de distribución.

El volumen de distribución se basa en considerar que el fármaco en plasma está en equilibrio de difusión con los distintos órganos. Entonces, según

$$V_d = \frac{D}{C}$$

siendo D la dosis administrada y C la concentración del fármaco en plasma para tiempo 0.

Es claro que si un fármaco no atraviesa los endotelios, quedará confinado en el plasma y entonces el volumen de distribu-

ción no será mayor de 3 litros. Por el contrario si este pasa al líquido intersticial su  $V_d$  será aproximadamente 8 a 10 litros. Para un fármaco que se distribuye en todo el organismo el volumen de distribución será notablemente mayor.

Para cualquier tiempo considerado y siempre que su eliminación sea exclusivamente renal y toda la dosis administrada halla sido absorbida

$$V_d = \frac{D-E}{C}$$

en la que E representa la cantidad de fármaco eliminado.

El volumen de distribución es un dato aproximativo y de relativo valor puesto que puede variar en función de las alteraciones de los flujos hemáticos en un mismo organismo ( 86 y 87 ), y, fármacos que alteran las constantes circulatorias, también lo pueden modificar. ( 88 ) El grado de unión a las proteínas plasmáticas por parte del fármaco va a influenciar el volumen de distribución dando volúmenes de distribución menores de los que en realidad existen.

Se acepta que la parte de fármaco que difunde a los tejidos es solo la no unida a proteínas plasmáticas ( 89 ). Numerosos grupos de fármacos se unen a las proteínas plasmáticas en mayor o menor grado y esta unión va a alterar los parámetros de

distribución.

La interacción de la unión del fármaco con la proteína está en relación con enlaces de hidrógeno, enlaces hidrófobos y fuerzas de Van der Waals. (19) Esta unión es reversible, pero se une más fácilmente que se separa y además, puede ser alterada por variaciones de pH. Esta unión sigue la ley de acción de masas



en la que  $[Pr]$  representa la concentración de proteína no unida;  $[F]$  la concentración de fármaco libre y  $[PrF]$  la concentración del complejo. Esta ecuación vendrá definida por una constante de afinidad

$$K_a = \frac{[PrF]}{[Pr][F]} \quad [12]$$

y, llamando  $r$  la relación entre moles de fármaco unido y moles totales de proteína

$$r = \frac{[PrF]}{[PrF] + [Pr]}$$

sustituyendo  $[PrF]$  por su valor en [12]

$$r = \frac{K_a [Pr] [F]}{K_a [Pr] [F] + [Pr]} = \frac{K_a [F]}{1 + K_a [F]}$$

Si existen  $n$  puntos de unión distintos

$$r = n \frac{K_a [F]}{1 + K_a [F]}$$

La unión a proteínas plasmáticas puede jugar un papel de gran interés en los fármacos muy poco hidrosolubles a pH fisiológico y que tienen una gran afinidad por la unión a proteínas ( $> 98\%$ ), puesto que estas podrían actuar como solubilizadores biológicos y de ésta forma podrían ser administrados algunos fármacos (128).

El volumen de distribución también se altera cuando existen tejidos capaces de retener el fármaco en depósitos intracelulares en los que no es posible el retorno del fármaco a sangre (90).

Existen fármacos con una gran liposolubilidad en los que dado el escaso flujo que tienen los tejidos con afinidad hacia ellos, el equilibrio de distribución es imposible de alcanzar y, por tanto, el volumen de distribución resulta falseado (91).

Por último, la concentración a tiempo 0 resulta distinta para cada vía de administración que se considere, dentro de un mismo fármaco e individuo, por lo que el volumen aparente de distribución varía según la vía de administración.

Las constantes que rigen el paso desde un compartimiento a otro ( $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ) en un modelo bicompartimental, indican si el fármaco tiene tendencia a permanecer en compartimiento central o

bien ir a compartimiento periférico. Estos parámetros son constantes globales sujetas a múltiples variaciones y solo aproximativas del comportamiento de un fármaco en el organismo.

Las técnicas de perfusión de órganos bien "in vivo" ó "in vitro", consisten en perfundir por vía arterial el fármaco y tomar muestras en la sangre venosa que sale de dichos órganos. Por medio de estas técnicas se puede averiguar la captación intrínseca para cada órgano estudiado, según la formulación de ROMLAN (77). Permiten cuantificar los procesos de incorporación, eliminación y comprobar la existencia o no de metabolismo en el órgano estudiado. También si la incorporación sigue una cinética lineal ó, por el contrario existe una no linealidad en la misma. Estas técnicas resultan de gran interés en el estudio del comportamiento hepático (92) que, dada la complejidad de los fenómenos que acaecen en el mismo, este requiere un estudio cinético individualizado (93).

Los parámetros de distribución en condiciones lo más fisiológicas posibles requieren sacrificar a los animales a tiempos determinados y cuantificar las concentraciones de fármaco en los órganos a estudio. Dado que el paso a través de las membranas biológicas se realiza por mecanismos de difusión con mayor

frecuencia y, por tanto, sigue una cinética de orden 1, podremos ajustar la eliminación desde órganos como si cada uno de ellos formase un compartimiento (21). Esta es la única técnica cuantitativa en la que no existe variaciones en los parámetros fisiológicos, como las producidas con las técnicas de perfusión, que requieren anestesia.

### I.1.6. BIOTRANSFORMACION.

El fármaco desaparece de la sangre por un proceso complejo (eliminación) suma de otros dos procesos parciales: metabolismo y excreción.

Un fármaco se biotransforma en el organismo principalmente por una sola ruta metabólica. No obstante algunos fármacos lo hacen por múltiples vías, como puso de manifiesto HIRZT para algunos tranquilizantes mayores con más de 60 metabolitos.

El porcentaje de dosis biotransformado puede ser tan importante como un 97% para la lidocaina ( 95 ) ó tan pequeño como menos de un 10% para el practolol ( 96 ).

La mayoría de los fármacos pierden la actividad biológica al ser metabolizados, pero en algunos casos los productos metabólicos son tan activos o más que el fármaco que lo dió origen como puso de manifiesto STRONG para la glicánexilida metabolito activo de la lidocaina ( 94 ).

Otras sustancias inactivas, por medio de la biotransformación originan metabolitos con acción farmacológica según puso de manifiesto ABLAND ( 98 ) para el 4-OH-alprenolol, metabolito hidroxilado del alprenolol con propiedades beta bloqueantes selectivas sobre corazón. ( 98 )

La metabolización suele dar lugar a una mayor polaridad en la molécula del metabolito que la que poseía el principio activo, por lo cual éste difunde con mayor dificultad a la biosfera del receptor y se reabsorbe peor en el riñón por lo que la vida media suele ser menor que la del fármaco que le dio origen. Sin embargo, ADJEPON y PRESCOTT ( 99 ) indican que la glicinexilida, metabolito de la lidocaina tiene una vida media biológica muchas veces mayor que la de la lidocaina y puede explicar algunos fenómenos tóxicos producidos con éste medicamento.

Para WILLIAMS, las rutas metabólicas más frecuentes son (100 ):

- Oxidación

- . De cadenas laterales y alicíclicas
- . Hidroxilación aromática.
- . Epoxidación.
- . Dealquilación oxidativa: O-dealquilación, N-dealquilación y S-dealquilación.
- . Desaminación oxidativa.
- . Formación de sulfóxidos y sulfonas.
- . Desulfurización.

- Reducción

- . Dehalogenación reductiva.
- . Azorreducción.
- . Nitrorreducción.
- . Reducción de disulfuros.

- Hidrolisis

- . Deesterificación.

- Conjugación

- . Sulfoconjugación.
- . Conjugación con ácido glucurónico.
- . Acilación: conjugación glicínica, conjugación con acetil-CoA.
- . Metilación.

Los órganos de mayor interés en los que se realiza el metabolismo de fármacos son: hígado, plasma, riñón, e intestino.

El proceso de biotransformación sigue una cinética de primer orden ( 22 ) siempre que no se alcance una concentración de fármaco tal que sature los sistemas enzimáticos y la transforme en otra de orden nulo ( 101 ).

Cuando la biotransformación se realiza por medio de varios pasos metabólicos secuenciales y uno de ellos tiene una ci-

nética de orden 0, el proceso metabólico adquiere una cinética compleja.

Las vías de metabolización son características de especie (102, 103).

La edad modifica cuantitativamente la biotransformación. En recién nacidos se relaciona esta modificación con una tasa menor del enzima glucuronil-transferasa, que media los procesos de glucurono-conjugación y es uno de los más importantes mecanismos de detoxicación ( 104 ). Desde otro punto de vista, en octogenarios se han visto niveles plasmáticos tres veces mayores que en adultos jóvenes (105 ) atribuible a una menor tasa de biotransformación.

Numerosas alteraciones patológicas condicionan el metabolismo de los fármacos. Se cita en la literatura científica ( 106 ) un descenso en la conjugación en enfermos con hepatopatías; aumento en los procesos de acetilación en personas diabéticas y disminución de ésta en hipertiroideos.

Alteraciones del pH urinario condicionan una mayor o menor vida biológica del fármaco, con lo que el metabolismo del mismo puede ser alterado.

La gestación (107 ) aumenta la sensibilidad a los fármacos, hecho posiblemente relacionado con la inhibición fisioló-

gica en éste estado de numerosos mecanismos enzimáticos.

Existe competición entre fármacos por el mismo enzima que realiza la biotransformación del cual ambos son substratos, como la que existe, sobre todo en acetiladores lentos, entre la procainamida y otras sustancias ( 108 ).

Numerosos fármacos inducen una mayor biotransformación de sí mismos ó de otros ( 109 ). Otros, por el contrario, inhiben la biotransformación bien a través de sistemas enzimáticos múltiples ( 110 ) ó bien sistemas específicos ( 111 ).

La vía de administración de los fármacos puede variar el esquema metabólico de los mismos ( 112 ).

La variabilidad interindividual en los procesos metabólicos es muy grande siendo habituales en los estudios estadísticos unas desviaciones típicas de  $\pm 50\%$  ( 113 ).

El estudio de las variaciones cuantitativas enormemente manifiestas en la velocidad de acetilación ( 114 ), la existencia de pseudocolinesterasas plasmáticas atípicas ( 115 ), y alteraciones a otros niveles enzimáticos, que pueden ser puestas de manifiesto por medio de la utilización de fármacos ha dado origen a una nueva rama de la farmacología : Farmacogenética.

La metabolización de algunos fármacos en el hígado está en relación con el flujo sanguíneo del mismo ( 116 ) y, por tanto,

en relación con el estado funcional del corazón ( 117). Algunos fármacos alteran los flujos hemáticos tisulares con lo que también alteran el resto de sus parámetros cinéticos ( 116 ) ó los correspondientes a otros fármacos ( 118).

### I.1.7. EXCRECION.

El destino final de un fármaco en el organismo es su eliminación, en el que participa ,principalmente, la excreción. Esta se realiza por varias vías (renal, pulmonar, salival, sudoral, por bilis, heces, leche, ...), siendo la más común la renal. El conocimiento de los parámetros de excreción de un fármaco cobra suma importancia para aquellos que se metabolizan muy poco ó los que se excretan muy rápidamente. El fármaco se va a excretar como tal o en forma de metabolitos.

El proceso de excreción renal de la mayoría de los fármacos va a seguir una cinética de orden 1 ( 119 ).

Para un mismo individuo se pueden ver grandes alteraciones en los parámetros de eliminación de un fármaco, ello nos indica que numerosos factores pueden alterar los parámetros considerados.

En la práctica, la vía de mayor importancia cuantitativa en la excreción, y que siempre existe , es la renal. Por otra parte, la toma de muestras de orina es fácil y nos permite cuantificar dicho proceso.

Los parámetros cinéticos de excreción de más interés son  $U_{\infty}$  ó cantidad máxima que se excreta por la vía considerada,

$K_u$  ó constante de transferencia de masas que determina la velocidad a la que se realiza el proceso y  $t_{\frac{U}{2}}$  ó vida media de excreción que representa el tiempo necesario para que la cantidad excretada sea doble que la del tiempo considerado.

Para el desarrollo matemático de éste proceso se recurre a la realización de curvas de excreción acumulativa. Para ello se representa en un eje cartesiano de coordenadas la cantidad acumulada frente a tiempo, según muestra el gráfico V. Lógicamente con el paso del tiempo, la curva se hace asintótica con el eje de las abscisas. La prolongación de ésta hacia el eje de ordenadas nos define  $U_{\infty}$  ó cantidad máxima excretada para la vía a estudio.

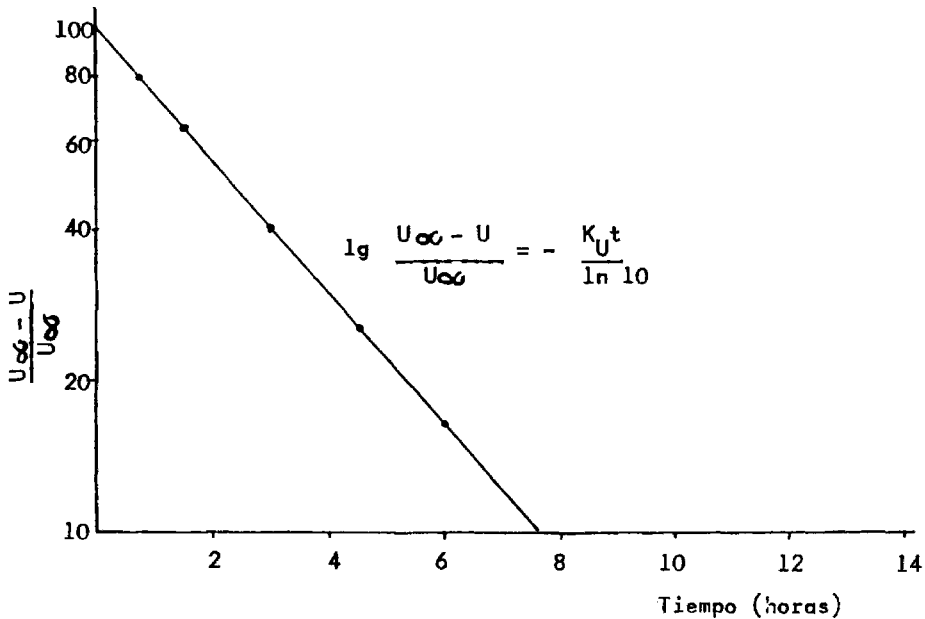
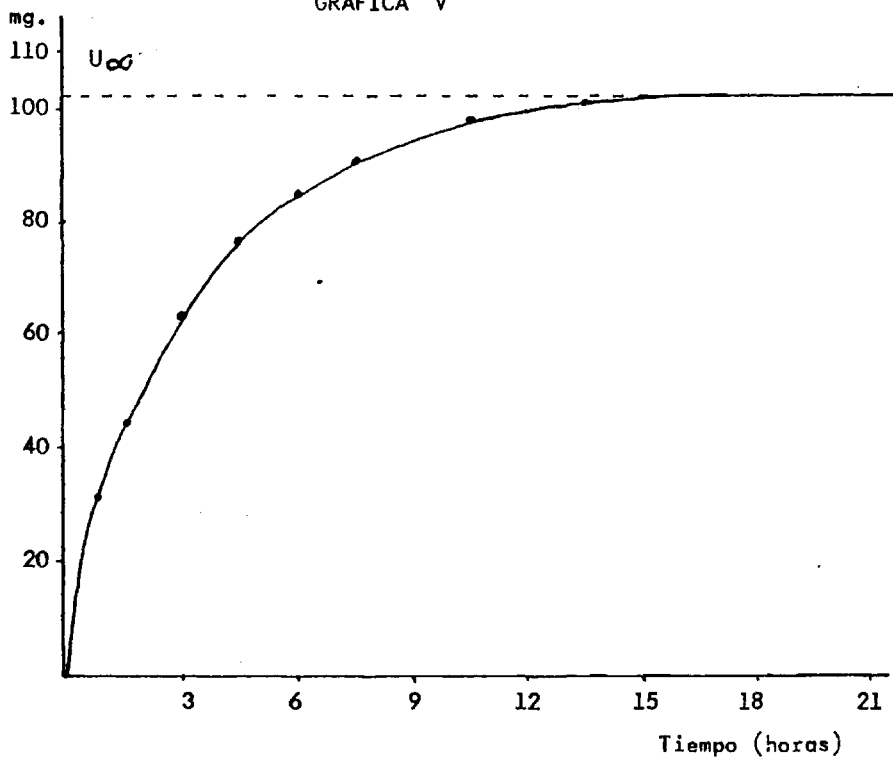
La representación gráfica de logaritmo natural de la cantidad que queda por excretar ( $U_{\infty} - U$ ) ó del porcentaje de dosis que queda por excretar  $\frac{U_{\infty} - U}{U_{\infty}}$  frente al tiempo, nos da una serie de puntos que definen una recta cuya ecuación

$$\ln (U_{\infty} - U) = -K_u t + \ln U_{\infty}$$

previo el análisis de regresión lineal, nos permite en la práctica conocer el valor de la constante de excreción ( $K_u$ ).

Según esto, la vida media de excreción vendría definida por la expresión

GRAFICA V



Representación gráfica de la curva de excrecion acumulativa de un fármaco hipotético (arriba), y el porcentaje que queda por excretar (abajo), para el mismo fármaco.

$$t_{u\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{K_u} = \frac{0.693}{K_u}$$

Dado que la eliminación es un proceso cinético de orden 1 y, por tanto, es función de la concentración plasmática, es claro que la gráfica de excreción solo se rectificará después de haber alcanzado el máximo la curva de concentraciones plasmáticas para las vías de administración que requieren absorción.

El riñón excreta los fármacos en virtud de tres procesos:

- La filtración glomerular se realiza a través de los poros del endotelio fenestrado de los capilares del glomérulo; es un proceso que no requiere gasto energético pues se realiza a favor de un gradiente de presión. ( 120 )

La tasa de filtración glomerular del plasma ó "clearance" plasmático medido por varios métodos da un valor promedio de 125 ml min<sup>-1</sup> en el humano, lo que supone el paso de todo el volumen plasmático del organismo a través de la nefrona más de 60 veces en un día. Por otra parte, el 99% del filtrado se reabsorbe por los túbulos ( 120).

El diametro de los poros filtrantes es menor de 10 nm. y no permite el paso a su través de proteínas plasmáticas; por tanto,

la fracción de fármaco unido a ellas no se excretará por procesos de filtración glomerular.

- La reabsorción tubular es un proceso pasivo de difusión a través de los túbulos contorneados de la nefrona. Al ser un proceso de difusión a través de membranas biológicas tan solo el fármaco en forma menos polar podrá reabsorberse y, por tanto, tan solo el fármaco en forma no ionizada lo podrá realizar. Por todo ésto el pH de la orina influirá decisivamente en la reabsorción tubular, según lo propuesto en la ecuación de HENDERSON-HASSELBACH. BECKETT y MUDGE (121,124) estudiaron la relación existente entre el pH urinario y el grado de excreción para algunos fármacos.

- La secreción tubular es un proceso activo que se realiza preferentemente en el túbulo contorneado distal.

Se ha descrito un sistema distinto para el transporte de ácidos y de bases ( 123 ). Este sistema puede ser saturado, por lo que existe un  $T_{max}$  ó cantidad máxima excretable por cada sistema en la unidad de tiempo (122 ).

Se han descrito fenómenos de competición entre distintos fármacos para la excreción de éstos mediante mecanismo activo ( 123 ).

La edad influye en el clearance renal; así en niños

( 124 ) y viejos ( 125 ) esta se encuentra disminuida. Se ha encontrado correlación estrecha entre el grado de insuficiencia renal ( 126 ) y el aumento de vida media biológica de multiples fármacos cuya vía de excreción preferente es el riñón.

#### I.1.8. BIODISPONIBILIDAD.

Ha sido definida como la fracción de la dosis del fármaco administrado que el organismo absorbe en la forma de dosificación en que está formulado.

No hay equivalencia entre dosis de fármaco administrado y concentración sanguínea; ésta, esta en relación con la forma galénica y la vía de administración.

El término biodisponibilidad carece de significado, por lo que GARCIA DE JALON propone el de farmacodisponibilidad para definir el concepto ya expresado (127 ).

El objeto de toda terapéutica es la de alcanzar un efecto farmacológico y la intensidad de éste, generalmente, se pone en relación con la concentración plasmática. Por tanto es tan importante la fracción de dosis de fármaco disponible, como la velocidad a la que éste proceso se realiza, puesto que, desde un punto de vista teórico, podríamos tener una biodisponibilidad del 100% para alguna vía de administración, con unos niveles plasmáticos por debajo de los terapéuticos. (128)

Por todo ello, en 1973 la F.D.A. establecía que la biodisponibilidad está caracterizada por la cantidad de principio activo que se pone a disposición del organismo a nivel del sitio

de acción y por la velocidad a la que se lleva a cabo. (129)

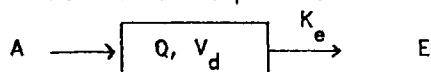
La importancia que pueden tener los estudios sobre biodisponibilidad viene dada por el hecho de que en estudios experimentales con tetraciclinas existían unas diferencias referentes a la biodisponibilidad entre unas marcas comerciales con respecto a otras de 47 veces ( 130 ).

Esto nos lleva a la conclusión de que la identidad química de un principio activo en una forma galénica dada no asegura la misma eficacia terapéutica.

Por ello, modernamente (1977) la F.D.A. aconseja realizar los estudios de biodisponibilidad no solo por la concentración sanguínea de los fármacos, sino también por los efectos terapéuticos y los metabolitos activos.

La cuantificación de la biodisponibilidad se realiza en base al principio de las áreas correspondientes de DOST (131) que establece que, para cualquier número de compartimientos de distribución en el organismo considerado, la cantidad absorbida es siempre proporcional al área bajo la curva de las concentraciones sanguíneas extrapoladas a tiempo infinito.

Para el modelo monocompartimental estudiado,



llamando  $A_t$  a la cantidad de fármaco absorbido a un tiempo  $t$  para una dosis  $D$  del mismo

$$A_t = Q_t + E_t \quad [12]$$

donde  $Q_t$  es la cantidad de fármaco en el compartimiento y  $E_t$  el fármaco eliminado, que vendría determinado por

$$\frac{dE}{dt} = K_e Q$$

y para saber la cantidad eliminada a tiempo  $t$ , integramos ésta desde 0 a  $t$  obteniendo

$$E_t = K_e \int_0^t Q dt$$

pero dado que  $Q = V_d C$  entonces, podemos escribir

$$E_t = K_e V_d \int_0^t C dt$$

Según esto [12] se transforma en:

$$A_t = Q_t + K_e V_d \int_0^t C dt \quad [13]$$

La integración a tiempo infinito, en la que  $Q_{t \rightarrow \infty} = 0$  nos da:

$$A_{\infty} = K_e V_d \int_0^{\infty} C dt$$

Si la vía de administración es la venosa  $A_{\infty} = D$ , pa-

ra cualquier otra vía  $A_{\infty} = fD$ , siendo  $f$  un factor que indica el porcentaje de dosis absorbida.

Para un modelo multicompartmental, [13] se transforma en:

$$A_t = Q_t + \sum P_i(t) + K_e V_d \int_0^t C dt$$

siendo  $P_i$  las concentraciones de  $i$  compartimentos al tiempo  $t$  considerado.

Pero dado que también  $\sum P_i (t \rightarrow \infty) = 0$  para un modelo de  $i$  compartimentos

$$A_{\infty} = K_e V_d \int_0^{\infty} C dt$$

Según todo esto, la comparación para un mismo individuo de las cantidades absorbidas después de la administración intravenosa y por cualquier otra vía, conteniendo la misma cantidad de principio activo, será:

$$\frac{A_{i.v.}}{A_x} = \frac{K_e V_d \int_0^{\infty} C dt}{K_e V_d \int_0^{\infty} C_x dt} = \frac{\int_0^{\infty} C dt}{\int_0^{\infty} C_x dt} = \frac{AUC_{i.v.}}{AUC_x} \quad [14]$$

dado que  $K_e$  y  $V_d$  permanecen constantes, en un mismo individuo, se demuestra el principio enumerado, ya que  $\int_0^{\infty} C dt$  no es otra cosa que el área bajo la curva (AUC) de las concentraciones plasmá-

ticas para las formas de dosificación consideradas.

Puesto que  $A_{i.v} = 100\%$ , la ecuación [ 14 ] se puede transformar en:

$$A_x = \frac{AUC_x}{AUC_{i.v}} \times 100$$

que nos indica la biodisponibilidad relativa de una vía respecto de la administración intravenosa.

Esta ecuación se verifica cuando todos los postulados que la dan origen se cumplen, es decir:

- La eliminación se realiza a partir del compartimiento central y sigue una cinética de primer orden.
- No existe secuestación del fármaco de forma irreversible en algún compartimiento periférico.
- $K_e$  y  $V_d$  se mantienen exactamente iguales a lo largo de la experiencia.

La práctica ha demostrado que esto no es rigurosamente cierto, por lo que para evitar la dispersión de resultados de un estudio sobre biodisponibilidad biológica, en un modelo bicompartimental, considerando que existe relación lineal entre el peso corporal (P) y el volumen de distribución ( $V_d$ ) y la aproximación

más o menos exacta entre beta y  $K_e$  y ante la imposibilidad de encontrar  $K_e$  y  $V_d$  para cada individuo

$$AUC' = P \beta \int_0^{\infty} C dt$$

que nos permite encontrar el área bajo la curva corregida (AUC'), para cada individuo ( 16 ).

Para conocimiento de la biodisponibilidad de los fármacos que se excretan en orina, al igual que todos sus productos metabólicos, conocida la cantidad de fármaco administrada (D), se puede calcular la biodisponibilidad absoluta, sabiendo la cantidad máxima excretada ( $U_{max}$ ), suma de fármaco y metabolitos, mediante:

$$\text{biodisponibilidad} = \frac{U_{max}}{D}$$

En la práctica esto se puede realizar con los estudios de excreción de fármacos marcados isotópicamente ( 19 ).

El cálculo de la velocidad a la que se realiza viene determinado por la constante de incorporación ( $K_a$ ) a partir de las curvas de niveles plasmáticos, cuyas ecuaciones matemáticas, han sido anteriormente expuestas.

Los factores que van a alterar la biodisponibilidad de un fármaco son aquellos que alteran los procesos cinéticos de la que ésta es resultante: liberación, absorción y en el caso de la

via oral el denominado first pass effect.

Los factores que afectan la liberación dependen de las características del fármaco, de la forma galénica y del sujeto al que se le va a administrar el fármaco, ya comentados.

En la absorción, además de los factores que condicionan la liberación, dado que ésta es un proceso secuencial, lo hacen el pH, la velocidad de salida del estómago, la motilidad del tubo digestivo, modificaciones en la secreción biliar, interacción con otros fármacos (alteración de la secreción, competición por transportador, alteración del flujo hemático, pH) metabolismo intestinal (flora y pared intestinal) y quelación, entre otros, expuestos anteriormente.

#### First pass effect.

La medición de la biodisponibilidad de fármacos como el Propoxifeno por el método del área bajo la curva da tan solo un 18% ( 132 ). La utilización de propoxifeno marcado mostró tener una buena absorción en el tracto digestivo ( 133 ). Por otra parte, la administración parenteral por vía femoral y por vía portal de propranolol mostró un valor de AUC 12 veces más grande en la primera. Esto nos habla de la importancia que tiene la adminis-

tración por una u otra vía para algunos fármacos.

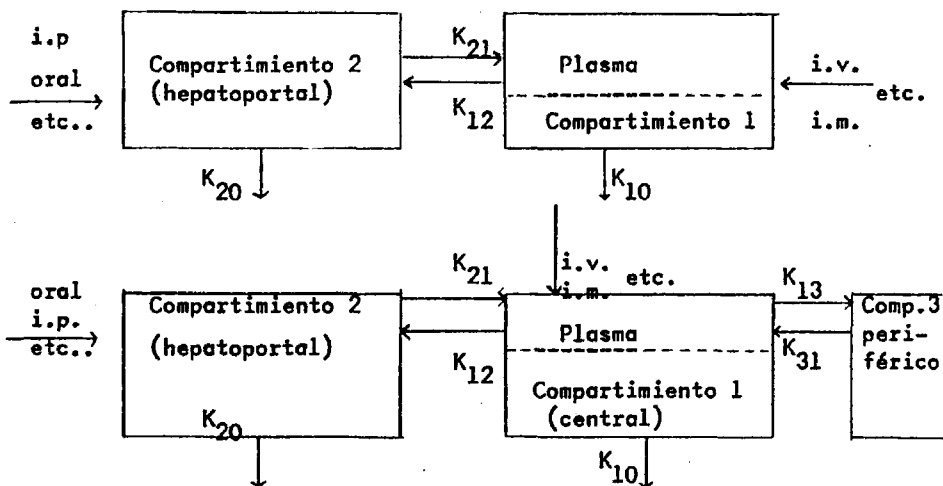
Cuando se inicia la distribución en órganos y tejidos por vía intravenosa vemos que menos de un 30% de la dosis pasa a través del hígado.

Para los que se administran por vía oral el paso a sangre es a través del sistema hepático - portal. Por ésto, una droga que se metaboliza en hígado puede sufrir una biotransformación considerable antes de alcanzar la circulación general.

La captación y eliminación por el hígado durante el primer paso a través de éste se conoce como el fenómeno de first pass effect ( 134 ).

Para conocer la causa de la disminución de niveles hemáticos tras administración por vía oral, se recurre a la inyección por vía portal de la misma dosis y se comparan niveles (135 ), averiguando así si la disminución de la biodisponibilidad es atribuible a la falta de absorción, o bien al first pass effect.

Los modelos farmacocinéticos habituales son inadecuados para las drogas con sustancial first pass effect. Por ello GIBALDI (136 ) ha propuesto los siguientes modelos en lugar del mono y bicompartimental clásico:



Siempre que exista total absorción, la biodisponibili-

dad (F)

$$F = \frac{(AUC)_{\text{oral}}}{(AUC)_{\text{i.v.}}} = \frac{K_{21}}{K_{21} + K_{20}}$$

donde (AUC) representa el área bajo la curva y  $K_{21}$  es la constante que define el paso desde el hígado, y  $K_{20}$  define la velocidad a la que se elimina desde el hígado. Ecuación válida para aquellos fármacos con eliminación prácticamente total por metabolismo hepático.

Para aquellos cuya eliminación es por metabolismo y excreción urinaria

$$\frac{U_{\infty} \text{ (oral)}}{U_{\infty} \text{ (i.v.)}} = \frac{K_{21}}{K_{21} + K_{20}}$$

El efecto del first pass effect variará en función de las magnitudes de  $K_{21}$  y  $K_{20}$ .

Carece de valor práctico porque  $K_{21}$  y  $K_{20}$  no pueden determinarse a partir de los valores de concentraciones en plasma. Por ello GIBALDI demostró que:

$$\text{biodisponibilidad} = \frac{Q_L}{Q_L + \frac{D}{(AUC)_{\text{oral}}}}$$

donde  $Q_L$  es el flujo hepático y  $D$  es la dosis por vía oral. Ecuación que ha demostrado su utilidad para fármacos como el propoxifeno ( 137 ) y el alprenolol ( 137 ).

La filtración glomerular es un proceso en el que no se altera el equilibrio entre agua plasmática, unión a proteínas y fármaco en eritrocito, por analogía, se supuso que el paso a través del hígado mantendría este equilibrio, pero existen fármacos para los que la extracción por parte del hígado supera la correspondiente a la concentración de fármaco libre, por lo que parte se disocia de la unión a proteínas y parte sale del eritrocito ( 133 ), pudiendo llegar a aclarar todo el fármaco que pasa por el hígado, como ocurre con el propranolol ( 139 ). Para fármacos

de éste tipo, una disminución de su unión a proteínas es irrelevante respecto a la biotransformación y por el contrario, puede aumentar la vida media puesto que la distribución es función de la unión a proteínas, como el caso del propranolol ( 140 ).

Se ha sugerido que el gran aumento de la vida media en pacientes con infarto de miocardio puede estar en relación con la disminución del flujo hepático ( 87 ). La posición en decubito supino altera los flujos sanguíneos esplácnicos y es de gran importancia para los fármacos que tienen gran extracción hepática ( 141 ). Las alteraciones patológicas del hígado y la presencia de shunts portosistémicos alteran enormemente la vida media de los fármacos ( 142 ). En shock ( 143 ) y después de hemorragias ( 144 ) disminuye el clearance de lidocaína.

Los fármacos que alteran los flujos tisulares pueden alterar la extracción hepática de otros ( 145 ) y parte del efecto de inducción enzimática propuesta para el fenobarbital puede explicarse en relación con alteraciones de flujo ( 146 ).

### I.2.1. CONCEPTO DE ARRITHMIA Y CLASIFICACION DE LA MEDICACION ANTIARRITMICA.

Desde un punto de vista conceptual un fármaco antiarrítmico es aquel que es capaz de suprimir o prevenir las alteraciones patológicas del ritmo del corazón.

Para CARLOS MENDEZ (147) las arritmias serian las alteraciones del ritmo cardíaco (irregularidad y desigualdad en las contracciones del corazón) y los cambios del lugar de la iniciación o secuencia de actuación del mismo, que se aparten de lo normal. Estos procesos pueden deberse a causas patológicas o a intoxicaciones de índole medicamentoso.

La frecuencia con la que en personas normales, sin signos de cardiopatía, aparece un episodio de arritmia cardíaca, durante una monitorización cardíaca a lo largo de 24 h es de un 35% (148), siendo esta frecuencia mayor durante el día. La inmensa mayoría de estas personas no desarrollan una arritmia permanente, por lo que existen otros factores que condicionan su aparición y perpetuación como son, la hipoxia, hiperkalemia o tono simpático elevado.

Los mecanismos productores de una arritmia cardíaca fueron postulados en 1964 por HOFFMAN (149):

Alteraciones del automatismo

Alteraciones de la conducción

Mixtas

#### Alteraciones del automatismo.

Las células con actividad automática son: las del nodo sino-auricular, las células especializadas de conducción auricular, las del nodo auriculo-ventricular y las fibras del sistema His-Purkinje (147). Fisiológicamente no se observa actividad espontánea en el tejido muscular cardíaco. El automatismo de estas células es manifiesta en que tras la repolarización que sigue a un potencial de acción aparece una fase 4 de lenta despolarización diastólica que, cuando llega a su potencial umbral genera un nuevo potencial de acción propagado. Hoy se supone que esta fase es la resultante de un equilibrio entre las corrientes repolarizantes de salida de K y otra despolarizante originada por activación del canal lento de entrada de Na y, quizás, de Ca.

La frecuencia de activación de las células del nodo sinusal está modulada fundamentalmente por el sistema nervioso simpático y el nivel de catecolaminas circulantes; ambos facto-

tores aumentan la frecuencia por elevar la pendiente de la fase 4 del potencial de acción, mientras que la estimulación vagal la deprime por disminuir dicha pendiente.

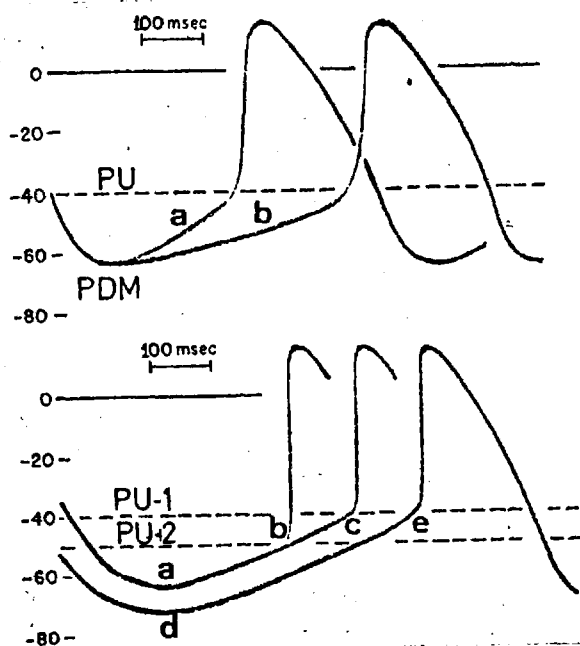
Fisiológicamente solo se observa la actividad de las células del nodo del seno (marcapaso) porque al tener mayor frecuencia que el resto de las células automáticas, impiden que estas alcancen el potencial umbral.

Las condiciones por las que una célula distinta de las del nodo sinusal puede mostrar actividad automática son:

- Aumento o depresión de la frecuencia del nodo sinusal
- Aumento de la frecuencia de los marcapasos ectópicos

La frecuencia de activación de las células automáticas es la resultante de tres factores: pendiente de la fase 4, potencial umbral y potencial diastólico máximo. La disminución de la pendiente de la fase 4 se realiza por estimulación vagal, hiperpotasemia y por alguno de los fármacos antiarrítmicos. El aumento del potencial umbral lo realizan fármacos como la quinidina, procainamida y propranolol. Disminuyen el potencial diastólico máximo fármacos como la lidocaina y difenilhidantoína, como se muestra en la figura I .

FIGURA I



Factores que alteran la activación de las células automáticas cardíacas.

En el gráfico superior, la disminución de la pendiente de la fase 4 desde (a) hasta (b) la realiza el vago, la hiperpotasemia y los fármacos antiarrítmicos como los beta-bloqueantes y el verapamil.

En el gráfico inferior, la elevación del potencial de acción (PU-2) a un nivel superior (PU-1) lo realiza quinidina, procainamida y propranolol entre otros.

La disminución del potencial diastólico máximo (a) a un nivel inferior (d) lo realiza lidocaina y difenilhidantoina.

Las fibras musculares cardíacas despolarizadas hasta un nivel de -50 mV tienen oscilaciones que representan actividad automática (150), lo mismo que en las células de Purkinje (151), cuyo mecanismo de producción está en relación con movimientos del  $Ca^{++}$ . Estas oscilaciones pueden ser propagadas dando lugar a extrasístoles o taquicardias.

Alteraciones de la conducción ó teoría de la reentrada del impulso cardíaco .

La reentrada implica la conducción anómala de un impulso nervioso de tal forma que este pueda volver a activar células que ya antes lo habían sido.

Las condiciones requeridas para una reentrada son:

Bloqueo ortodrómico de un impulso en alguna zona cardíaca

Propropagación del ritmo por una vía alternante

Excitación del tejido de la zona de bloqueo en sentido retrogrado

Reexcitación del tejido de la zona inmediatamente próxima a la del bloqueo.

Para que esto se produzca es preciso que la longitud de la vía alternante sea mayor que la de la onda del circuito.

MENDEZ (152) ha observado que la duración del potencial de acción de las células próximas a la zona del bloqueo es menor que en condiciones normales y esta menor duración condiciona un menor periodo refractario lo que favorece el fenómeno.

WHITE (153) y SHERF (154) mostraron reentradas a nivel del nodo auriculo-ventricular. En condiciones experimentales la parte alta del nodo auriculo-ventricular puede ser disociada en dos vías, funcionalmente separadas, uniéndose distalmente durante un territorio común para desembocar en el haz de His. En estas condiciones experimentales es posible aplicar estímulos eléctricos tales que, originen una reentrada, objetivable por el registro de potenciales de acción de las diversas zonas consideradas.

SASYNIUK (155) mostró un diseño experimental para objetivar el mecanismo de reentrada a nivel de unión Purkinje-músculo, demostrando que es posible tener un bloqueo unidireccional en músculo papilar anterior derecho aislado de perro, provocando dos o más extrasístoles consecutivas en el tejido de Purkinje de la preparación.

### Aritmias de causa mixta. \*

El ejemplo mas típico es el proporcionado por la parasistolia, en la que coexisten fenómenos de bloqueo de conducción con alteraciones del automatismo (foco ectópico). La persistolia consiste en la presencia de extrasístoles separados por intervalos variables que son múltiplo de un periodo determinado. Se postula la existencia de un foco ectópico con bloqueo de conducción de entrada, pero no de salida. Este foco descargaría con una frecuencia determinada, y el impulso así originado podrá activar el resto del tejido cardíaco cuando éste se encuentre repolarizado (156).

En los infartos de miocardio y en intoxicación digitalica existen zonas con actividad automática y otras donde la conducción es lenta, por lo que estas situaciones clínicas pueden ser origen de arritmias de tipo mixto.

Los factores desencadenantes de arritmias son: el movimiento circular (157), la disformidad en el restablecimiento de la excitabilidad cardíaca (158) y factores farmacológicos (159).

VAUGHAN WILLIAMS (160) ha clasificado los farmacos con actividad antiarrítmica dentro de 4 grupos, según se muestra en la Tabla I .

TABLA I

CLASIFICACION DE LOS FARMACOS ANTIARRITMICOS (segun Vaughan Williams ,1977)

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Quinidina	Propranolol <sup>a</sup>	Amiodarona	Verapamil
Procainamida	Pindolol <sup>a</sup>		
Lidocaina	Alprenolol <sup>a</sup>		
Difenilhidantoina	Oxprenolol <sup>a</sup>		
Disopiramida	Bretilio		
Aprindina			
Mexiletina			
Ajmalina			
Bunamida			

a : todos estos fármacos presentan a altas dosis propiedades estabilizadoras de membrana .

### I.2.2.- Fármacos antiarrítmicos del GRUPO I

En éste grupo se incluyen los fármacos con propiedades estabilizadores de membrana y que interfieren con la entrada de Na durante la fase 0 del potencial de acción. El prototipo es la quinidina, que no produce alteraciones sobre el potencial de reposo ni sobre la duración del potencial de acción. Amplitud y velocidad máxima de despolarización durante la fase 0 del potencial de acción son los factores determinantes de su velocidad de conducción y todos ellos son factores dependientes de la magnitud de la corriente de entrada rápida de  $\text{Na}^+$ . La quinidina deprime estos 3 parámetros por deprimir esta corriente.

La disminución de la velocidad máxima de despolarización es mayor a frecuencias rápidas (161), por lo que disminuye la capacidad de las fibras cardíacas para responder a frecuencias altas, (p.e. fibrilación ó flutter) y permite la respuesta al ritmo sinusal más lento. La quinidina tiene poco efecto sobre la duración del potencial de acción y del periodo refractario absoluto; sin embargo prolonga la duración del periodo refractario efectivo y disminuye la excitabilidad cardíaca.

La lidocaina a concentraciones muy bajas de potasio (2,7 mM) no altera la máxima velocidad de despolarización. Este

efecto no ocurre con kalemias fisiológicas, en las que se observa una notable disminución de la máxima velocidad de despolarización (162). Además de esta acción la lidocaina disminuye la duración del potencial de acción de las células cardíacas. En general, acorta más la duración del potencial de acción en las fibras que lo tienen fisiológicamente más largo (Purkinje), por lo que la duración de los potenciales de acción cardíacos se hace más uniforme y para algunos autores contribuiría a la acción antiarrítmica, por evitar reentrada a nivel del sistema His-Purkinje-músculo. Para VAUGHAN WILLIAMS, la lidocaina sería antiarrítmica, a pesar del acortamiento de la duración del potencial de acción y no debido a este fenómeno (163).

La mexiletina, que fue introducida en clínica como anticonvulsivante (164), reduce preferentemente la duración del potencial de acción de las fibras de Purkinje (165). Presenta propiedades estabilizadoras de membrana y anestésicas locales (166), disminuyendo la  $dv/dt$  y la velocidad de conducción y aumento el umbral de estimulación eléctrica (160). No bloquea las corrientes lentas de Ca ( $i_{Si}$ ), dado que no tiene acción inotrópica negativa (167). Tras mexiletina, ROSS (168) encuentra un aumento del periodo refractario efectivo del sistema His-Purkinje y un alargamiento del intervalo H-V del hisiograma. A concentra-

ciones terapéuticas no se ha encontrado alteraciones hemodinámicas apreciables (169).

La difenilhidantoina fue introducida en clínica como antiepiléptico y en 1950 como antiarrítmico (170). A concentraciones terapéuticas no tiene efecto sobre la duración del potencial de acción, el periodo refractario efectivo o el automatismo de las fibras especializadas auriculares. La fase 4 a nivel del nodo del seno se deprime (171), a concentraciones superiores a las que se necesitan para causar una depresión en el automatismo de los focos ectópicos. Aumenta la conducción a través del nodo auriculo-ventricular (172), acortando el segmento A-H del hisio-grama.

Sobre el sistema His-Purkinje disminuye la duración del potencial de acción y el periodo refractario efectivo (171), y aumenta el automatismo, pero el cociente periodo refractario efectivo/duración del potencial de acción aumenta, disminuyendo la posibilidad de reentrada.

Carece de efectos hemodinámicos significativos (173).

LASTRA et al., han postulado una acción antiarrítmica a nivel central, disminuyendo la estimulación central mediada por el simpático sobre el miocardio (174).

La quinidina se absorbe completamente por vía oral (175), sus efectos máximos se evidencian entre la 1ª y 3ª hora y duran 6-8 horas. La vida media de distribución rápida es de 6-7 minutos y la de distribución lenta es de 7 horas, aunque existen grandes variaciones interindividuales. Se une a la albúmina en un 60% (176). Alteraciones patológicas de proteínas plasmáticas (177) pueden dar lugar a alteraciones de la unión a proteínas y como consecuencia en su toxicidad. Pasa al compartimiento extracelular y su concentración en el corazón, hígado, pulmón y riñón de perro es de 40 veces la del plasma. Un 10-15% de la dosis administrada aparece en orina sin biotransformar. El resto aparece en forma de metabolitos hidroxilados que carecen de actividad antiarrítmica. La excreción renal esta en relación con el pH de la orina y después de 24 horas, se ha eliminado prácticamente en su totalidad (178).

La dosis suele ser de 1-2,4 g/día (179) y los niveles terapéuticos están alrededor de 2,3 a 5 µg/ml.

La lidocaina no se utiliza por vía oral porque solo se absorbe el 35% de la dosis (180) y el 70% de la absorbida se destruye en el first pass effect por el hígado (181). La evolución de la concentración plasmática de la lidocaina en el tiempo se

ajusta a la de un modelo bicompartimental (180), con una vida media de disposición rápida de 5 min. y otra lenta de 86 min., aunque HAYES encuentra un decrecimiento triexponencial (181).

En el ajuste de niveles plasmáticos frente a tiempo de HAYES (181) a una cinética triexponencial. La primera vida media (5 min.) corresponde a la distribución vascular y órganos muy bien irrigados; la segunda (42 min.) a la distribución en el resto de tejidos y almacenes lipídicos y, por último, la tercera (120 min.) está en relación con los procesos metabólicos.

BENOWITZ (116) ha relacionado el número de vidas medias de disposición lenta para alcanzar el steady-state en infusión intravenosa para la lidocaina, en sujetos normales y con alteraciones patológicas. Tras 24 h. de infusión intravenosa, la vida media de eliminación es de 2 h. (181). Se une un 70% a proteínas del plasma (182).

Después de un bolus de lidocaina se alcanzan niveles de concentración muy altos en pulmón (116) que van disminuyendo lentamente, con lo que el pulmón actuaría como sistema de perfusión continua biológica para la circulación sistémica. En sujetos con patología pulmonar o cardíaca en los que existen shunts arteriovenosos a este nivel, la administración de lidocaina pue-

de dar lugar a fenómenos tóxicos por un paso excesivo a circulación general, aun a dosis consideradas terapéuticas.

Menos del 3% aparece en forma inalterada en la orina. La lidocaina se metaboliza en hígado formando 1-OH-dimetilanilina en más de un 70% de la dosis. También se forma etilglicinexylidida, que posee acciones convulsivantes, antiarrítmicas y eméticas potentes. Otro metabolito que posee una vida media mayor que la de la lidocaina es la glicinexylidida (99), que potencia las acciones convulsivantes tanto de la lidocaina como de su metabolito activo (97).

Los niveles plasmáticos de lidocaina se van a ver afectados en gran medida por fluctuaciones en el flujo del hígado (183), puesto que el principal mecanismo de eliminación de lidocaina es el metabolismo, y un 64% de la lidocaina que pasa por el hígado es eliminada (73).

El nivel terapéutico varía alrededor de 1 µg/ml y los efectos aumentan en relación con el aumento de concentración.

La mexiletina se absorbe bien por tubo digestivo, alcanzándose unos niveles máximos en humanos a las 2 h.. La absorción puede verse disminuida en sujetos con infarto de miocardio y en los que han tomado narcóticos analgésicos (184). El volumen

aparente de distribución es muy grande, con un valor aproximado para un sujeto normal de 500 l.

Los niveles plasmáticos para una misma dosis presentan gran variabilidad, por lo que KIDDIE (185) supuso pudiera estar en relación con las fluctuaciones del ph urinario, discrepando PRESSCOTT et al. (186). CAMPBELL et al. (5) encuentran correlación entre la cantidad de fármaco eliminado y el flujo urinario.

La mexiletina se metaboliza en gran proporción en el organismo humano (187), encontrándose menos del 15% en forma inalterada en orina. La biotransformación se encuentra disminuida en el infarto de miocardio. Por metabolismo hepático se forma 4-OH-mexiletina, que no tiene actividad antiarítmica.

Los niveles terapéuticos se encuentran entre 0.75 y 2  $\mu\text{g/ml}$  (5). La vida media de eliminación plasmática varía entre 16,7 (186) y 13,24 (5).

Existe una correlación estrecha entre concentración plasmática y efecto terapéutico (5).

La difenilhidantoína es activa por vía oral, desde la que se absorbe totalmente. La perfusión intravenosa no debe hacerse por provocar trombosis en las venas en que se realiza por el alto ph que tienen sus soluciones y por vía intramuscular pue-

de provocar necrosis tisulares en el punto de inyección y niveles plasmáticos aleatorios (188). Por via oral precipita en el estómago (ph = 2) y se absorbe en intestino (189). Alcanza el  $t_{max}$  entre las 8 y 12 h. y no se obtienen valores plasmáticos estables hasta 6 ó 7 días después de administrar una dosis habitual (188), por lo que se recomienda una dosis inicial de saturación de 1 g. (190).

Dos son las características cinéticas que definen el perfil farmacocinético de la difenilhidantoina: su biotransformación y la unión a proteínas plasmáticas (177).

La concentración terapéutica va a estar alrededor de 10-18  $\mu\text{g/ml}$  (190), en cuyo rango un 90% del fármaco estará unido a proteínas plasmáticas (191), pudiendo ser desplazada de éstas por sulfamidas, salicilatos y fenilbutazona (175), y dar lugar a reacciones de índole tóxica.

No existe relación lineal entre la concentración de difenilhidantoina y su biotransformación, por lo que se deduce que lo hace por un mecanismo saturable (192), por lo que la vida media de eliminación va a ser función, dentro de cierto rango de concentraciones, de los niveles que se alcanzan en plasma, oscilando alrededor de 22 h. y siendo mayor por encima de 10  $\mu\text{g/ml}$

de plasma y menor por debajo de 5 µg/ml (192).

Tan solo un 1 a un 5% del fármaco se elimina inalterado por orina (193). La biotransformación va a ser hecha por hidroxilación, formando hidroxifenilhidantoina en un 70%, dosis que es excretada por riñón después de su glucuronocanjugación (194). La capacidad metabolizante media es de 10 mg/kg y día, existiendo individuos con disminución, genéticamente determinada, de esta capacidad (menos de 1 a 2 mg.) y otros con capacidad mucho mayor (193), lo que puede explicar, en parte, las grandes fluctuaciones interindividuales.

En enfermos con hepatopatías, alteraciones hepáticas inducidas por halotano o en cirróticos, se han encontrado aumentos notables de concentración plasmática. WINCKLE (175), a su vez, ha encontrado un gran número de fármacos que alteran la concentración plasmática de difenilhidantoina, bien inhibiendo la biotransformación de la misma, o bien aumentandola (inductores enzimáticos).

En los enfermos hepáticos y urémicos, el aumento de la concentración del fármaco libre por encima del 50% del esperable, puede estar en relación con una disminución en la cantidad de albúmina (191), o por alteraciones en el sitio de unión provoca-

dos por la uremia (195).

La difenilhidantoina puede quelar el ion cobre (196) y desplazar a la tiroxina de su unión a las proteínas que la transportan en enfermos hipotiroideos a los que se les administra esta exogenamente (197).

Se ha encontrado relación lineal entre reacciones adversas y concentración plasmática para este fármaco (177).

### I.2.3.- Fármacos antiarrítmicos del grupo II.

VAUGHAN WILLIAMS (160) incluye en su clasificación, dentro de éste grupo a los antagonistas de la acción de los neurotransmisores adrenérgicos en el corazón (fármacos antisimpáticos).

Las catecolaminas aumentan la  $gCa$  en la fase 2 del potencial de acción y en presencia de altas concentraciones de potasio pueden inducir la aparición de respuestas cardíacas lentas dando lugar a la aparición de arritmias.

HOFFMAN y CRANFIELD en 1960 (198) demostraron que las catecolaminas aumentan la inclinación de la fase 4 y disminuyen el potencial de reposo de las fibras de Purkinje y favorecen la aparición de arritmias cardíacas. El isoproterenol tiene

un poder arritmógeno 10 veces mayor que el de la adrenalina ó noradrenalina, aceptándose que el efecto estaría mediado a través de los receptores beta<sub>1</sub> adrenérgicos cardíacos (199).

Por ello, los fármacos con propiedades beta-bloqueantes, los inhibidores de la liberación de noradrenalina, los bloqueantes de hiperactividad simpática cerebral y los bloqueantes alfa adrenérgicos podrían ser efectivos en el tratamiento de las arritmias mediadas por catecolaminas.

Los beta-bloqueantes tienen también acciones estabilizadoras de membrana más potentes que procaina y disminuyen la fase 4 de las fibras marcapasos (160). La estabilización de la membrana está en relación con la disminución de las corrientes de Na y Ca a través de la membrana (200). Este efecto estabilizador se logra con concentraciones 10 a 100 veces mayores que las necesarias para provocar el bloqueo adrenérgico. Por otra parte, el d-propranolol tiene igual efecto estabilizador que el l-propranolol, pero un poder beta-bloqueante 100 veces menor (201), sin presentar efecto antiarrítmico, por lo que se concluye que esta acción es debida al efecto beta-bloqueante. Por otra parte, el practolol sí actúa como antiarrítmico aunque no posee efectos estabilizadores y sí beta-bloqueantes. Para VAUGHAN WILLIAMS (163)

la disminución del pH, la hipoxia y la hiperkalemia aumentan las propiedades estabilizadoras de propranolol, por lo que estos pudieran ponerse de manifiesto a bajas concentraciones del fármaco en situaciones patológicas.

Todo el numeroso grupo de beta-bloqueantes va a diferenciarse entre si en relación con el grado de actividad de las siguientes propiedades:

- Bloqueo beta-adrenérgico
- Acción simpaticomimética indirecta
- Efecto estabilizador de membrana
- Selectividad de bloqueo
- Efectos antihipertensivos centrales
- Protección frente a la hipoxia del músculo ventricular.

El propranolol acorta la duración del potencial de acción, observándose poco efecto sobre fibras ventriculares (202). Deprime la conducción auriculo-ventricular (203), efecto que se ha atribuido a su acción beta-bloqueante puesto que se pone de manifiesto a concentraciones tan bajas que no es posible atribuirlo al efecto estabilizador de membrana. Esto se traduce en un alargamiento del segmento P-R del electrocardiograma y del segmento A-H del hisiograma. El propranolol no altera la conducción

en el haz de His (204) ni tampoco lo hace sobre las vías anormales de conducción (205).

Los signos hemodinámicos que se objetivan tras su administración son una disminución de la frecuencia del gasto cardíaco y de la tensión arterial.

Ultimamente se han evidenciado efectos diferentes tras la administración prolongada de beta-bloqueantes (206). Administradas dos veces al día durante 2-3 semanas, se observa un alargamiento en la duración del potencial de acción (207), objetivable por un alargamiento del segmento Q-T del electrocardiograma y este efecto persiste hasta 3-4 semanas después de interrumpida su administración, lo que podría explicar el efecto rebote ante la supresión brusca de su administración y la acción protectora de muerte súbita ante un infarto de miocardio (208).

Las diferencias entre propranolol y pindolol se refieren más que nada a sus características farmacocinéticas y a sus diferencias en la potencia de acción (el pindolol es 6 veces más potente); a que el pindolol es agonista parcial y a que el pindolol es menos estabilizante de membrana (203).

Los beta-bloqueantes pueden precipitar un ataque de insuficiencia cardíaca aguda (209) incluso en el caso en el que

poseen actividad simpaticomimética intrínseca (210). Dada la disminución de conducción a nivel de nodo A-V puede provocar bloqueo completo auriculo-ventricular. La producción de broncospasmo en sujetos predispuestos o en los que existe patología respiratoria puede ser una contraindicación para su empleo; no obstante, paradójicamente, algunos de éstos sujetos toleran bien esta medicación. Del efecto broncoespásmico no están libres aquellos con actividad simpática indirecta (211). Al pindolol se le atribuye la producción frecuente de pesadillas (203), al igual que el resto de beta-bloqueantes que atraviesan la barrera hemato-encefálica.

Pueden ser asociados con cardiotónicos y quinidina (212). Su utilización es de preferencia en las arritmias producidas o muy influenciadas por el estado del sistema nervioso periférico.

Los niveles plasmáticos con actividad antiarrítmica en el propranolol son de 30-85 ng/ml (213) frente a 50-150 ng/ml en el pindolol.

La biodisponibilidad absoluta medida por la relación entre fármacos y metabolitos en orina a dosis administrada es de 0,9 (9), por lo que estas sustancias son muy bien absorbidas tras su administración per os. El volumen de distribución aparen-

te es de 3,6l/kg para el propranolol frente a 2l/kg para el pindolol (214 y 215).

Administrado por vía intravenosa tiene una  $t_{1/2}$  de eliminación de 2-4 h., frente a 3-4 h. para el pindolol, obtenidas tras la primera administración a un individuo. Para el propranolol por vía oral se admite que esta es mayor. Se han encontrado grandes diferencias interindividuales en los niveles hemáticos de propranolol (de un orden de 20 veces) y menores en el pindolol (5 veces) (203).

Tras administración continuada por vía oral a pacientes que presentan un mismo bloqueo de receptores beta, unos presentan niveles plasmáticos grandes, frente a otros que, por el contrario, los tienen pequeños (216).

El propranolol se une en gran proporción a proteínas plasmáticas, teniendo el pindolol un grado de unión intermedio.

El FIRST PASS EFFECT va a influenciar decisivamente los niveles de propranolol, puesto que el hígado puede extraer el 100% de la cantidad que pasa a su través vehiculizado por la sangre en cualquier forma. Después de una administración prolongada, el porcentaje de extracción va a ser del 72% (217). Se va a biotransformar en el hígado, eliminándose menos del 1% de for-

ma inalterada por el riñón. Por tanto en sujetos con hepatopatías (218) y con shunts proto-cavas (217) aumentan las concentraciones plasmáticas de propranolol. La saturación de los mecanismos de captación hepática conlleva un aumento en la vida media plasmática de éste fármaco (219). El principal metabolito del propranolol es el 4-OH-propranolol (221), que tiene una vida media de eliminación menor que la del fármaco del que deriva (222). Se necesitan niveles plasmáticos de propranolol más elevados para producir un mismo bloqueo beta tras la administración intravenosa que "per os" (213), por lo que, parte de ésta acción podría estar en relación con este metabolito (175).

Un aumento paradójico de concentración sérica de propranolol en sujetos con insuficiencia renal se atribuye a una disminución del FIRST PASS EFFECT en esa enfermedad (220).

No existe correlación clara entre los niveles plasmáticos y los correspondientes efectos terapéuticos de éste fármaco administrado por vía oral.

El propranolol existente en organismo desaparece totalmente después de 48 h. de haber suprimido su administración.

El pindolol se ve afectado en muy pequeño grado por el first pass effect, sufriendo poca metabolización, pues se en--



cuentra un 40 a un 60% de fármaco inalterado en orina. Su eliminación es, preferentemente, por vía urinaria, afectándose su concentración plasmática en los sujetos con insuficiencia renal.

OHNHHAUS (223) encuentra correlación entre el grado de insuficiencia renal y la vida media de eliminación del fármaco no unido en plasma, admitiendo un aumento de metabolización hepática para explicar este fenómeno.

#### I.2.4.- Fármacos antiarrítmicos del grupo III.

Diversas arritmias aparecen frecuentemente en el hipertiroideos, pero son muy raras en los mixedematosos, habiéndose demostrado que los animales hipotiroideos presentan un potencial de acción (224) y un período refractario absoluto mucho más prolongado que los de los animales sanos o hipertiroideos.

La duración del potencial de acción no solo está acortado en el hipertiroidismo, sino que también lo está en el miocardio isquémico, cuando se utilizan anestésicos halogenados, cuando se administra acetilcolina (a nivel auricular) o isoprenalina (nivel ventricular).

La amiodarona, un vasodilatador coronario, aun no siendo antitiroideo, prolonga la duración del potencial de acción, y

presenta propiedades antiarrítmicas. Este alargamiento del potencial de acción es mucho más manifiesto en aquellas fibras que presentan potenciales más cortos.

SINGH y cols. (225) opinan que los efectos de amiodarona sobre el potencial de acción son similares a los encontrados en conejo tiroidectomizado. Por otra parte, los efectos de la amiodarona administrada conjuntamente con tiroxina se anulan.

El mecanismo de actuación de la amiodarona sería debido a su capacidad para inhibir las corrientes iónicas responsables de las fases 2 y 3 del potencial de acción, especialmente la de salida de potasio ( $i_{X_1}$ ) y, en menor proporción, la corriente lenta de calcio. Sin embargo, la amiodarona no modifica la corriente rápida de sodio.

La frecuencia cardíaca disminuye entre un 17 y un 38% tras la administración de amiodarona y esta disminución no se previene con atropina. El periodo refractario efectivo aumenta un 27% y el intervalo A-H del hisiograma un 44% (226 y 227). No modifica la velocidad de conducción del sistema His-Purkinje, pero sí prolonga su periodo refractario eficaz, por lo que se disminuye la capacidad de conducción por vías alternantes en las taquicardias supraventriculares reciprocantes (228).

La amiodarona presenta también propiedades antagónicas no competitivas alfa y beta (229), lo que podría favorecer su actividad antiarrítmica.

Va a disminuir la presión arterial por la bradicardia que provoca y por su efecto directo, vasodilatador periférico.

Se dehalogena por riñón y el resto se elimina por tubo digestivo.

La concentración plasmática suele oscilar alrededor de 0,5 ug/ml y las concentraciones tisulares son 50 a 150 veces mayores que las del plasma.

Forma depósitos pigmentados en la córnea (230), pudiendo producir visión coloreada y dificultades de acomodación.

Su efecto no guarda relación con las concentraciones plasmáticas (6).

#### I.2.5.- Fármacos antiarrítmicos del grupo IV.

El verapamil fue introducido en clínica como vasodilatador coronario (231), pero pronto se pusieron de manifiesto sus propiedades antiarrítmicas. No deprime la corriente rápida de sodio y, por tanto, no modifica el  $dv/dt$ , a pesar de tener propiedades anestésico locales y estabilizantes de membrana 1,6

veces mayores que la quinidina (232). Tampoco antagoniza las acciones del simpático ni modifica la duración del potencial de acción, por lo que no puede incluirse en los grupos ya descritos.

El verapamil acorta y deprime la amplitud de la fase 2 del potencial de acción, ejerce un efecto inotrópico negativo (233) y suprime la despolarización de las fibras cardíacas lentas. Todos éstos efectos indican que el verapamil bloquea la corriente lenta de entrada de  $\text{Ca}^{++}$  ( $i_{\text{Si}}$ ) (234); de hecho, los efectos del verapamil pueden ser revertidos aumentando la concentración extracelular de  $\text{Ca}^{++}$ .

Existen células nodales y perinodales (células del nodo A-V) cuya despolarización es Ca-dependiente. En condiciones patológicas (isquemia, necrosis, hiperkalemia), fibras cardíacas de despolarización rápida pueden convertirse en fibras de despolarización lenta, favoreciendo la aparición de arritmias (235).

El verapamil (y su derivado metoxilado D-600) aumentan el periodo refractario efectivo y el periodo refractario absoluto del nodo A-V, siendo ambos efectos más evidentes cuanto mayor sea la frecuencia cardíaca (236), y disminuyen la conducción tanto anterógrada como retrógradamente, prolongado el segmento A-H del hisiograma y el segmento P-Q del electrocardiograma.

En sujetos sanos la acción inotrópica negativa del verapamil se compensa por estimulación simpática refleja. En pacientes con malfunción cardíaca o en aquellos sujetos a los que se ha administrado previamente un beta-bloqueante el empleo resulta muy peligroso por no poder ponerse en marcha este mecanismo compensatorio.

Es un fármaco muy útil en las taquicardias paroxísticas supraventriculares y taquicardias supraventriculares reciprocan-tes (síndrome de W.P.W.).

Las concentraciones plasmáticas del verapamil en el humano, se ajustan a un modelo bicompartimental clásico, con una vida media de disposición rápida de 18 a 35 minutos seguida de una lenta de 170 a 440 minutos. El volumen aparente de distribución es de 270-460 litros y el clearance de 730-1.960 ml/min.. La biodisponibilidad absoluta (urinaria) es del 80%, independiente de la vía de administración (237), pero la biodisponibilidad es de 10 al 22% para la vía oral, por lo que existe un first pass effect muy pronunciado (237), y se necesitan dosis 10 a 20 veces las utilizadas en la vía venosa para obtener los mismos efectos terapéuticos por vía oral (238). El grado de unión a proteínas plasmáticas es muy grande (90%) entre un margen muy amplio de concentraciones (50 a 500 ng/ml.).

McILHENNY (239) estudia algunos parámetros cinéticos de verapamil en rata, perro y mono, detectando trece metabolitos diferentes por medio de radiocromatografía, alguno de los cuales se encuentra en el humano.

La vida media de metabolitos en el humano es de 24 h. por lo que alguno de éstos puede acumularse, máxime cuando la administración es "per os".

SCHOMERUS (237) encuentra niveles plasmáticos dobles de los metabolitos N-dealquilados del verapamil, lo cual podría contribuir a la acción del fármaco.

SHELPPER afirma que los efectos farmacológicos máximos no coinciden con el máximo de las concentraciones plasmáticas (7).

### I.3. TECNICA EXPERIMENTAL.

El uso de isotopos radiactivos en investigaciones biológicas, ha caminado parejo con los avances de las técnicas de detección radiactiva y producción de isotopos.

Numerosas técnicas analíticas para estudios en biología se benefician de las ventajas que presenta el trabajar con isótopos radiactivos. Así, los análisis por dilución, por activación, por saturación, el radioinmunoanálisis y los ensayos con reactivos marcados.

En los estudios farmacocinéticos, al igual que en otras metodologías, el marcaje con un isótopo radiactivo del fármaco estudiado es de gran utilidad porque aumenta extraordinariamente la sensibilidad analítica, permitiendo trabajar a concentraciones de fármaco en un organismo para las que los límites inferiores de sensibilidad de la mayoría de los otros son insuficientes para cuantificar. Por tanto, permite trabajar dentro del rango de dosis terapéuticas para algunos fármacos de gran potencia farmacodinámica.

Por otra parte, los métodos de extracción engorrosos de otras técnicas se ven grandemente simplificados en ésta.

Para algunos procesos farmacocinéticos es de gran interés utilizar fármacos marcados por que permite estudiar procesos globales del fármaco como tal y biotransformado.

La gran sensibilidad analítica permite trabajar en animales pequeños, puesto que se necesitan muestras mínimas para cuantificar el fármaco.

Para detectar el lugar en que se encuentra el principio activo dentro de un organismo a nivel de órgano, célula o fracción subcelular solo puede hacerse por estudios autorradiográficos, y para ello, es preciso contar con el fármaco marcado isotópicamente.

Los estudios cuantitativos de distribución se realizan con mayor comodidad y exactitud utilizando isótopos radiactivos, puesto que la extracción de los fármacos por los métodos clásicos, conlleva unos coeficientes de reparto distinto para cada grupo de órganos en función de sus características constitutivas y resulta engorroso y menos reproducible y exacto.

Los fármacos pueden ser marcados de manera específica o inespecífica. En el primer caso se conoce el sitio exacto de la molécula en la que se encuentra el isótopo radiactivo y este marcaje solo puede hacerse mediante síntesis química o biológica de

la molécula a partir de un precursor marcado. Estos métodos suelen ser los únicos factibles para el marcaje de moléculas con carbono radiactivos y para aquellos elementos en los que no son posibles las reacciones de intercambio isotópico.

El marcaje inespecífico es múltiple y no se sabe el lugar que ocupa el isótopo dentro de la molécula. Suele ser realizado por reacciones de intercambio isotópico, con el isótopo en forma de gas o en un solvente marcado en presencia de un catalizador apropiado (240).

La técnica de contaje mas útil para los isotopos radiactivos emisores de partículas beta de baja energía, que son los que hemos manejado en nuestro trabajo, es la espectrometría de centello líquido. Esta técnica exige que la muestra se encuentre en solución.

El tiempo de resolución en los aparatos modernos es de  $10^{-9}$  segundos, lo que permite el contaje de muestras de gran actividad. El ruido de fondo es muy pequeño por lo que también pueden contarse muestras de muy baja actividad. Tiene una reproductividad muy buena y discrimina niveles energéticos, por lo que se puede contar varios isotopos simultáneamente. Por último la eficacia de detección es muy buena para emisores de ba-

ja energía y el grado de dificultad para preparar una muestra es pequeño, por lo que es útil en la medida de los fármacos marcados más usuales (241).

La solubilización de los tejidos se logra por la adición de una amina cuaternaria fuertemente básica disuelta en tolueno que es capaz de desestructurar las proteínas hasta nivel de aminoácidos por parte de éstos (242).

Para el conteo de las muestras se dispone de viales de muy diversos materiales, vidrio con poco contenido de potasio, plástico, etc.. Los viales de plástico son de bajo fondo radiactivo pero pierden el solvente del líquido centelleador y alteran la tipificación por el método de estandarización externa. Los de vidrio de bajo contenido de potasio son más caros.

El proceso de centelleo consiste en que la energía cinética de una partícula producida por una emisión nuclear o como consecuencia de la interacción de una emisión electromagnética con la materia del líquido de centelleo, excita las moléculas del solvente y esta energía se transfiere de una molécula de solvente a otra hasta que es transferida a una molécula del soluto (centelleador primario) y, posteriormente, al soluto centelleador secundario, que se desactiva emitiendo la energía del estado exci-

tado en forma de un fotón característico de cada especie fluorescente (243). El número de fotones por evento es proporcional al número de moléculas excitadas producidas inicialmente.

Los fotones producidos en el líquido de centelleo por la emisión radiactiva van a interactuar con el fotocátodo de un tubo fotomultiplicador y producir un impulso eléctrico, cuya intensidad va a ser proporcional a la energía de la partícula que lo dio origen.

Este pulso, convenientemente amplificado, pasa a través de un discriminador y va a ser contado en una escala. Este último paso permite reducir el fondo radiactivo, realizar un análisis espectral y el conteo de varios isótopos simultáneamente.

El solvente primario debe tener propiedades que faciliten la conversión de energía y la transmisión de la misma. Los mejores solventes son los orgánicos y dentro de estos el tolueno es el más utilizado por su punto de solidificación bajo, costo reducido, mayor rendimiento luminoso, y posibilidad de encontrarlo en el mercado con un grado de pureza aceptable (244).

El soluto centelleador más utilizado es el 2-5-difeniloxazol por presentar una buena solubilidad a bajas temperaturas y ser soluble en solventes acuosos (245).

La mayoría de los centelleadores primarios tienen el máximo de fluorescencia fuera de la zona de respuesta máxima de los fotomultiplicadores por lo que requieren otra molécula que absorba la emisión luminosa de éste y la emita de nuevo con una longitud de onda dentro del rango de máxima respuesta del fototubo. El desplazador de ondas que resulta de mayor utilidad es el 1,4-bis-2-(4-metil-5-feniloxazolil)-benceno (246).

Dado que las muestras orgánicas no se disuelven en medios orgánicos, se recurre a un agente surfactante (iso-octyl-fenoxipolietoxi-etanol) para preparar unas muestras homogéneas (247).

Las cuentas obtenidas para una muestra no se corresponden con la actividad que éstas tienen, por lo que se define un factor de rendimiento o eficacia de conteo:

$$\text{Eficacia} = \frac{\text{Cpm}}{\text{Dpm}}$$

Cpm = Cuentas por minuto

Dpm = Desintegración por minuto.

La eficacia de un conteo es la resultante de los factores relativos al diseño del instrumento (que puede cuantificarse con un estándar) y otros relativos al contenido del vial, entre los que destaca el volumen del contenido en el vial (248), la extinción (quenching) bien por el color o de naturaleza quí-

mica.

Se llama extinción química a cualquier proceso activo dentro de la muestra, que reduce la eficiencia de la transmisión de energía del disolvente al centelleador primario o desde éste al secundario. Puede ser por acidez, concentración, dilución, fenómenos dipolo-dipolo o por captura de electrones secundarios (249). La extinción química es función exponencial de la concentración del agente extintor.

La extinción por color es una pérdida de fotones emitidos por el centelleador primario o secundario debido a la absorción de luz por la sustancia colorante. Este tipo de extinción va a ser función del poder absorbente y de la concentración de la sustancia extintora y de la distancia que debe recorrer el fotón dentro del líquido coloreado hasta que pueda ser detectado.

Para evitar la extinción de color se decolora la muestra por varios métodos, siendo el más habitual la adición de peróxido de hidrógeno (250).

Las curvas de eficacia/extinción química y por color son diferentes para cada muestra y energía de emisión, siendo las de trítio casi superponibles y, en general, se admite que dentro de un cambio relativo en la eficacia de conteo de un 20%, las de

extinción química sirven para el color (251).

En una reacción química, una de las formas de disipar energía es la emisión de luz. Por ello, en determinadas condiciones se puede alterar el contaje radiactivo y obliga a tomar ciertas medidas (252).

La corrección de la extinción puede ser hecha por varios métodos: tipificación por estandarización interna (253), estandarización externa (254), relación de canales (255) y relación de canales por estandarización externa (256).

Esta última se realiza con una fuente emisora de radiación gamma que, por interacción con la materia (efecto fotoeléctrico, efecto Compton y producción de pares) va a provocar un flujo de electrones, que puede ser considerado constante, sobre el líquido de centelleo, y éste provocará un número de cuentas en función de la extinción que tenga cada muestra.

Este método es útil porque no necesita añadir ningún producto en la muestra y estas pueden volver a contarse, si fuera necesario. Este método es exacto con actividades bajas y no está en relación con el volumen y posición del vial dentro de la cámara de contaje. El error del contaje disminuye al utilizar una relación de canales. Necesita unos standards con actividad co-

nocida para construir una curva patrón (257).

126 bis

## II. MATERIAL Y METODOS.

## II. MATERIAL Y METODOS

### II.1. METODOLOGIA DE TRABAJO.

#### II.1.1. Conservación de la actividad óptica del Propranolol después del marcaje isotópico.

El isomero levo del clorhidrato de propranolol fue marcado isotópicamente con tritio ( $^3\text{H}$ ) por medio de una reacción catalítica de intercambio de hidrogeniones, en la Junta de Energía Nuclear, de Madrid.

Para comprobar si en dicho proceso se perdía la isomería óptica del compuesto se reprodujeron las condiciones en las que tuvo lugar dicho marcaje para proceder a observar la desviación del haz de luz polarizada por polarimetría óptica.

Para ello se dispuso de cuatro ampollas de vidrio que contenían cada una 480 mg de 1-propranolol,  $2,4 \text{ cm}^3$  de ácido acético (5%) y 480 mg de carbón activado con paladio (10%), cerradas a la llama y en baño a  $65^\circ\text{C}$  durante 24 horas. Al cabo de éste tiempo se filtró el contenido de las ampollas sobre papel de filtro hasta la separación del carbón activado. Se extrajo el filtrado con cloroformo y, tras la evaporación del disolvente se observó en célula de polarímetro de un decímetro de longitud y  $5 \text{ cm}^3$  de cubida

una cantidad total de 1,44 g. de una solución acuosa de l-propranolol ya extraída, dando una desviación del haz de luz que indica no existe pérdida apreciable de la isomería óptica.

El desarrollo del l-propranolol por cromatografía en capa fina sobre placa de vidrio con sílica gel y un sistema de desarrollo metanol: amoníaco (100:1,5), frente a un patrón, mostró un Rf de 0.45, y una sola mancha, é idéntico al del patrón, lo cual indica no existe alteraciones estructurales de la molécula en los procesos de marcaje.

#### II.1.2. Toma de muestras.

El presente trabajo se realizó con ratas machos de raza Wistar de aproximadamente 250 g. de peso al objeto de evitar variaciones respecto a raza, sexo y edad.

La vía de administración intravenosa se realizó por inyección rápida de la solución isotónica (en suero fisiológico) de los fármacos a estudio en la vena superficial inferior de la cola mediante una jeringa para insulina de 1 ml. de capacidad.

Para la vía oral se administraron las mismas soluciones que para la vía intravenosa y a idénticas dosis, con ayuda de una sonda gástrica rígida.

La administración oral fue precedida de un periodo de ayuno de 10 horas.

Las dosis y volumen inyectado para cada fármaco se muestran en la Tabla II .

A intervalos definidos de tiempo se sacrificaron un mínimo de 6 ratas por cada tiempo y fármaco al objeto de disminuir la variabilidad estadística.

Periodicamente se sacrificaron ratas a las que no se les había inyectado solución radiactiva para obtener los viales

TABLA II

DOSIS Y RADIATIVIDAD DE LOS FARMACOS ESTUDIADOS, ADMINISTRADA A RATAS WISTAR DE 250 g. DE PESO, POR VIA I.V. Y ORAL

	Concentración solución adminis. (mg/ml.)	Dosis mg/kg	Volumen inyección (ml)	Radiactividad dosis MBq
*l-propranolol	0.25	0.4	0.4	0.21
d + *l-propranolol	0.25 l- 0.25 d-	0.4 (l-)	0.4	0.11
**Verapamil	2.5	3	0.5	0.12
*Mexiletine	10	10	0.25	0.07
∅*l-propranolol	0.5	2	1	0.17
**Visken	0.25	0.4	0.4	0.08

\* = Marcado <sup>3</sup>H

\*\* = " <sup>14</sup>C

∅\* = via i.p.

MBq = Megabequerelios

fondo.

Tras la administración de los fármacos fueron sacrificadas por golpe en la región cervical de la columna vertebral y posterior decapitación.

La sangre de la rata fue recogida sobre tubo de centrifuga. Se tomó una gota de sangre sobre el primer vial de contaje para proceder al estudio del contenido radiactivo en la misma. El peso medio aproximado de la muestra fue de 40 mg.

Tras esta operación se sacó el contenido encefálico de la cavidad craneal rompiendo la calota por medio de unas pinzas de hemostasia, situando el mismo sobre una placa de Petri para proceder a su disección. Previa a la misma, se cortaron las meninges de la tienda del cerebro y se recogió la hipófisis para proceder a su estudio.

Se separó el mesencéfalo del resto, y por corte longitudinal se seccionó en dos mitades iguales y por medio de dos cortes verticales y paralelos se separaron protuberancia, bulbo y pedúnculo del lado derecho para proceder al contaje radiactivo.

A continuación se desprendió la parte anterior del lóbulo frontal mediante corte vertical a nivel de angulo anterior

del quiasma óptico y se hizo incisión vertical alrededor del polígono arterial de Willis para extraer una porción aproximada de 1,5 mm. de anchura de hipotálamo.

A continuación mediante un porta excavado y el uso de cuchilla de disección se seccionó la superficie del cerebro en contacto con la del porta.

La amígdala se recogió mediante un corte en cuña en el ángulo del lóbulo temporal, del lado derecho.

Para la obtención del hipocampo izquierdo se levantó la corteza parietooccipital hasta la visualización del mismo utilizando un bisturí de disección fino.

La médula espinal se obtuvo tomando una porción de 4 vértebras de columna torácica a las que por rotura de los arcos posteriores se extrajo la médula espinal correspondiente.

Tras un corte en la línea media abdominal se extrajo la glándula suprarrenal izquierda desprendiéndola por rotura de los vasos sanguíneos con ayuda de una pinza de disección.

Tras la apertura del torax se extrajo el corazón cortando, previamente, el pedículo vascular y se tomaron muestras de aurícula derecha e izquierda, sosteniendo ambas por la orejuela y cortándola mediante tijera fina de disección. Posteriormente

se tomó una muestra de miocardio del ventriculo derecho en su parte externa e igualmente de ventriculo izquierdo y del tabique interventricular.

Una muestra del lóbulo anteroinferior hepático fue tomada para el análisis.

A continuación se extrajo el riñón izquierdo y mediante dos cortes paralelos y verticales hechos a una distancia de medio milimetro se tomaron muestras conteniendo corteza, medula, y pelvis renal.

Posteriormente fue obtenida muestra del pulmón derecho mediante sección de la punta del lóbulo inferior del mismo.

La muestra de pancreas fue tomada haciendo un corte a partir de la cola del mismo.

Una vez retraído el coagulo de la sangre, mantenida a temperatura ambiente en tubo de centrifuga, se tomaron 50 micro-litros del suero sobrenadante para proceder a su estudio.

Una vez tomadas las muestras se hizo disección del hígado y se procedió a su pesaje.

El tiempo en el que se realizó la toma de muestra no fue superior a 10 minutos.

Todas las muestras fueron recogidas sobre viales de

contaje de centelleo líquido que contenía un mililitro de solución digestante. Todas ellas fueron pesadas por diferencia en una balanza Mettler modelo H64.

### II.1.3. Preparación de las muestras para el conteo radiactivo.

Las muestras de los órganos fueron digestadas en el vial de conteo añadiendo un mililitro de Soluene 100-Tolueno 1:1 (v/v) y puesto en estufa a 60°C durante 6 horas cerrando herméticamente los viales para evitar formación de color (CRAMER y SPRENGER (1969)( 258 ).

Tras una completa digestión de la muestra ésta fue decolorada por el proceder de PACKARD, I.C., Inc. ( 259 ), añadiendo a cada vial 200 microlitros de isopropanol y 200 microlitros de peróxido de hidrógeno al 30% (v/v), manteniendo el vial a temperatura ambiente durante 20 minutos y, posteriormente 45 minutos a 50°C en estufa.

Posteriormente se neutralizó la basicidad de la solución, debida fundamentalmente al solubilizador, añadiendo 10 microlitros de ácido acético glacial, según proceder de HELBERG ( 260 ), porque reduce significativamente el tiempo necesario para la estabilización del fondo radiactivo (PENG, 1973)( 261 ).

Para evitar la precipitación de proteínas que puede producir la neutralización, se añade un mililitro de isopropanol en

cada vial y, posteriormente, 10 ml. de la mezcla centelleadora con una pipeta automática marca Oxford puesta para suministrar un volumen constante.

#### II.1.4. Líquido de centelleo.

Utilizamos una variante del líquido de centelleo de PATTERSON y GREENE (1965)( 262) aumentando la concentración del centelleador secundario desde 100 mg/l a 250 mg/l y disminuimos la concentración del centelleador primario de 5 g/l a 4 g/l.

Para ello se preparó una solución de 2,5 g del centelleador secundario 1,4-bis-2-(4-metil-5-feniloxazolil)-benceno (dimetil POPOP), en 10 litros de tolueno como solvente. Trascurrido un tiempo de 24 horas se consideró la perfecta disolución del mismo. A continuación se disolvió en ésta solución 40 g de 2,5-difeniloxazol(PPO), como centelleador primario, y 5 litros del iso-octil-fenoxi-poli-etoxi etanol (Tritón X100) como agente surfactante.

La preparación de 15 litros de mezcla centelleadora, cantidad suficiente para el contaje de 1.500 viales, permiten conseguir condiciones de trabajo idénticas para el contaje de los viales de un fármaco, puesto que para cada fármaco se utilizó un mínimo de 750 viales.

Los 15 litros de mezcla centelleadora fueron conservados hasta el momento de su utilización en un barril de acero inoxidable, protegido de la luz y en lugar fresco.

#### II.1.5. Técnica de medida de radiactividad.

Los viales utilizados para el contaje de la radiactividad contenida en las muestras de los diferentes órganos fueron de borosilicato de pequeño contenido de potasio (bajo fondo radiactivo), todos ellos iguales, con una capacidad de 20 ml.

Una vez preparado el vial se introdujo un mínimo de 2 horas en el espectrometro de centelleo líquido a fin de enfriarlos a 5°C temperatura a la que se realizó el contaje, y mantenerlos en oscuridad un tiempo que se consideró suficiente para evitar los efectos de la quimioluminiscencia puesto que, viales que no contenían radiactividad (viales fondo) no difirieron en el contaje con aquellos viales que no contenían radiactividad, como los correspondientes a las 48 horas de algunos órganos para algún determinado fármaco.

Los viales fueron colocados en grupo, siendo el primero de ellos el vial fondo e inmediatamente a éste, los viales correspondientes a su mismo tejido. Después de éste grupo se dejó un espacio en vacío al objeto de que en el posterior tratamiento de datos el programa del ordenador interpretase que el primer vial de cada serie era el fondo radiactivo.

El contaje en el espectrómetro de centelleo líquido (marca Interchnique, modelo SL30) se realizó con las siguientes condiciones: en modo automático, con anchura de ventana preprogramada para tritio ( $^3\text{H}$ ) ó carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), en su caso, con lectura en un solo canal, un solo contaje para cada vial, con funcionamiento automático de la fuente radiactiva para la realización de la tipificación por el método de relación de canales por estandarización externa; por último, se prefijó un tiempo de contaje máximo de 40 minutos y número de cuentas de  $1 \times 10^4$ .

Con éstas condiciones, las muestras que presentaban un contaje radiactivo mayor de 205 Cpm para las de carbono-14 ó 225 Cpm para tritio fueron contadas con un error estadístico inferior al 1,32% para el carbono-14 ( $F = 45$  Cpm), y de 1,17% para el tritio ( $F = 25$  Cpm), calculando la desviación típica de acuerdo con el método de WYLD (1970)(263).

Los resultados se obtuvieron en cinta perforada de teletipo, de una pulgada de anchura y perforada según código ASCII para su posterior tratamiento mediante ordenador.

II.1.6. Cálculo del rendimiento de contaje en función de la extinción (Quenching).

II.1.6.a. Para el tritio.

Se dispuso de 10 viales de vidrio de bajo fondo a los que se adicionó 5,87 mg de un standard de  $^3\text{H}$ -hexadecano, de una actividad específica de  $4,8 \times 10^6 \pm 3\%$  Dpm/g, medida en marzo de 1976 (Amersham).

En el momento de nuestra medida el factor de decaimiento radiactivo fue de 0.932, por lo que cada vial contenía una actividad de 24.610 Dpm. Se comprobó, tras un contaje previo, que ninguno de éstos viales difería 2 (desviación típica) de la actividad que teóricamente contenía.

A continuación se añadieron cantidades crecientes (10, 20, 25, 35, 50, 60, 75, 85 y 100 microlitros) de  $\text{Cl}_4\text{C}$  desde el segundo al décimo vial, al objeto de aumentar progresivamente la extinción (quenching) de éstos viales.

Tras su contaje, se procedió al análisis matemático de los resultados mediante un ordenador de marca Intertechnique, modelo Multi 20, utilizando el programa que se describe en el apartado II.2.1 y II.2.2.

Los resultados se expresan en el gráfico VI y Tabla III.

#### II.1.6.b. Para el carbono-14.

Se dispuso de 10 viales de vidrio de bajo fondo a los que se les adicionó 1,337 mg de un estandar de  $1,168 \times 10^6 \pm 2\%$  Dpm/g de  $^{14}\text{C}$ -hexadecano. Dicha actividad no fue corregida para el decaimiento radiactivo. Fue rechazado un vial por tener un número de cuentas mayor de dos veces la desviación típica. Se añadieron cantidades crecientes (10, 20, 25, 35, 50, 60, 75 y 85 microlitros) de  $\text{Cl}_4\text{C}$  desde el segundo al noveno vial para aumentar progresivamente la extinción.

Para el tratamiento de datos se dispuso de igual metodología que para el tritio.

Los resultados obtenidos se encuentran en la gráfica VII y Tabla IV.

#### II.1.7. Cálculo de sangre remanente en los órganos.

Para la realización del cálculo de la sangre remanente que queda en los órganos estudiados según la metodología expuesta en el apartado II.1.2. se utilizó  $^3\text{H}$ -dextrano inyectada en un lote de 10 ratas machos de raza Wistar, en la vena superficial inferior de la cola de la rata, disuelto en 0,25 ml. de suero fisiológico.

A los 30 segundos después de la inyección se procedió al sacrificio de las mismas siguiendo posteriormente el protocolo general para el estudio de la distribución de los fármacos explicada en los apartados II.1.2 y II.1.3. En el tratamiento de resultados se consideró la actividad que presentaba la sangre, expresada en Dpm - F/mg. como el 100% y la actividad radiactiva encontrada en cada órgano, expresada en Dpm - F/mg fue dividida por la de la sangre.

Los resultados obtenidos se expresan en la Tabla V.

#### II.1.8. Parámetros cinéticos del $^{198}\text{Au}$ -coloidal, en la rata.

A un lote de 6 ratas machos de raza Wistar y peso aproximado de 250 g. se las anestesió con pentobarbital sódico. Se canuló la vena yugular superficial izquierda al objeto de inyectar el  $^{198}\text{Au}$ -coloidal, con una actividad específica de 10,14 mCi/mg., y la arteria carótida derecha, al objeto de extraer muestras de sangre arterial cada minuto.

Las muestras de sangre fueron recogidas en tubos de plástico para conteo de isótopos emisores de radiación gamma, y, tras obtener el peso por diferencia en una balanza Mettler, modelo H64 se procedió al conteo de la actividad radiactiva en un espectómetro de centelleo sólido.

Al final del experimento, se sacrificó al animal y tras total disección del hígado se procedió al peso en una balanza Sartorius model 3716, tomándose una pequeña porción del mismo para medir la radiactividad que contenía.

La radiactividad encontrada en sangre, (Cpm - F/mg.) se graficó frente a tiempo en papel semilogarítmico y se ajustó a un modelo monocompartmental clásico, Gráfica VIII.

La radiactividad contenida en el hígado (Cpm - F/mg.) se multiplicó por el peso total del mismo y el resultado fue dividido por la radiactividad total de la dosis administrada.

Los resultados se expresan en la Tabla VI.

#### II.1.9. Macroautorradiografía.

Para el estudio macroautorradiográfico se siguió la técnica de PELLERIN, 1957 ( 85 ).

A un lote de 5 ratones de raza Swiss/d se les inyectó 0,1 ml. de solución de  $^{14}\text{C}$ -Verapamil, con una concentración de 1,25 mg/ml. y una actividad total de 5,84 MBq., por vía i.p.

Tras anestesia con eter-etílico, se les congeló en una solución de acetona y nieve carbónica ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) a los 15 minutos, 30 minutos, 1, 3 y 6 horas. Después de 10 minutos de congelación se les introdujo en un bloque de goma arábiga al 5% y éste se enfrió hasta  $-120^{\circ}\text{C}$ , introduciéndole en un vaso Duwar que contenía  $\text{N}_2$  líquido, hasta el momento del cortado.

Se hizo un corte medial grosero del bloque que contenía al animal por medio de una fresa de taller y posteriormente se montó en un macrotomo de marca Tretander II, utilizando una cuchilla de  $75^{\circ}$  de filo de corte hasta obtener la sección adecuada para el estudio autorradiográfico.

Se separó el bloque del macrotomo y se puso en íntimo contacto la superficie del ratón a estudio con una placa de emulsión fotográfica sensible a radiaciones nucleares por medio de

una prensa y se guardó en congelador de  $-90^{\circ}$  durante un periodo de 2 semanas hasta el momento de proceder al revelado de la placa.

El revelado se realizó por medio del revelador D-11 de Kodak y fijado por los procedimientos habituales.

Una vez seca la placa fue reforzado el negativo mediante el reforzador al cobre-plata de Zelger.( 264) Figura II.

## II.2. TRATAMIENTO DE RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en cinta perforada fueron procesados utilizando un ordenador Intertechnique model Multi-20, por medio del siguiente programa:

```
1.000 PNT 130,'CALCULO DE ACTIVIDADES Y CURVAS DE RENDIMIENTO',1
2.000 PNT 130,46'-',31
3.000 PNT 'OPCION AJUSTE DE CURVA, PULSAR CERO,OPCION MEDIDA PULSAR '
4.000 PNT 'UNO',21
5.000 RED 'OPCION = ',KM41,K31
6.000 M41?7,7,65
7.000 PNT 260,'FASE DE TIPIFICACION',1,260,20'-',31
8.000 PNT 'MONTAR LA CINTA DE PATRONES EN EL LECTOR DEL TT',31
9.000 RED 'NUMERO DE PATRONES = 'M23,K21,'ACTIVIDAD = ',KM24,K21
10.00 RED 'NUMERO DE CONTAJES DE CADA PATRON = ',KM25,K31
11.00 PNT 0,'NUMERO DE',30,'TIEMPO DE',60,'CPM',50,'TIPIFICACION'
12.00 PNT 20,'RENDIMIENTO',1,20,'MUESTRA',60,'MEDIDA',180,'EXTERNA'
13.00 PNT 80'(X)',21
15.00 M28 = 4
16.00 I = 20
17.00 MI = 0
18.00 <I,17
19.00 M27 = M23
20.00 M30 = 0
25.00 M70 = 0
30.00 (200
35.00 PNT 21,'COEFICIENTES:',1,12'-',1
40.00 PNT 30,'A = ',8M5,50,'B = '8M10,50,'C = ',8M15,50,'D = ',8M20
45.00 PNT 21,'PARA PROCESAR LOS DATOS DE LAS MEDIDAS',1
50.00 PNT 'MONTAR LA CINTA PERFORADA EN EL LECTOR DEL TT, Y PULSAR'
55.00 PNT ' $ GØ 65, Y RC',1
60.00 JMP 110
65.00 PNT 170,'FASE DE TRATAMIENTO EN MARCAJE SIMPLE',1,170,37'-',31
70.00 PNT 0,'NUMERO DE',30,'TIEMPO DE',30,'ACTIVIDAD',20,'TIPIFICACION'
75.00 PNT 30,'ERROR,X',60,'FONDØ',1,20,'MUESTRA',60,'MEDIDA',60'(DPM)'
80.00 PNT 60,'EXTERNA',50,'(2*SIGMA)',50,'(CPM)',21
90.00 M25 = 1
95.00 M50 = -500
100.0 M41 = 1
105.0 (200
```

```

110.0 HLT
200.0 M21 = 0
205.0 M22 = 0
210.0 M26 = M25
215.0 PNT ↑
220.0 RED↑,N,T,20,C,X,Y,Z,W
222.0 X?245,245,225
225.0 N?110,110,230
230.0 C = C/T
235.0 X = X-Z
240.0 X = Y-W/X
245.0 M0 = N
250.0 (680
255.0 Y = Y-1
260.0 (740
265.0 M0 = T
270.0 (680
275.0 Z = Z+3
280.0 Y = Y-2
285.0 (740
290.0 M41?295,325,295
295.0 M51 = M50
300.0 M50 = N
302.0 X?303,303,305
303.0 PNT 50, 'MEDIDA ANOMALA'
304.0 JMP 215
305.0 M42 = M50-M51-1
310.0 M42?315,575,535
315.0 M42 = M42+199
320.0 M42?535,575,535
325.0 M0 = C
330.0 (680
335.0 Y = Y+1
340.0 (740
345.0 M0 = X
350.0 (680
355.0 Z = Z+3
357.0 Y = Y-2
360.0 (740
365.0 M21 = M21+C
370.0 M22 = M22+X
375.0 <M26,215
380.0 M21 = M21/M25
3385.0 X = M22/M25

```

```

390.0 A = M21/M24
395.0 M30?400,400,405
400.0 M30 = X
405.0 M29 = M25-1
410.0 M29?475,475,415
415.0 PNT 2+,6e,'VALØRES MEDIØS:',3e
420.0 M0 = M21
425.0 (680
430.0 Z = Z+2
435.0 Y = Y+1
440.0 M0 = M0+.05
445.0 (740
450.0 M0 = X
455.0 (680
460.0 Z = Z+3
462.0 Y = Y-2
465.0 M0 = M0+.005
470.0 (740
475.0 M0 = A*100
480.0 (680
485.0 Z = Z+3
490.0 M0 = M0+.005
495.0 (740
497.0 PNT †
500.0 M41?505,505,510
505.0 (760
510.0 <M27,200
515.0 M41?520,520,530
520.0 M31 = X
525.0 (870
530.0 JMP 35
535.0 M61 = T
540.0 M62 = C
545.0 PNT 36e
550.0 M0 = C
555.0 (680
560.0 Z = Z+2
562.0 M0 = M0+.05
565.0 (740
570.0 JMP 200

```

```

575.0 M63 = C-M62
580.0 A = M5*X+M10*X+M15*X+M20
585.0 M0 = M63/A
595.0 (680
600.0 Z = Z+2
605.0 W = M30-X
610.0 W?625,615,615
615.0 W = X-M31
620.0 W?625,630,630
625.0 M70 = 1
630.0 (740
632.0 M0 = X
634.0 (680
635.0 Z = Z+3
636.0 Y = Y-2
637.0 M0 = M0+.005
638.0 (740
640.0 A = M62/M61
645.0 B = C/T +A
646.0 M63?675,675,650
650.0 M0 = 200*FRCB/M63
651.0 M0?652,660,660
652.0 M0 = M0*-1.
660.0 (680
665.0 Z = Z+3
667.0 Y = Y-2
668.0 M0 = M0+.005
670.0 (740
675.0 JMP 200
680.0 Z = 0
685.0 W = 1
690.0 Y = W-M0
695.0 Y?700,700,715
700.0 W = W*10
705.0 Z = Z+1
710.0 JMP 690
715.0 Y = W-1
720.0 Y?725,725,730
725.0 Z = 1
730.0 Y = 7-Z
735.0 )
736.0 Y = Y-2
740.0 B = 12-Z-Y

```

```

745.0 PNT Ye,ZM0
747.0 M70?754,754,750
750.0 PNT 2'*'
752.0 B = B-2
753.0 M70 = 0
754.0 PNT B@
755.0 )
760.0 M1 = X*X*X*X*X*X+M1
765.0 M2 = X*X*X*X*X+M2
770.0 M6 = M2
775.0 M3 = X*X*X*X+M3
780.0 M7 = M3
785.0 M11 = M3
790.0 M4 = X*X*X+M4
795.0 M8 = M4
800.0 M12 = M4
805.0 M16 = M4
810.0 M9 = X*X+M9
815.0 M13 = M9
820.0 M17 = M9
825.0 M19 = M28
830.0 M5 = X*X*X*A+M5
835.0 M10 = X*X*A+M10
840.0 M15 =X*A+M15
845.0 M20 = A+M20
850.0 M14 = X + M14
855.0 M18 = M14
860.0 )
870.0 N = 1
875.0 T = N+1
880.0 I = N-1*5+N
885.0 W = MI
890.0 I = N-1*5+T
895.0 MI = MI/W
900.0 T = T+1
905.0 X = M28+1-T
910.0 X?915,880,880
915.0 A = 1
920.0 X = N-A
925.0 X?930,980,930
930.0 T = N+1
935.0 I = A-1*5+N
940.0 W = MI
945.0 I = N-1*5+T

```

950.0 W = W\*MI  
 955.0 I = A-1\*S+T  
 960.0 MI = MI-W  
 965.0 T = T+1  
 970.0 X = M28+1-T  
 975.0 X?980,935,935  
 980.0 A = A+1  
 985.0 X = M28-A  
 990.0 X?995,920,920  
 995.0 N = N+1  
 1000. X = M28-N  
 1005. X?1010,875,875  
 1010. )  
 2005. X = 0  
 3005. MI = 0  
 5046. PNT 2X,†  
 #

La curva patrón obtenida con los standards, fue ajustada a un polinomio de cuarto grado por mínimos cuadrados.

La eficacia del conteo fue obtenida por la expresión

$$Ef = \frac{Cpm}{Dpm}$$

Cpm = Cuentas por minuto

Dpm = Desintegraciones por minuto.

La extinción (quenching) por el método de tipificación externa por relación de canales, según la fórmula:

$$q = \frac{V_2 - V_1}{V_2' - V_1'}$$

donde  $V_2$  y  $V_1$  son ventanas prefijadas cuando la muestra está en contacto con el vial y  $V_2'$  y  $V_1'$  cuando no lo está.

El ajuste nos permite encontrar los parámetros A, B,

C y D de la relación:

$$Ef = Aq^3 + Bq^2 + Cq + D \quad [15] \quad \begin{array}{l} Ef = \text{eficacia} \\ q = \text{extinción} \end{array}$$

Para el cálculo de cualquier muestra de rendimiento no conocido, sabiendo la extinción de ésta muestra por tipificación externa por relación de canales, aplicando [15] se obtiene la eficacia de contaje y la radiactividad contenida mediante:

$$D_{pm} = \frac{C_{pm}^*}{Ef}$$

Las cuentas por minuto corregidas  $C_{pm}^*$  se obtienen por la expresión:

$$C_{pm}^* = \frac{C_{pm} - F}{T} \quad \begin{array}{l} F = \text{fondo radiactivo} \\ T = \text{tiempo contaje} \end{array}$$

El error estadístico de contaje se realiza por el método de WYLD (263), según:

$$\text{Error} = \frac{2\sigma}{C_{pm}} \times 100$$

donde  $\sigma$  representa la desviación estandar del contaje obtenida por:

$$\sigma = \sqrt{\frac{C_T}{t_1^2} + \frac{F_T}{t_2^2}}$$

$C_T$   $\hat{=}$  cuentas totales de la muestra.

$F_T$  = cuentas totales del fondo.

$t_1$  y  $t_2$  = tiempos de contaje de la muestra y fondo respectivamente.

Los resultados expresados son la media aritmética de 6 experimentos, y el error estandar de la media (E.S.M.) (265):

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} ; \quad \text{E.S.M.} = \frac{\sigma}{n}$$

siendo la desviación típica:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1}}$$

El ajuste de los puntos experimentales ( $\ln C, t$ ) a una recta se realizó por mínimos cuadrados, según:

$$a = \frac{n \sum x \ln y - \sum x \sum \ln y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$b = \frac{1}{n} (\sum \ln y - a \sum x)$$

siendo (a) la pendiente de la recta y (b) la ordenada en el origen ( $\ln C_0$ ).

El coeficiente de correlación lineal (r), mediante la expresión:

$$r = \frac{n \sum x \ln y - \sum \ln y \sum x}{\sqrt{(n \sum x^2 - (\sum x)^2) (n \sum (\ln y)^2 - (\sum \ln y)^2)}}$$

II.3.1. Productos radiactivos.

<sup>3</sup>H-1-propranolol. Marcaje inespecifico. Actividad especifica 13,5 mCi/mg. Actividad total 77.5 mCi. Junta de Energia Nuclear.

<sup>14</sup>C-Visken. Actividad especifica 56 µCi/mg. Actividad total 560 µCi. Sandoz Basilea.

<sup>14</sup>C-Verapamil (CN-<sup>14</sup>C). Actividad especifica 10.3 mCi/mmol. Actividad total 100 µCi. Knoll A.G., Ludwigshafen.

<sup>14</sup>C-Difenilhidantoina. Actividad especifica 10.3 mCi/mmol. Actividad total 250 µCi. The Radiochemical Centre, Amersham, Batch 18.017.

<sup>3</sup>H-Mexiletine. Actividad especifica 109 mCi/mg. Actividad total 551 µCi. C.H. Boehringer Sohn Ingelheim A.M. Rhein Hamburg.

<sup>3</sup>H-Dextrono. Actividad especifica 10 mCi/g. Actividad total 250 µCi. The radiochemical Centre Amersham.

$^{198}\text{Au}$ -coloidal. Actividad específica 10.14 mCi/mg.  
Actividad total 10  $\mu\text{Ci}$ . Diámetro de partícula 200-300  $\text{Å}$ . Junta de Energía Nuclear. 10.6.77

$^3\text{H}$ -hexadecano. Actividad específica  $4.81 \times 10^6$  Dpm/g.  
en marzo de 1976. The Radiochemical Centre Amersham.

$^{14}\text{C}$ -hexadecano. Actividad específica  $1.168 \times 10^6$  Dpm/g.  
1 de enero de 1977. The Radiochemical Centre Amersham.

### II.3.2. Fármacos utilizados.

l-propranolol clorhidrato PD/AS 4865/70 suministrado por ICI.Cheshire (U.K.).

d-propranolol clorhidrato ADM 51036/76 suministrado por ICI.Cheshire (U.K.)

Difenilhidantoina (Dilantin sódico) Rec: 434153  
110-151300 . Detroit.

Visken (Pindolol)(LB-46) suministrado por Sandoz Basilea.

Verapamil (ilanidon) Batch nº 53065 suministrado por  
Knoll, Ludwigshafen.

Mexiletine (K8 1173) suministrado por Boehringer Sohn  
Ingelheim Am.Rhein.

Pentobarbital sódico. Laboratorios Abbott.

### II.3.3. Otros productos.

- 2-5 difenil-oxazol. Packer Inc.
- 1,4-bis-2-(4-metil-5-feniloxazolil)-benceno. Packer Inc.
- iso-octil-fenoxi-poli-etoxi etanol. Packer Inc.
- Soluene<sup>®</sup> 100. Packer Inc.
- Tolueno. Carlo Erba.
- Acido acético glacial. Merck.
- Isopropranol. Merck.
- Carbón activado con Pd al 10%. Merck.
- Metanol. Merck.
- Hidroxido amónico. Fysher.
- Cloroformo. Fysher.
- Cromatoplacas en gel de sílice de 0.5 mm, 20x20. Merck.

- Cloruro sódico. Merck.
- Alcohol etílico. Merck.
- Peróxido de hidrogeno al 30%. Merck.
- Tetracloruro de carbono. Merck.
- Acetona (comercial).
- Goma arábiga (comercial).
- Nitrogeno líquido.
- Nieve carbónica. (Coromina industrial).
- Revelador D11. Kodak
- Fijador . Kodak.
- Reforzador cobre-plata (Celger)
  - Sulfato de cobre
  - Acido acético glacial
  - Yoduro potásico
  - Hidróxido amónico
  - Nitrato de plata
  - Acetato sódico
- X-OMAT M Film (X11-5). Kodak.

158 1/2

III. RESULTADOS.

### III. RESULTADOS

III.1. Conservación de la actividad optica del l-propranolol, tras el proceso de marcaje .....	161
III.2. Resultados del rendimiento de contaje y tipificación del líquido de centelleo utilizado .....	162
III.3. Porcentaje de sangre remanente en órganos .....	167
III.4. Flujo sanguíneo hepático: datos experimentales .....	169
III.5. Programa para el procesamiento de datos en ordenador .....	172
III.6. Resultados de la distribución en órganos de la medicación antiarrítmica .....	179
III.6.1. <sup>3</sup> H-1-propranolol i.v. ....	179
III.6.2. <sup>3</sup> H-1-propranolol oral .....	195
III.6.3. <sup>3</sup> H-1-propranolol i.p. ....	198
III.6.4. <sup>3</sup> H-1-propranolol i.v. en presencia de d-propranolol .....	213
III.6.5. <sup>3</sup> H-1-propranolol oral en presencia de d-propranolol .....	230
III.6.6. <sup>14</sup> C-visken i.v. ....	233

III.6.7.	<sup>14</sup> C-visken oral .....	249
III.6.8.	<sup>3</sup> H-mexiletina i.v. ....	262
III.6.9.	<sup>3</sup> H-mexiletina oral .....	280
III.6.10.	<sup>14</sup> C-difenilhidantoina i.v. ....	297
III.6.11.	<sup>14</sup> C-difenilhidantoina oral .....	313
III.6.12.	<sup>14</sup> C-verapamil i.v. ....	327
III.6.13.	<sup>14</sup> C-verapamil oral .....	343

### III.1. CONSERVACION DE LA ACTIVIDAD OPTICA DEL 1-PROPRANOLOL TRAS EL PROCESO DE MARCAJE.

Tras simulación del marcaje según la metodología expuesta en el apartado II.1.1., el desarrollo en cromatografía en capa fina mostró una mancha con un Rf de 0.45, idéntico a un patrón.

Por polarimetría óptica (Leitz), la cantidad ensayada mostró una desviación del haz de luz polarizada hacia la izquierda de 5.8°.

### III.2. RESULTADOS DEL CALCULO DEL RENDIMIENTO DE CONTAJE Y TIPIFICACION DEL LIQUIDO DE CENTELLEO UTILIZADO.

La Tabla III muestra los resultados obtenidos tras el contaje de los 10 patrones con extinción progresiva, preparados según el apartado II.1.6., para el Trítio en nuestras condiciones de trabajo. En ella se expresa el rendimiento de contaje para cada uno de aquellos, así como los valores de extinción (quenching) por extandarización externa y relación de canales, que, poniendo en ordenadas el rendimiento y en abscisas la extinción en un eje de coordenadas, origina una curva (gráfica VI) cuya ecuación que la define, calculada mediante el programa que se expone en el apartado III.5, se expresa en la misma gráfica.

La Tabla IV muestra el rendimiento y tipificación obtenidos para el carbono-14 y los resultados han sido graficados en la gráfica VII.

La ecuación que define la relación Rendimiento/extinción (quenching) para el trítio es:

$$R = -0.00995 q^3 + 0.079528 q^2 - 0.06329 q + 0.000112$$

Para el carbono-14:

$$R = -0.0067 q^3 + 0.018097 q^2 + 0.245982 q + 0.000371$$

TABLA III

CALCULO DEL RENDIMIENTO DE CONTAJE PARA TRITIO ( $^3\text{H}$ ) POR EL METODO DE TIPIFICACION EXTERNA, UTILIZANDO  $^3\text{H}$ -HEXADECANO COMO ESTANDAR INTERNO Y CONCENTRACIONES PROGRESIVAS DE  $\text{Cl}_4\text{C}$  COMO AGENTE EXTINTOR.

VIAL	ACTIVIDAD (Dpm.)	CONTAJE (Cpm.)	RENDIMIENTO %	QUENCHING (tipificación externa)
1	24.610	10.618	43.15	4.60 *
2	24.610	8.943	36.34	4.02
3	24.610	8.128	33.03	3.57
4	24.610	7.738	31.44	3.33
5	24.610	6.568	26.69	2.96
6	24.610	5.604	22.77	2.74
7	24.610	4.627	18.80	2.53
8	24.610	4.229	17.18	2.44
9	24.610	3.730	15.16	2.34
10	24.610	3.507	14.25	2.24

\* Muestra sin extinción por  $\text{Cl}_4\text{C}$ .

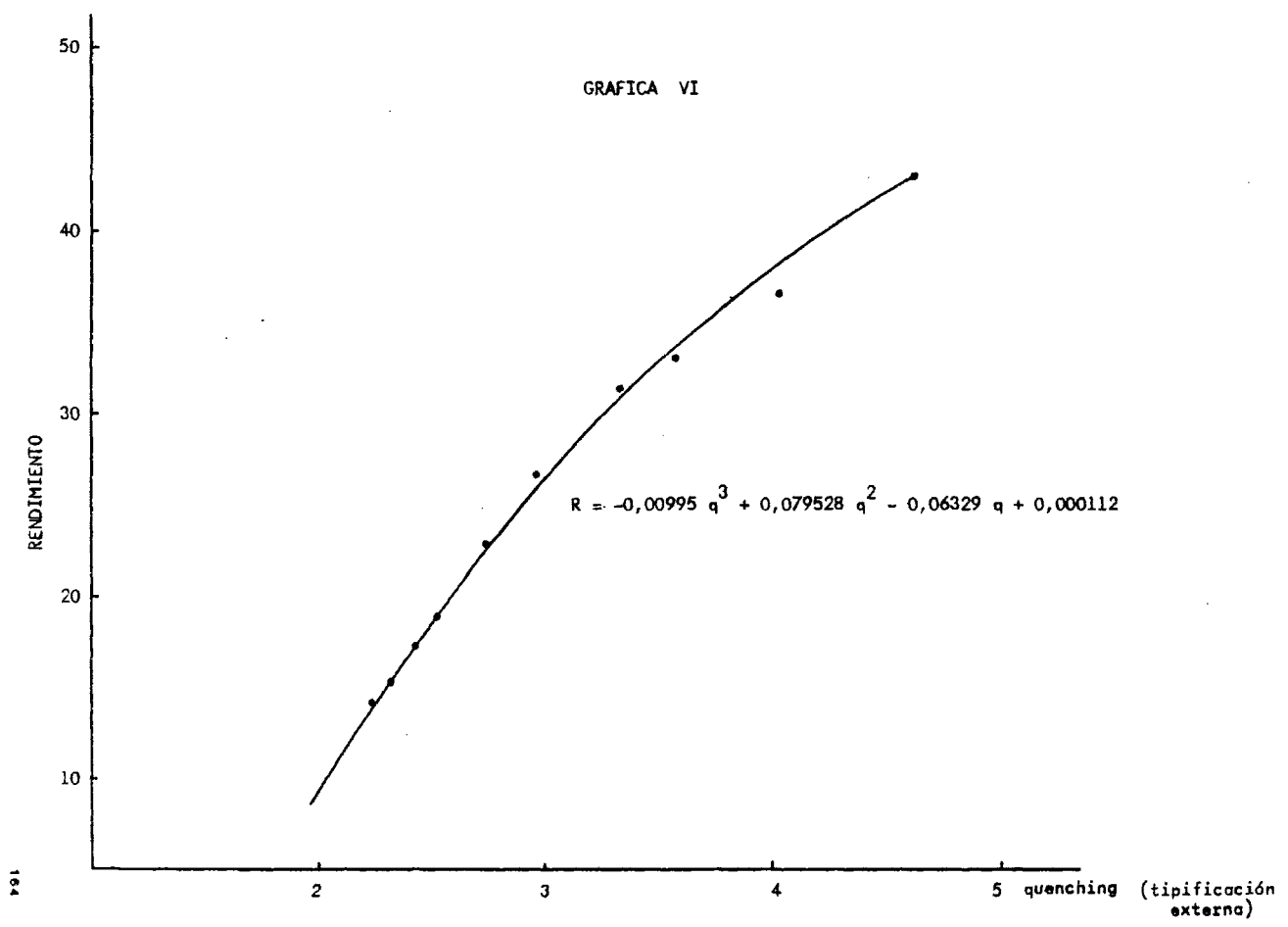
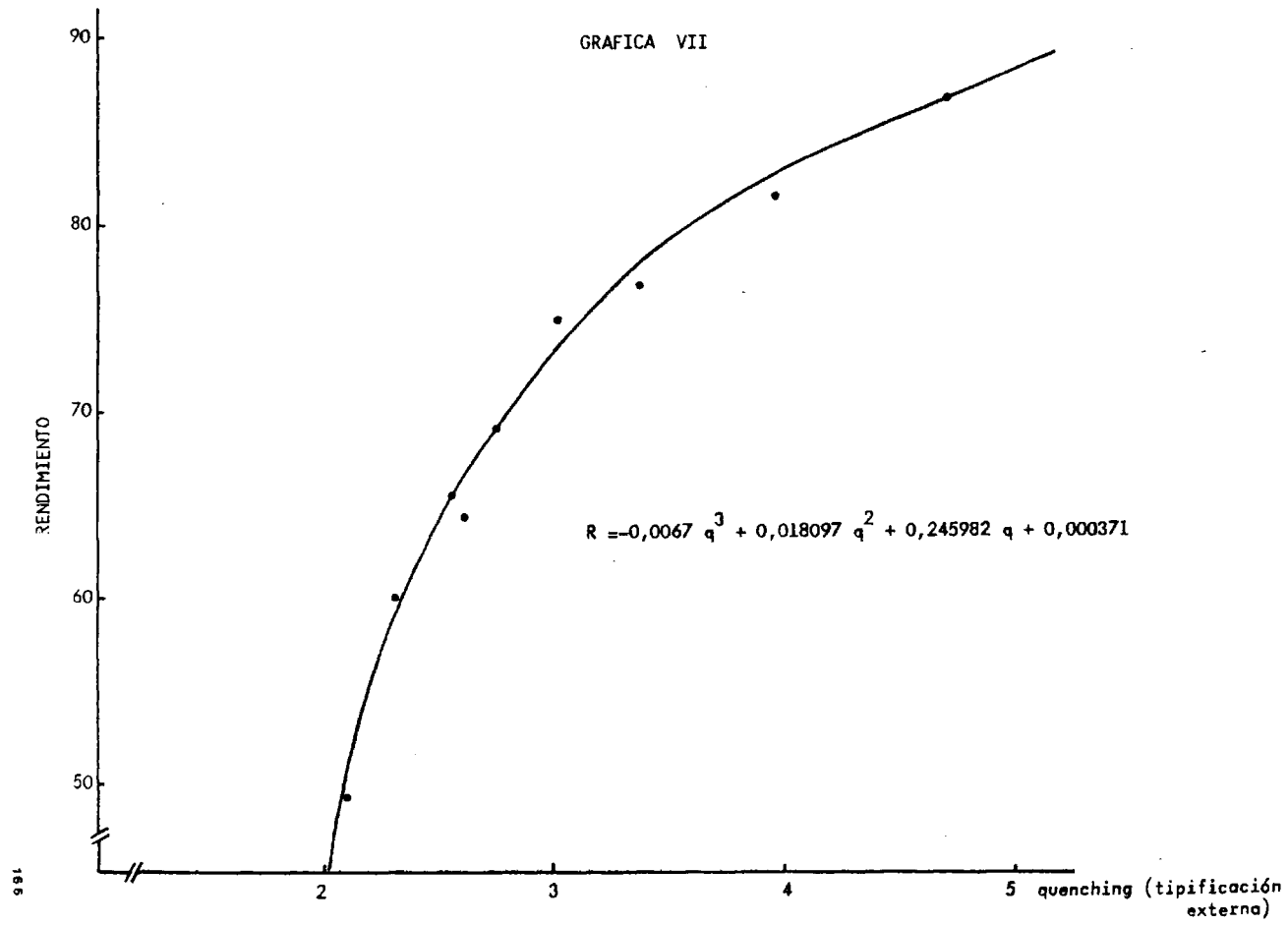


TABLA IV

CALCULO DEL RENDIMIENTO DE CONTAJE PARA CARBONO-14 ( $^{14}\text{C}$ ) POR EL METODO DE TIPIFICACION EXTERNA, UTILIZANDO  $^{14}\text{C}$ -HEXADECANO COMO ESTANDAR INTERNO Y CONCENTRACIONES PROGRESIVAS DE  $\text{Cl}_4\text{C}$  COMO AGENTE EXTINTOR

VIAL	ACTIVIDAD (Dpm.)	CONTAJE (Cpm.)	RENDIMIENTO %	QUENCHING (tipificación externa)
1	1.562	1.359	87.05	4.69 *
2	1.562	1.274	81.56	3.94
3	1.562	1.199	76.77	3.36
4	1.562	1.155	73.99	2.99
5	1.562	1.078	69.01	2.74
6	1.562	1.005	64.35	2.61
7	1.562	1.022	65.49	2.58
8	1.562	927	59.39	2.30
9	1.562	769	49.28	2.07

\* Muestra sin extinción por  $\text{Cl}_4\text{C}$



### III.3. PORCENTAJE DE SANGRE REMANENTE EN ORGANOS.

Los resultados del porcentaje de sangre remanente en los diversos tejidos estudiados, tras la muerte por deguello de la rata y calculados por medio de la administración de <sup>3</sup>H-Dextrano se exponen en la Tabla V.

El S.N.C. y pancreas tienen un porcentaje de sangre remanente menor del 7.5% bazo y ventrículo entre un 13 y un 17% y la hipófisis glándula suprarrenal, aurículas, hígado y pulmón entre un 26 y un 31%.

TABLA V

PORCENTAJE DE SANGRE REMANENTE EN ORGANOS DE RATA, TRAS LA ADMINISTRACION I.V.  
DE <sup>3</sup>H-DEXTRANO

HIPOFISIS	27.51 ± 2.22	G. SUPRARRENAL	29.92 ± 5.74
PEDUNCULO	5.32 ± 1.72	AUR. DERECHA	27.66 ± 6.79
PROTUBERANCIA	7.52 ± 2.34	AUR. IZQUIERDA	26.01 ± 8.33
BULBO	3.52 ± 0.59	VENT. DERECHO	13.74 ± 2.29
CEREBELO	4.70 ± 1.97	VENT. IZQUIERDO	13.92 ± 2.94
HIPOTALAMO	2.92 ± 0.66	TABIQUE	17.28 ± 3.18
CORTEZA	4.44 ± 1.66	HIGADO	31.33 ± 6.84
AMIGDALA	2.25 ± 0.71	PULMON	29.22 ± 5.95
HIPOCAMPO	2.03 ± 0.82	PANCREAS	7.42 ± 1.61
M. ESPINAL	3.93 ± 1.79	BAZO	15.68 ± 2.14

#### III.4. FLUJO SANGUINEO HEPATICO: DATOS EXPERIMENTALES.

El cálculo del aclaramiento hepático según el método de Woodcock, J.P. se muestra en la Tabla VI y su representación en el gráfico VIII.

La vida media de eliminación del <sup>198</sup>Au-coloidal desde plasma fue de 0.9 minutos, con un porcentaje de extracción hepática total de 85.02%.

TABLA VI

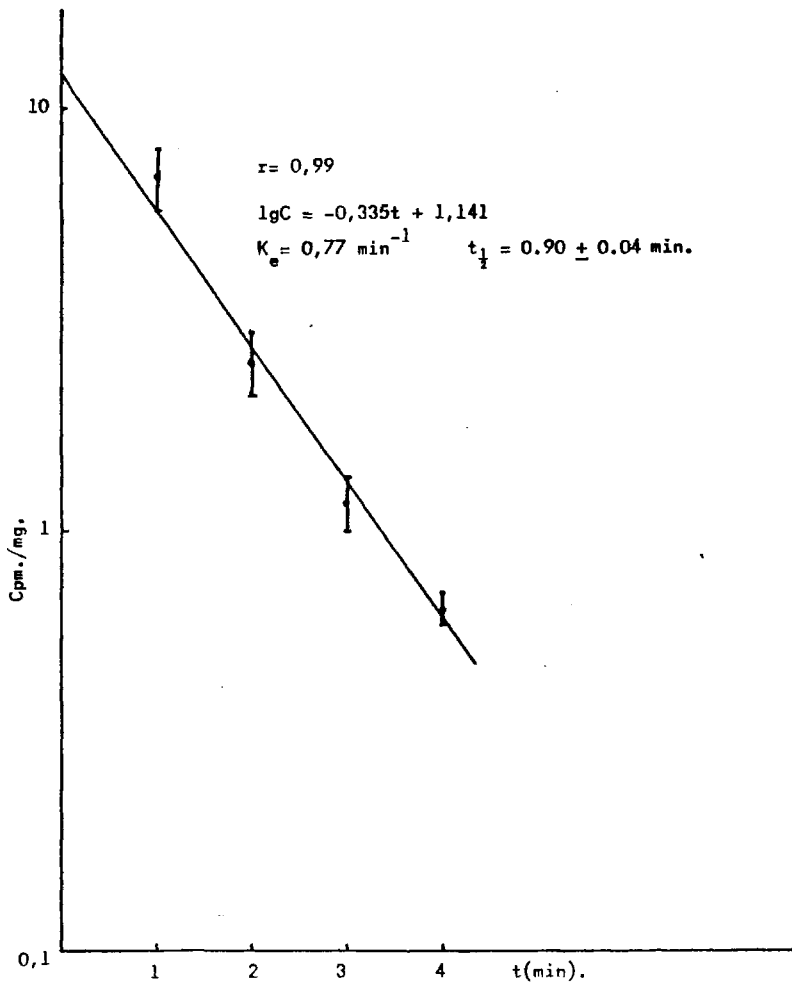
PARAMETROS CINETICOS DE LOS NIVELES HEMATICOS DE <sup>198</sup>AU-COLOIDAL TRAS SU ADMINISTRACION I.V. EN RATA

RATAS	r	C <sub>t→∞</sub> (Cpm/mg)	K <sub>e</sub> (min <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (min)	PORCENTAJE DE ACUMULACION HEPATICA
1	0.99	8.06	0.700	0.99	90.78
2	0.97	9.20	0.666	1.04	89.92
3	0.99	22.13	0.826	0.84	80.31
4	0.99	11.42	0.879	0.79	80.42
5	0.99	18.41	0.834	0.83	80.67
6	0.99	13.84	0.772	0.89	88.01
				0.90 ± 0.04*	85.02 ± 2.07*

\* Valor medio ± E.S.M.

GRAFICA VIII

NIVELES HEMATICOS DE  $^{198}\text{Au}$ -COLOIDAL TRAS SU ADMINISTRACION  
I.V. EN LA RATA



### III.5. Programa para el procesamiento de datos en ordenador.

```

1.000 PNT 130,'CALCULO DE ACTIVIDADES Y CURVAS DE RENDIMIENTO',
2.000 PNT 130,46'-',3;
3.000 PNT 'OPCION AJUSTE DE CURVA, PULSAR CERO,OPCION MEDIDA PULSAR ,
4.000 PNT 'UN0',2;
5.000 RED 'OPCION = ',KM41,K3;
6.000 M41?7,7,65
7.000 PNT 260,'FASE DE TIPIFICACION',,260,20'-',3;
8.000 PNT 'MONTAR LA CINTA DE PATRONES EN EL LECTOR DEL TT',3;
9.000 RED 'NUMERO DE PATRONES = 'EM23,K2,'ACTIVIDAD = ',KM24,K2;
10.00 RED 'NUMERO DE CONTAJES DE CADA PATRON = ',KM25,K3;
11.00 PNT 0,'NUMERO DE',30,'TIEMPO DE',60,'CPM',50,'TIPIFICACION'
12.00 PNT 20,'RENDIMIENTO',,20,'MUESTRA',60,'MEDIDA',180,'EXTERNA'
13.00 PNT 80'(1)',2;
15.00 M28 = 4
16.00 I = 20
17.00 M1 = 0
18.00 <I,17
19.00 M27 = M23
20.00 M30 = 0
25.00 M70 = 0
30.00 (200
35.00 PNT 2,'COEFICIENTES:',,12'-',;
40.00 PNT 30,'A = ',8M5,50,'B = '8M10,50,'C = ',8M15,50,'D = ',8M20
45.00 PNT 2,'FARA PROCESAR LOS DATOS DE LAS MEDIDAS',;
50.00 PNT 'MONTAR LA CINTA PERFORADA EN EL LECTOR DEL TT, Y PULSAR'
55.00 PNT ' $ G0 65, Y RC',;
60.00 JMP 110
65.00 PNT 170,'FASE DE TRATAMIENTO EN MARCAJE SIMPLE',,170,37'-',3;
70.00 PNT 0,'NUMERO DE',30,'TIEMPO DE',30,'ACTIVIDAD',20,'TIPIFICACION'
75.00 PNT 30,'ERROR,%',60,'FOND0',,20,'MUESTRA',60,'MEDIDA',60'(DPM)'
80.00 PNT 60,'EXTERNA',50,'(2*SIGMA)',50,'(CPM)',2;
90.00 M25 = 1
95.00 M50 = -500
100.0 M41 = 1
105.0 (200

```

```

110.0 HLT
200.0 M21 = 0
205.0 M22 = 0
210.0 M26 = M25
215.0 PNT ↑
220.0 RED↑,N,T,20,C,X,Y,Z,W
222.0 X?245,245,225
225.0 N?110,110,230
230.0 C = C/T
235.0 X = X-Z
240.0 X = Y-W/X
245.0 M0 = N
250.0 <680
255.0 Y = Y-1
260.0 <740
265.0 M0 = T
270.0 <680
275.0 Z = Z+3
280.0 Y = Y-2
285.0 <740
290.0 M41?295,325,295
295.0 M51 = M50
300.0 M50 = N
302.0 X?303,303,305
303.0 PNT 50, 'MEDIDA ANOMALA'
304.0 JMP 215
305.0 M42 = M50-M51-1
310.0 M42?315,575,535
315.0 M42 = M42+199
320.0 M42?535,575,535
325.0 M0 = C
330.0 <680
335.0 Y = Y+1
340.0 <740
345.0 M0 = X
350.0 <680
355.0 Z = Z+3
357.0 Y = Y-2
360.0 <740
365.0 M21 = M21+C
370.0 M22 = M22+X
375.0 <M26,215
380.0 M21 = M21/M25
3385.0 X = M22/M25

```

```

390.0 A = M21/M24
395.0 M30?400,400,405
400.0 M30 = X
405.0 M29 = M25-1
410.0 M29?475,475,415
415.0 PNT 2!,6e,'VALØRES MEDIØS:',3e
420.0 M0 = M21
425.0 (680
430.0 Z = Z+2
435.0 Y = Y+1
440.0 M0 = M0+.05
445.0 (740
450.0 M0 = X
455.0 (680
460.0 Z = Z+3
462.0 Y = Y-2
465.0 M0 = M0+.005
470.0 (740
475.0 M0 = A*100
480.0 (680
485.0 Z = Z+3
490.0 M0 = M0+.005
495.0 (740
497.0 PNT 1
500.0 M41?505,505,510
505.0 (760
510.0 <M27,200
515.0 M41?520,520,530
520.0 M31 = X
525.0 (870
530.0 JMP 35
535.0 M61 = T
540.0 M62 = C
545.0 PNT 36e
550.0 M0 = C
555.0 (680
560.0 Z = Z+2
562.0 M0 = M0+.05
565.0 (740
570.0 JMP 200

```

575.0 M63 = C-M62  
 580.0 A = M5\*X+M10\*X+M15\*X+M20  
 585.0 M0 = M63/A  
 595.0 (680  
 600.0 Z = Z+2  
 605.0 W = M30-X  
 610.0 W?625,615,615  
 615.0 W = X-M31  
 620.0 W?625,630,630  
 625.0 M70 = 1  
 630.0 (740  
 632.0 M0 = X  
 634.0 (680  
 635.0 Z = Z+3  
 636.0 Y = Y-2  
 637.0 M0 = M0+.005  
 638.0 (740  
 640.0 A = M62/M61  
 645.0 B = C/T +A  
 646.0 M63?675,675,650  
 650.0 M0 = 200\*FRCB/M63  
 651.0 M0?652,660,660  
 652.0 M0 = M0\*-1.  
 660.0 (680  
 665.0 Z = Z+3  
 667.0 Y = Y-2  
 668.0 M0 = M0+.005  
 670.0 (740  
 675.0 JMP 200  
 680.0 Z = 0  
 685.0 W = 1  
 690.0 Y = W-M0  
 695.0 Y?700,700,715  
 700.0 W = W\*10  
 705.0 Z = Z+1  
 710.0 JMP 690  
 715.0 Y = W-1  
 720.0 Y?725,725,730  
 725.0 Z = 1  
 730.0 Y = 7-Z  
 735.0 )  
 736.0 Y = Y-2  
 740.0 B = 12-Z-Y

745.0 PNT Ye,ZM0  
 747.0 M70?754,754,750  
 750.0 PNT 2'\*'  
 752.0 B = B-2  
 753.0 M70 = 0  
 754.0 PNT Be  
 755.0 )  
 760.0 M1 = X\*X\*X\*X\*X\*X+M1  
 765.0 M2 = X\*X\*X\*X\*X\*X+M2  
 770.0 M6 = M2  
 775.0 M3 = X\*X\*X\*X+M3  
 780.0 M7 = M3  
 785.0 M11 = M3  
 790.0 M4 = X\*X\*X+M4  
 795.0 M8 = M4  
 800.0 M12 = M4  
 805.0 M16 = M4  
 810.0 M9 = X\*X+M9  
 815.0 M13 = M9  
 820.0 M17 = M9  
 825.0 M19 = M28  
 830.0 M5 = X\*X\*X\*A+M5  
 835.0 M10 = X\*X\*A+M10  
 840.0 M15 =X\*A+M15  
 845.0 M20 = A+M20  
 850.0 M14 = X + M14  
 855.0 M18 = M14  
 860.0 )  
 870.0 N = 1  
 875.0 T = N+1  
 880.0 I = N-1\*5+N  
 885.0 W = MI  
 890.0 I = N-1\*5+T  
 895.0 MI = MI/W  
 900.0 T = T+1  
 905.0 X = M28+1-T  
 910.0 X?915,880,880  
 915.0 A = 1  
 920.0 X = N-A  
 925.0 X?930,980,930  
 930.0 T = N+1  
 935.0 I = A-1\*5+N  
 940.0 W = MI  
 945.0 I = N-1\*5+T

950.0 W = W\*MI  
955.0 I = A-I\*5+T  
960.0 MI = MI-W  
965.0 T = T+1  
970.0 X = M28+1-T  
975.0 X?980,935,935  
980.0 A = A+1  
985.0 X = M28-A  
990.0 X?995,920,920  
995.0 N = N+1  
1000. X = M28-N  
1005. X?1010,875,875  
1010. )  
2005. X = 0  
3005. MI = 0  
5046. PNT 2X, †  
#

### III.6.1. DISTRIBUCION DE <sup>3</sup>H-1-PROPRANOLOL POR VIA INTRAVENOSA.

La representación de los niveles de l-propranolol frente a tiempo tras su administración intravenosa viene expuesta en el gráfico IX, en el que se observa como éste se ajusta a un modelo bicompartimental, en el que existe una constante de distribución rápida alfa, de  $2,33 \text{ h}^{-1}$  y otra lenta, beta, de  $0,175 \text{ h}^{-1}$ . Las constantes de distribución muestran una tendencia del fármaco a permanecer en compartimiento central y a ser eliminado en gran proporción desde éste.

La concentración en órganos (Tablas VII, y VIII y gráficos XI, XII, XIII y XIV) muestra que dentro del sistema nervioso central no existen diferencias apreciables en captación entre las diferentes partes del mesencefalo estudiadas. La mayor captación corresponde a corteza cerebral, con un grupo intermedio formado por hipotálamo, amígdala e hipocampo. La médula espinal, fue la parte que captó menor cantidad a todos los tiempos estudiados, siendo el comportamiento de la hipófisis irregular, con un máximo de captación a los 30 minutos.

La glándula suprarrenal captó el doble que el sistema nervioso central considerado en su conjunto.

Las diversas partes del corazón no mostraron diferencias entre sí estadísticamente significativas, existiendo un valor promedio superior para aurículas en relación a ventrículos y ligeramente mayor para corazón derecho.

El órgano de mayor captación fue el pulmón (10 veces el tejido cardíaco), seguido por el riñón, que muestra una gran afinidad hacia el fármaco.

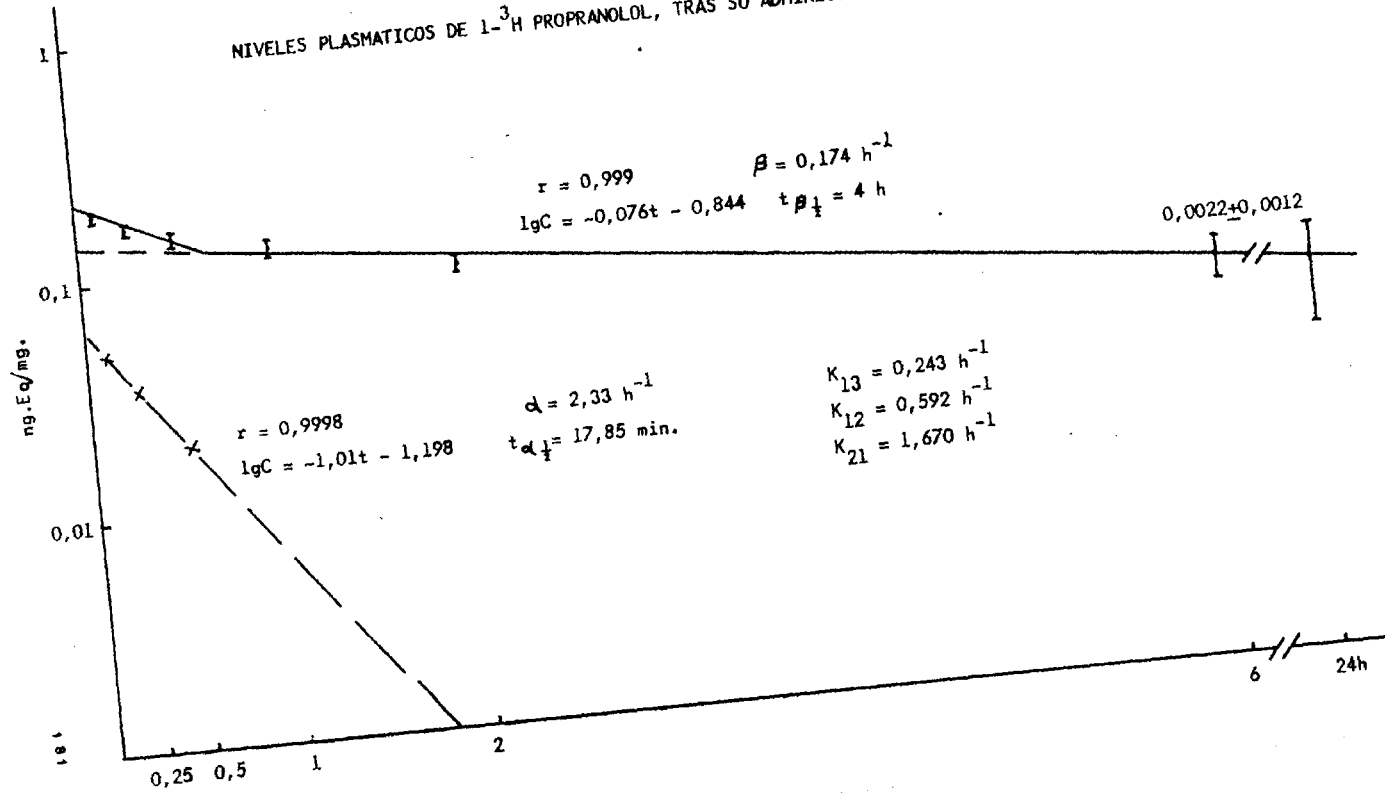
La relación de concentraciones frente a la del plasma, muestra un valor de 4 veces para el máximo de la corteza e hipófisis y de  $2,7 \pm 0,08$  para el resto de las partes del sistema nervioso central estudiadas, salvo la médula espinal.

El pulmón aumenta 45 veces la concentración a las 0,75 horas y el miocardio 2,8 veces.

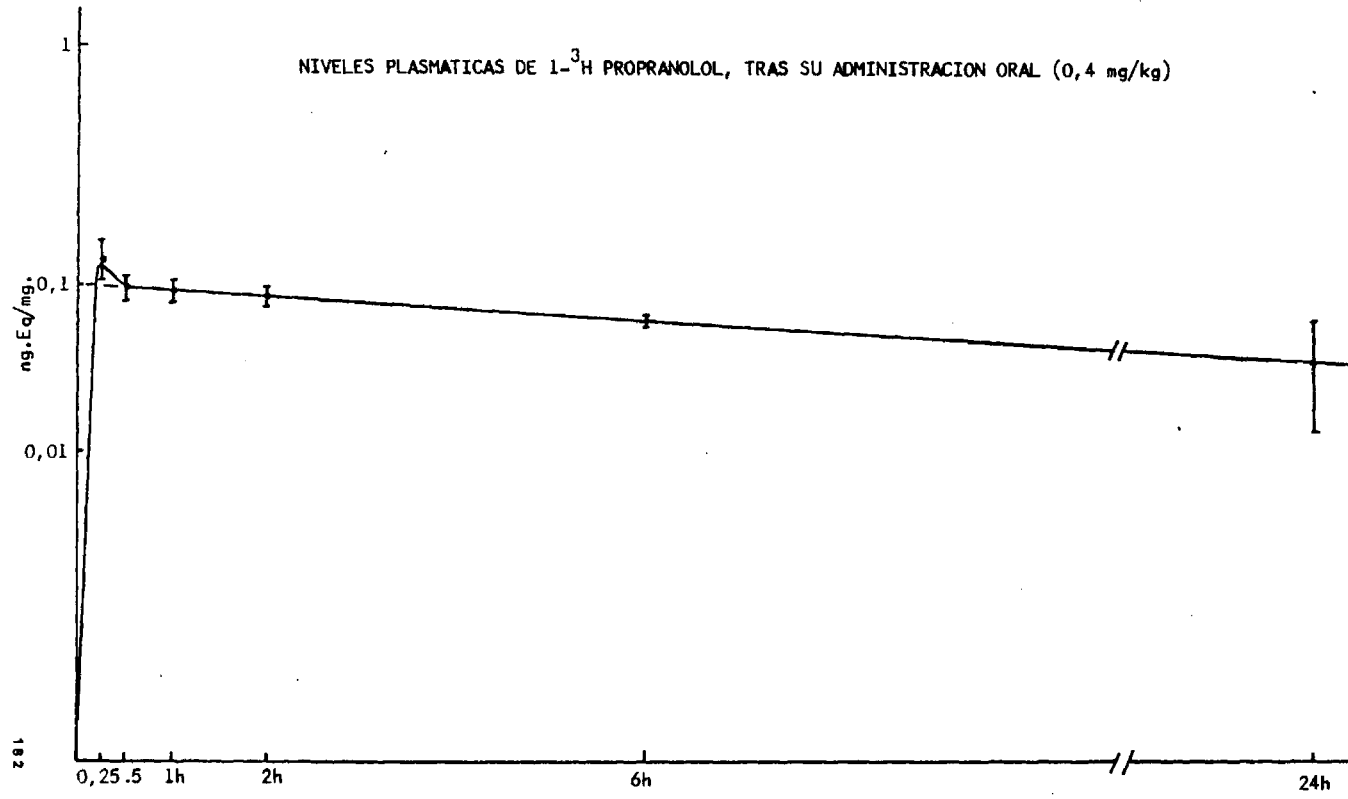
El hígado y riñón aumentan la relación con el tiempo, por lo que la eliminación desde éstos se realiza a una velocidad menor que la del plasma.

GRAFICA IX

NIVELES PLASMATICOS DE  $1\text{-}^3\text{H}$  PROPRANOLOL, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)



GRAFICA X



182

TABLA VII

CONCENTRACION EN ORGANOS DE L-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)  
EXPRESADA EN ng.Eq/mg Y CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

	5'	15'	30'	1h	2h	6h
SANGRE	0.121 ± 0.002	0.104 ± 0.005	0.087 ± 0.007	0.080 ± 0.006	0.066 ± 0.002	0.044 ± 0.006
HIPOFISIS	0.52 ± 0.029	0.509 ± 0.034	0.741 ± 0.104	0.501 ± 0.031	0.249 ± 0.044	0.059 ± 0.014
PEDUNCULO	0.381 ± 0.036	0.447 ± 0.029	0.394 ± 0.017	0.321 ± 0.022	0.128 ± 0.013	0.041 ± 0.005
PROTUBERAN- CIA	0.344 ± 0.026	0.437 ± 0.039	0.356 ± 0.035	0.291 ± 0.018	0.143 ± 0.008	0.025 ± 0.014
BULBO	0.378 ± 0.027	0.455 ± 0.034	0.388 ± 0.018	0.314 ± 0.019	0.153 ± 0.008	0.034 ± 0.008
HIPOTALAMO	0.448 ± 0.061	0.488 ± 0.039	0.401 ± 0.017	0.314 ± 0.017	0.149 ± 0.006	0.029 ± 0.009
CORTEZA	0.559 ± 0.056	0.700 ± 0.036	0.585 ± 0.036	0.481 ± 0.029	0.231 ± 0.045	0.048 ± 0.013
AMIGDALA	0.435 ± 0.027	0.509 ± 0.025	0.458 ± 0.021	0.434 ± 0.036	0.205 ± 0.008	0.053 ± 0.011
HIPOCAMPO	0.399 ± 0.029	0.485 ± 0.033	0.471 ± 0.018	0.436 ± 0.022	0.208 ± 0.014	0.042 ± 0.013
M. ESPINAL	0.189 ± 0.013	0.256 ± 0.022	0.243 ± 0.009	0.221 ± 0.004	0.154 ± 0.008	0.037 ± 0.011

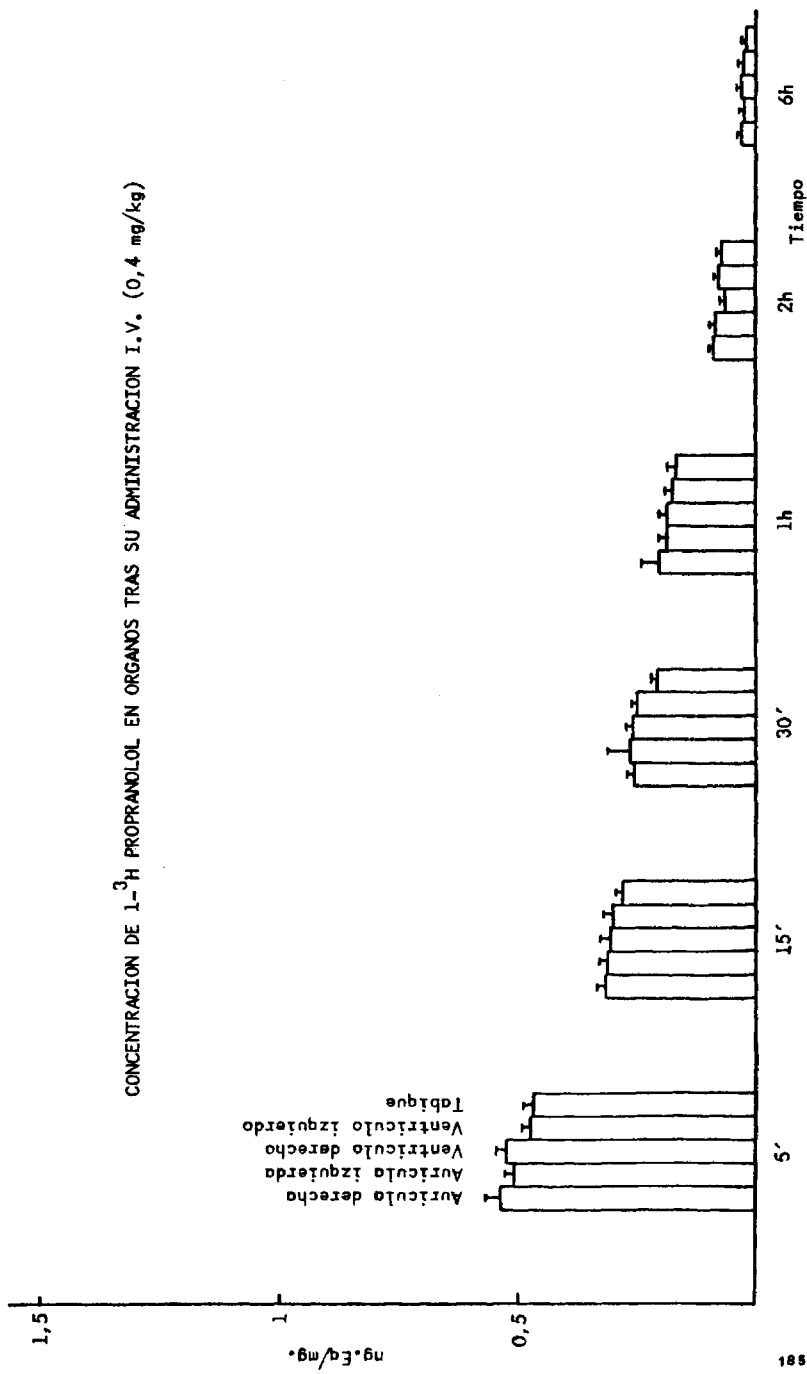
TABLA VIII

CONCENTRACION EN ORGANOS DE  $1-^3\text{H}$  PROPRANOLOL TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)  
EXPRESADA EN ng.Eq/mg Y CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

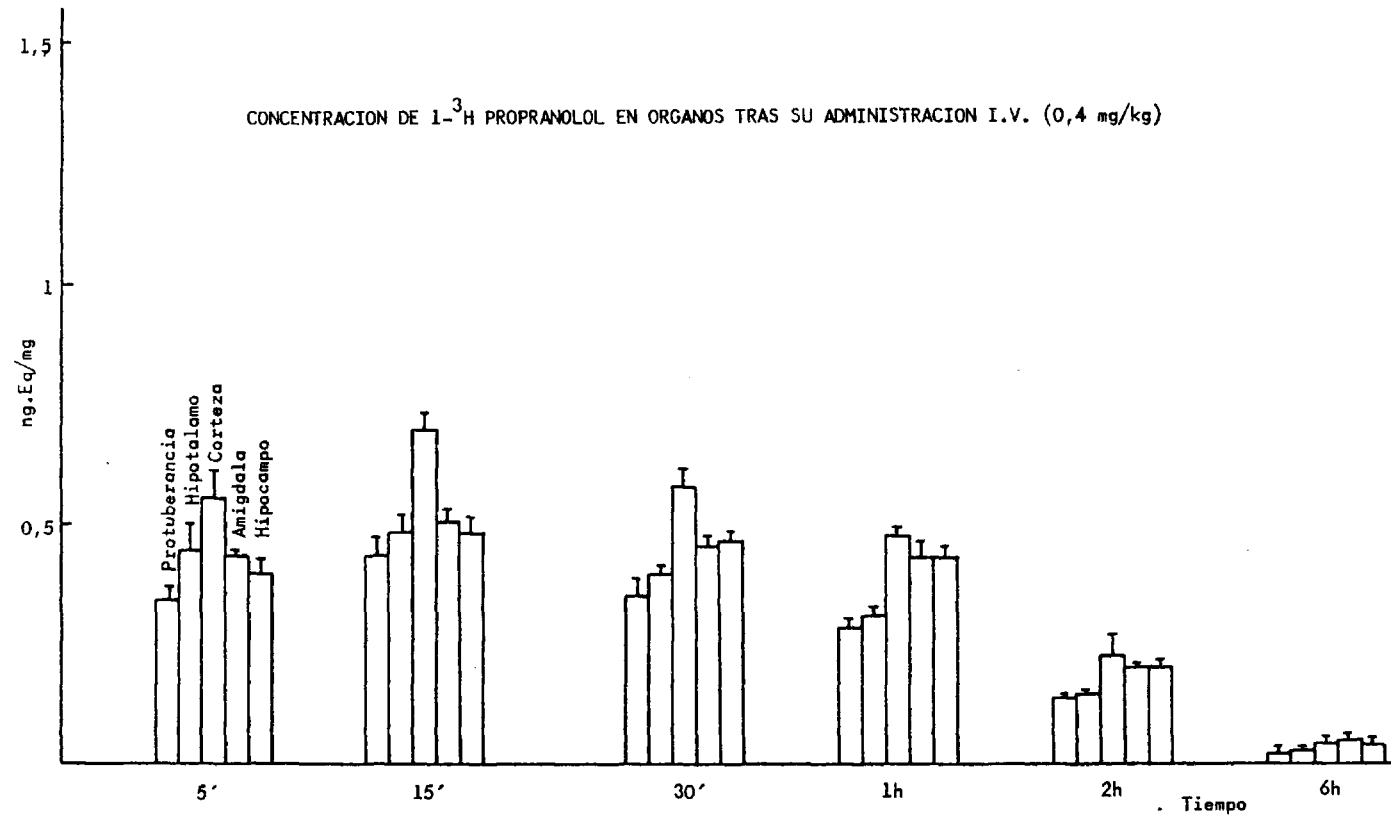
	5'	15'	30'	1h	2h	6h	24h
G.SUPRARRENAL	1.403 $\pm$ 0.14	0.960 $\pm$ 0.055	0.636 $\pm$ 0.037	0.492 $\pm$ 0.058	0.167 $\pm$ 0.021	0.026 $\pm$ 0.01	
AUR. DERECHA	0.540 $\pm$ 0.028	0.315 $\pm$ 0.022	0.258 $\pm$ 0.011	0.206 $\pm$ 0.034	0.090 $\pm$ 0.004	0.030 $\pm$ 0.012	
AUR. IZQUIERDA	0.512 $\pm$ 0.026	0.311 $\pm$ 0.020	0.265 $\pm$ 0.048	0.185 $\pm$ 0.020	0.087 $\pm$ 0.009	0.023 $\pm$ 0.01	
VEN. DERECHO	0.528 $\pm$ 0.021	0.309 $\pm$ 0.018	0.262 $\pm$ 0.008	0.186 $\pm$ 0.017	0.065 $\pm$ 0.011	0.032 $\pm$ 0.009	
VEN. IZQUIERDO	0.477 $\pm$ 0.018	0.303 $\pm$ 0.019	0.252 $\pm$ 0.006	0.175 $\pm$ 0.015	0.080 $\pm$ 0.007	0.026 $\pm$ 0.009	
TABIQUE	0.472 $\pm$ 0.021	0.281 $\pm$ 0.013	0.210 $\pm$ 0.011	0.171 $\pm$ 0.015	0.074 $\pm$ 0.007	0.019 $\pm$ 0.005	
HIGADO	0.430 $\pm$ 0.022	0.452 $\pm$ 0.033	0.434 $\pm$ 0.051	0.398 $\pm$ 0.022	0.281 $\pm$ 0.027	0.091 $\pm$ 0.014	
RIÑON	1.121 $\pm$ 0.047	0.897 $\pm$ 0.038	0.916 $\pm$ 0.085	0.965 $\pm$ 0.080	0.540 $\pm$ 0.025	0.150 $\pm$ 0.016	0.036 $\pm$ 0.008
PULMON	5.769 $\pm$ 0.797	7.665 $\pm$ 1.362	5.386 $\pm$ 1.190	1.572 $\pm$ 0.138	0.607 $\pm$ 0.068	0.057 $\pm$ 0.021	0.018 $\pm$ 0.003
SUERO	0.193 $\pm$ 0.007	0.173 $\pm$ 0.006	0.151 $\pm$ 0.008	0.132 $\pm$ 0.004	0.093 $\pm$ 0.006	0.049 $\pm$ 0.010	0.002 $\pm$ 0.001
PANCREAS	0.776 $\pm$ 0.072	0.581 $\pm$ 0.101	0.386 $\pm$ 0.019	0.332 $\pm$ 0.052	0.141 $\pm$ 0.015	0.141 $\pm$ 0.007	

GRAFICA XI

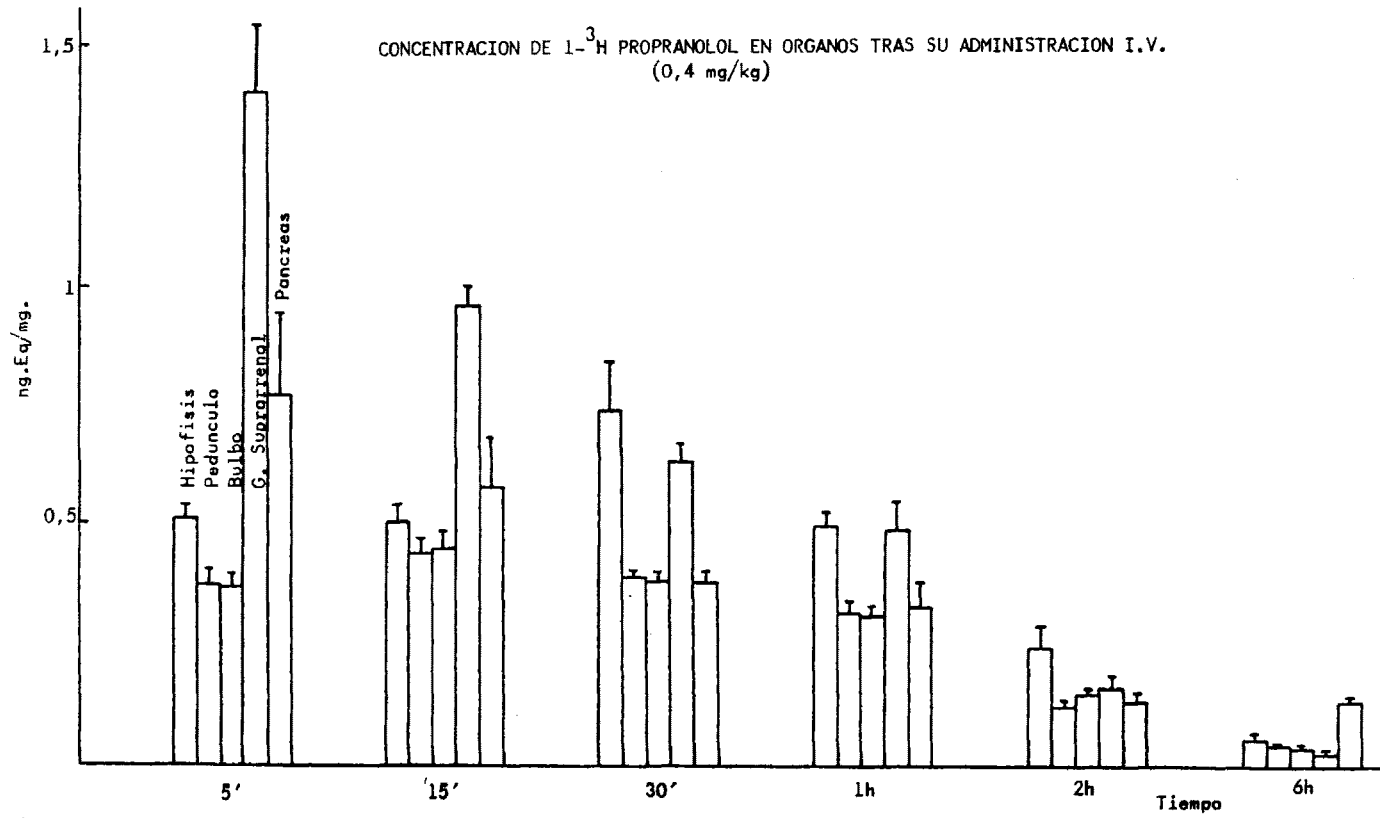
CONCENTRACION DE 1-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)



GRAFICA XII



GRAFICA XIII



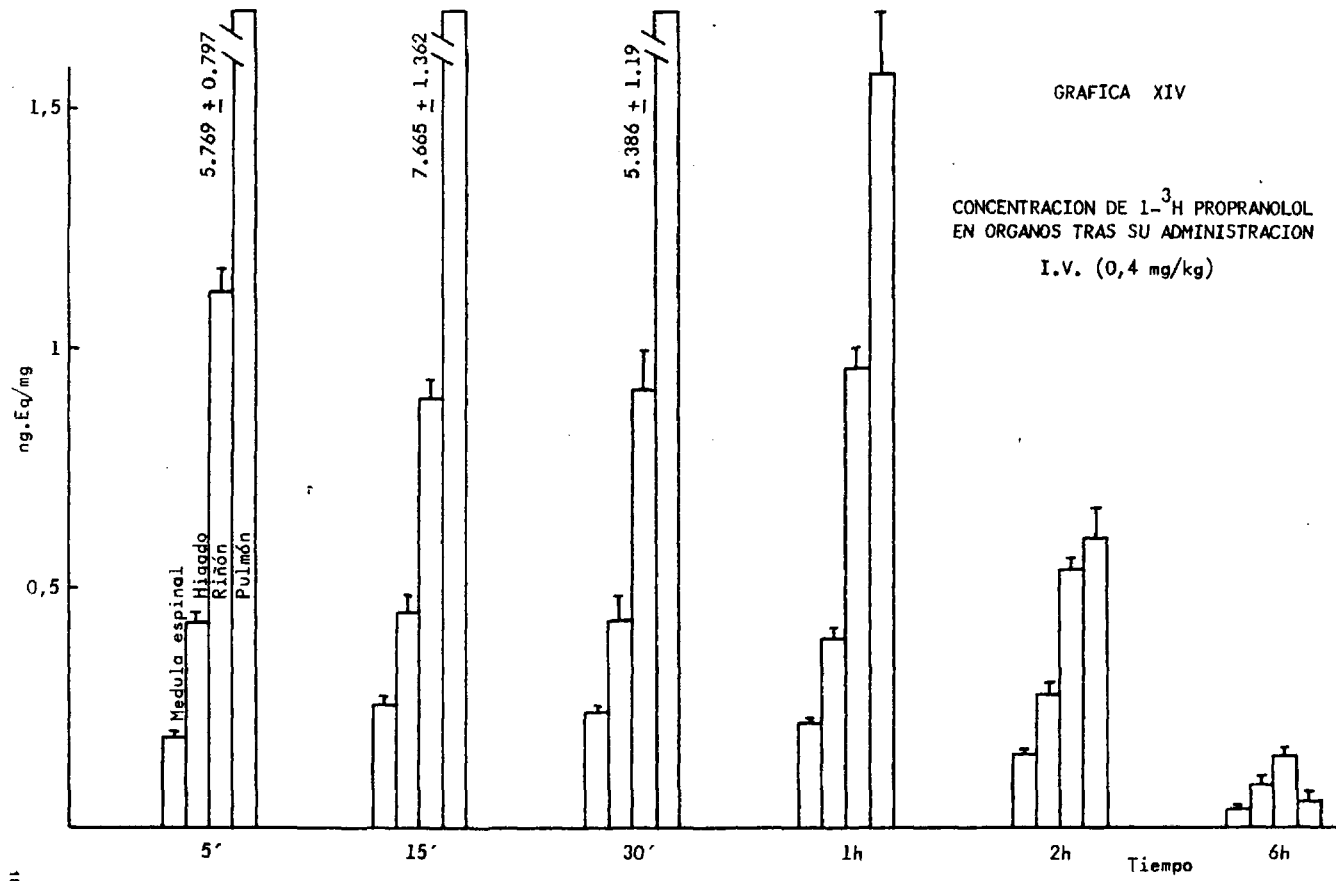


TABLA IX

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $1\text{-}^3\text{H}$  PROPRANOLOL EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO,  
 TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)

	5'	15'	30'	1h	2h	6h
HIPOFISIS	2.51 $\pm$ 0.29	2.94 $\pm$ 0.19	4.84 $\pm$ 0.5	3.79 $\pm$ 0.30	3.90 $\pm$ 0.81	0.91 $\pm$ 0.20
PEDUNCULO	2.01 $\pm$ 0.23	2.60 $\pm$ 0.22	2.65 $\pm$ 0.19	2.42 $\pm$ 0.18	1.92 $\pm$ 0.22	0.57 $\pm$ 0.07
PROTUBERANCIA	1.67 $\pm$ 0.20	2.42 $\pm$ 0.20	2.37 $\pm$ 0.21	2.21 $\pm$ 0.19	2.15 $\pm$ 0.19	0.65 $\pm$ 0.15
BULBO	1.97 $\pm$ 0.18	2.64 $\pm$ 0.22	2.6 $\pm$ 0.16	2.37 $\pm$ 0.15	2.29 $\pm$ 0.19	0.68 $\pm$ 0.15
HIPOTALAMO	2.09 $\pm$ 0.19	2.84 $\pm$ 0.26	2.69 $\pm$ 0.17	2.37 $\pm$ 0.15	2.32 $\pm$ 0.13	0.62 $\pm$ 0.17
CORTEZA	3.15 $\pm$ 0.33	4.17 $\pm$ 0.20	3.79 $\pm$ 0.43	3.73 $\pm$ 0.21	2.68 $\pm$ 0.28	0.82 $\pm$ 0.11
AMIGDALA	2.28 $\pm$ 0.19	2.96 $\pm$ 0.19	3.59 $\pm$ 0.42	3.05 $\pm$ 0.14	3.09 $\pm$ 0.22	1.07 $\pm$ 0.05
HIPOCAMPO	2.08 $\pm$ 0.18	2.82 $\pm$ 0.23	3.17 $\pm$ 0.19	3.29 $\pm$ 0.17	3.25 $\pm$ 0.32	0.86 $\pm$ 0.08
M. ESPINAL	0.99 $\pm$ 0.08	1.49 $\pm$ 0.15	1.85 $\pm$ 0.21	1.66 $\pm$ 0.04	2.30 $\pm$ 0.14	0.92 $\pm$ 0.07

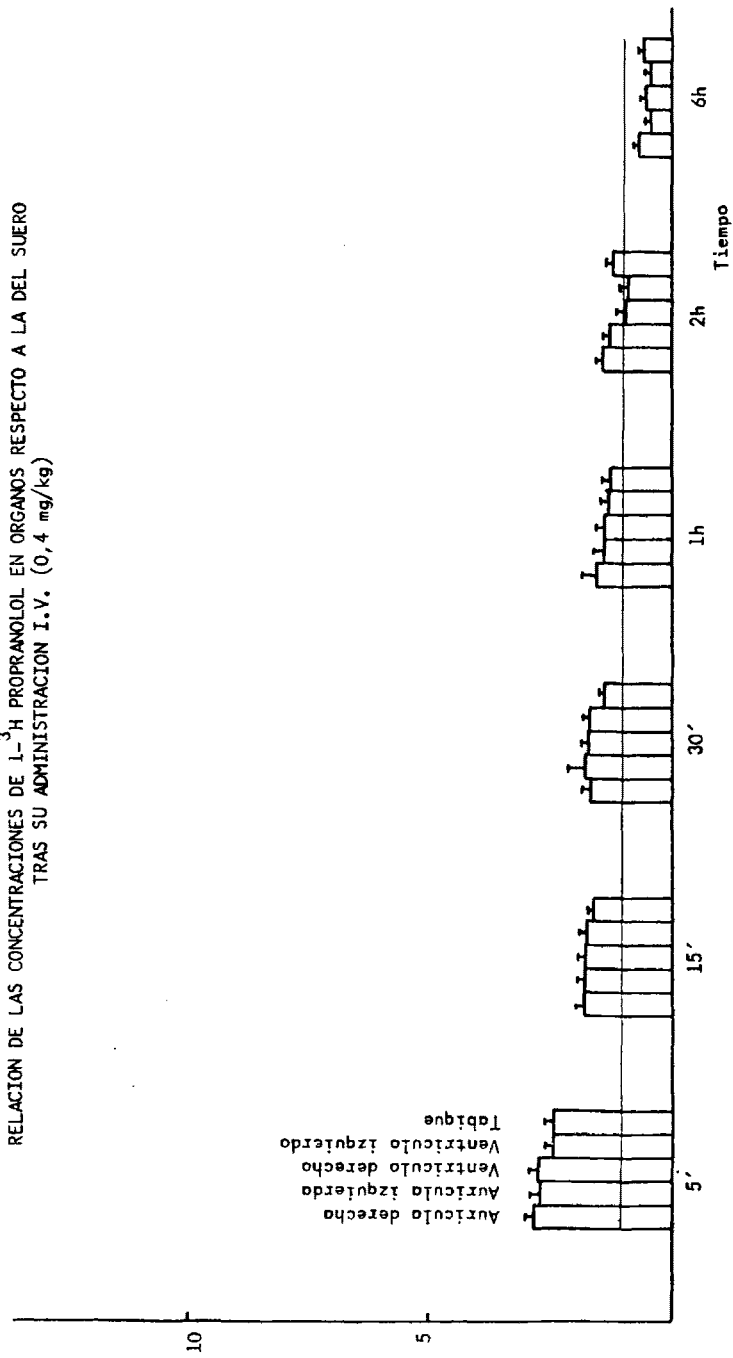
TABLA X

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $1-^3\text{H}$  PROPRANOLOL EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO,  
 TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg).

	5'	15'	30'	1h	2h	6h
G. SUPRARRENAL	7.35 $\pm$ 0.83	5.53 $\pm$ 0.21	4.27 $\pm$ 0.3	3.73 $\pm$ 0.51	2.50 $\pm$ 0.36	0.59 $\pm$ 0.10
AUR. DERECHA	2.85 $\pm$ 0.21	1.82 $\pm$ 0.12	1.71 $\pm$ 0.14	1.58 $\pm$ 0.29	1.44 $\pm$ 0.12	0.72 $\pm$ 0.10
AUR. IZQUIERDA	2.70 $\pm$ 0.18	1.79 $\pm$ 0.11	1.81 $\pm$ 0.33	1.41 $\pm$ 0.18	1.30 $\pm$ 0.11	0.46 $\pm$ 0.11
VENT. DERECHO	2.75 $\pm$ 0.15	1.79 $\pm$ 0.11	1.76 $\pm$ 0.10	1.41 $\pm$ 0.15	0.98 $\pm$ 0.18	0.58 $\pm$ 0.10
VENT. IZQUIERDO	2.48 $\pm$ 0.12	1.75 $\pm$ 0.12	1.69 $\pm$ 0.09	1.33 $\pm$ 0.13	0.92 $\pm$ 0.15	0.45 $\pm$ 0.11
TABIQUE	2.46 $\pm$ 0.15	1.63 $\pm$ 0.09	1.40 $\pm$ 0.07	1.29 $\pm$ 0.13	1.24 $\pm$ 0.09	0.62 $\pm$ 0.04
HIGADO	2.24 $\pm$ 0.14	2.61 $\pm$ 0.19	2.89 $\pm$ 0.17	3.00 $\pm$ 0.17	3.25 $\pm$ 0.8	2.18 $\pm$ 0.18
RIÑON	5.85 $\pm$ 0.36	5.17 $\pm$ 0.33	6.27 $\pm$ 0.88	7.30 $\pm$ 0.60	8.06 $\pm$ 0.38	3.88 $\pm$ 0.40
PULMON	30.27 $\pm$ 4.55	45.46 $\pm$ 8.95	36.3 $\pm$ 7.68	11.9 $\pm$ 1.28	8.87 $\pm$ 0.59	1.18 $\pm$ 0.18
PANCREAS	4.04 $\pm$ 0.38	3.34 $\pm$ 0.23	2.79 $\pm$ 0.23	2.68 $\pm$ 0.33	2.13 $\pm$ 0.27	0.82 $\pm$ 0.16

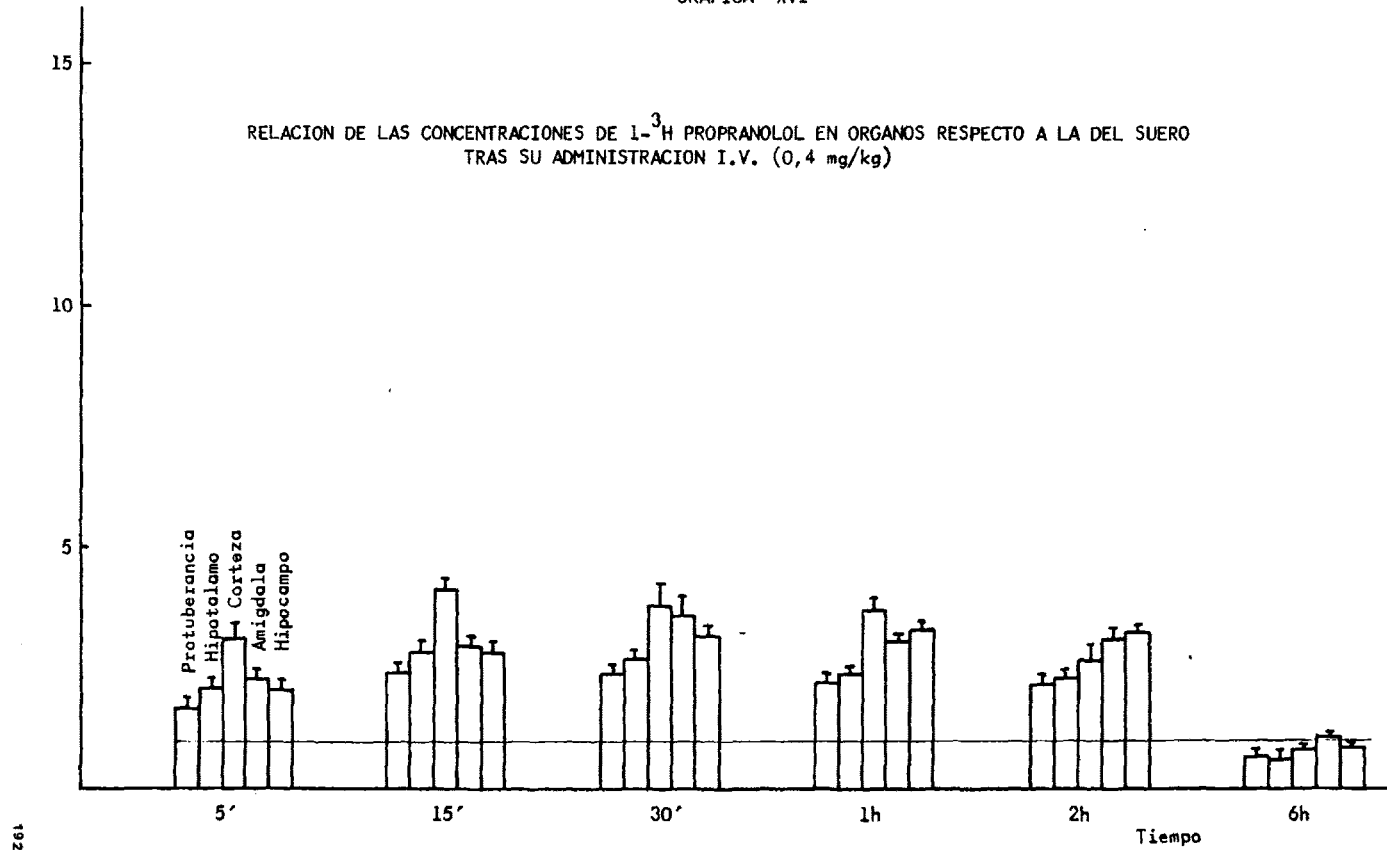
GRAFICA XV

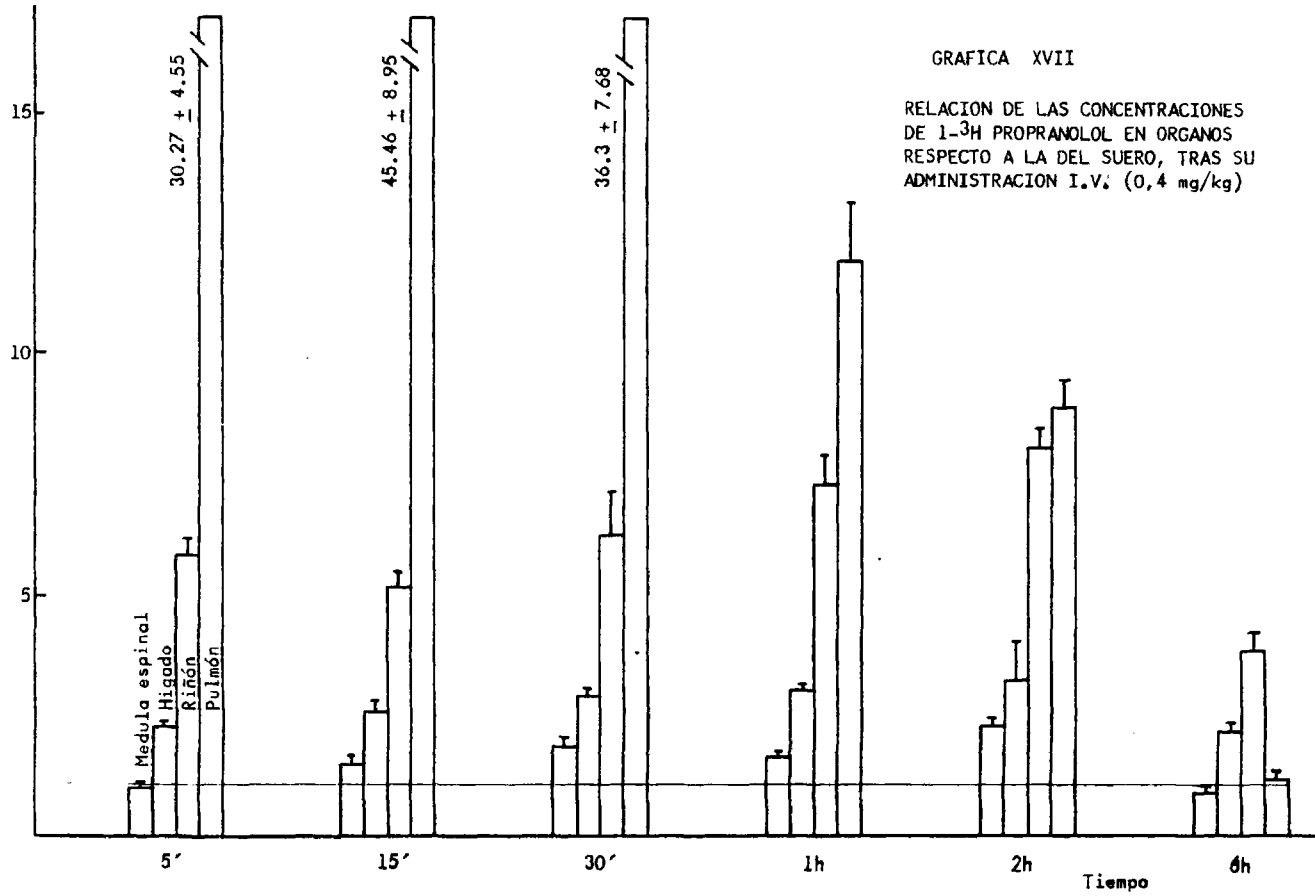
RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE 1-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO  
TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)



GRAFICA XVI

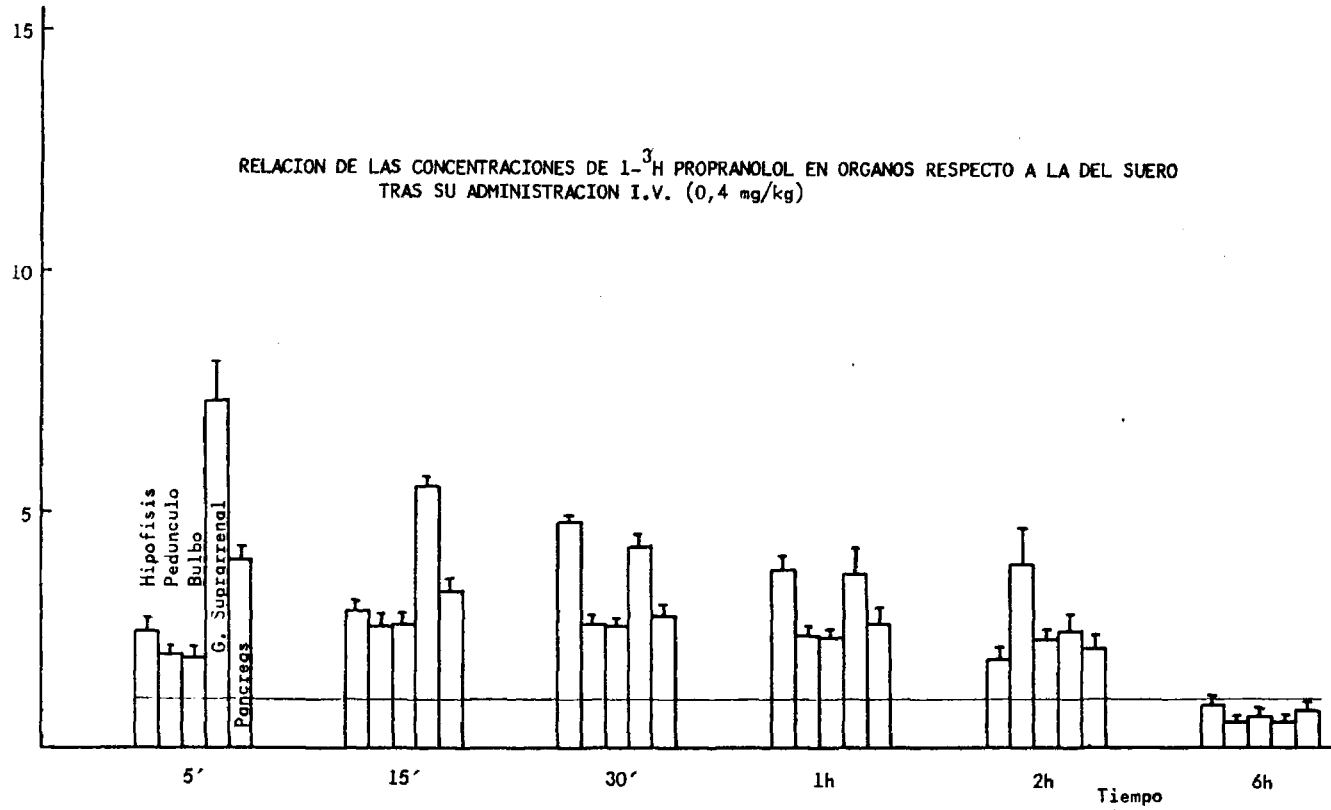
RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE L-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO  
TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)





GRAFICA XVIII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE 1-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO  
 TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)



### III.6.2. DISTRIBUCION DE <sup>3</sup>H-1-PROPRANOLOL POR VIA ORAL.

Los niveles plasmáticos de l-propranolol tras su administración oral frente a tiempo, vienen reflejados en la grafica X; en la que se observa un paso muy rápido desde el tubo digestivo.

Los valores en órganos se recogen en las tablas XII y gráfico XIX. Las concentraciones obtenidas en sistema nervioso central fueron despreciables. Todos los órganos tienen el máximo de captación a los 5 minutos, siendo el hígado el que mayor cantidad muestra de entre todos los órganos estudiados, seguido por riñón. La glándula suprarrenal y miocardio presentan unos valores 30 y 10 veces menores que los correspondientes a la vía intravenosa.

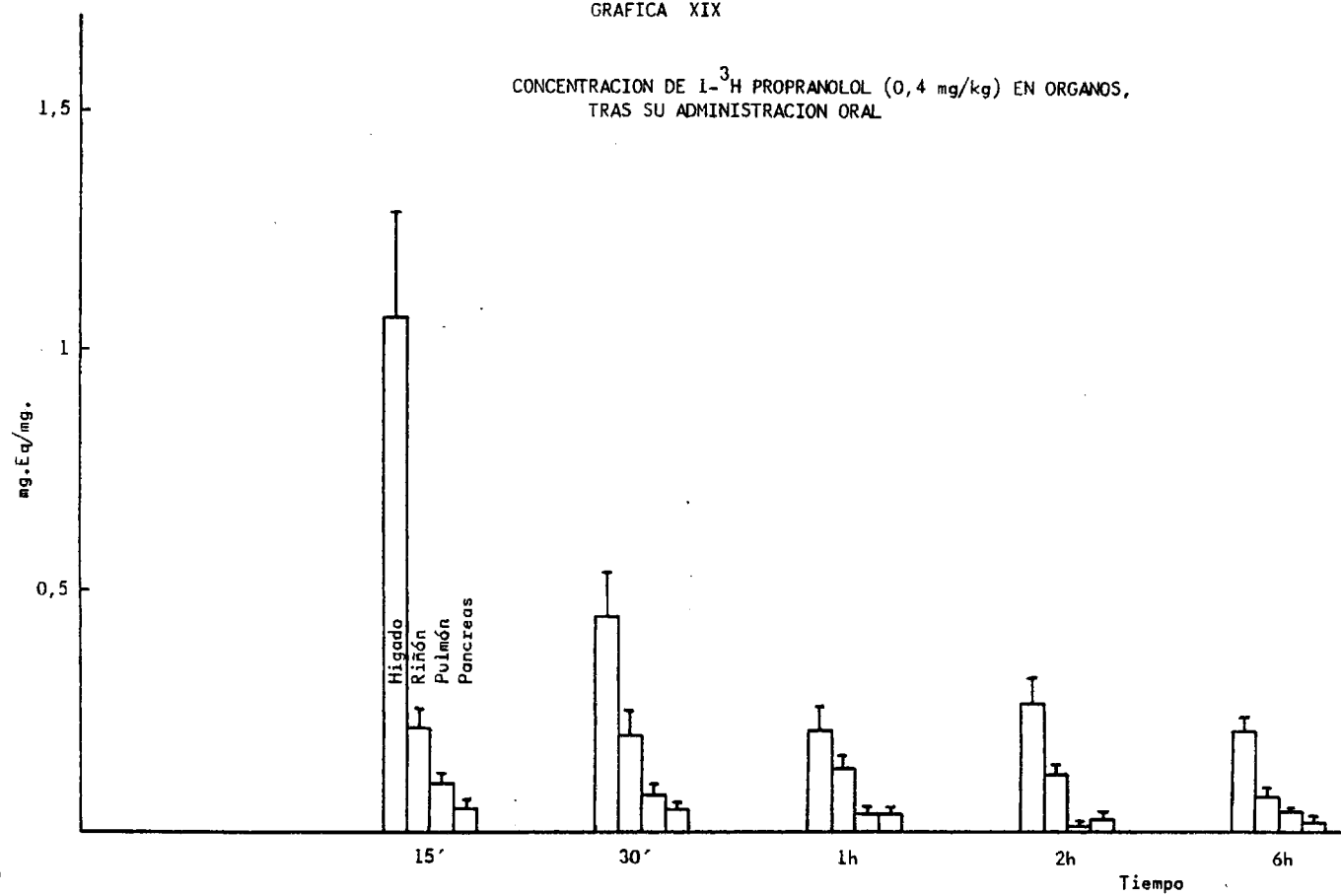
TABLA XII

CONCENTRACION EN ORGANOS DE 1-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (0,4 mg/kg)  
EXPRESADA EN ng.Eq./mg. Y CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

	15'	30'	1h	2h	6h
G. SUPRARRENAL	0.0463 ± 0.0105	0.020 ± 0.0026	0.023 ± 0.0098	0.012 ± 0.008	0.008 ± 0.005
AUR. DERECHA	0.0504 ± 0.0077	0.047 ± 0.007	0.032 ± 0.0084	0.016 ± 0.0068	
AUR. IZQUIERDA	0.0512 ± 0.0082	0.025 ± 0.004	0.020 ± 0.0064	0.014 ± 0.0076	
VENT. DERECHO	0.0320 ± 0.007	0.014 ± 0.003	0.014 ± 0.0076	0.008 ± 0.0048	
VENT. IZQUIERDO	0.0435 ± 0.0055	0.008 ± 0.004	0.011 ± 0.0055	0.006 ± 0.0036	
TABIQUE	0.0269 ± 0.0075	0.007 ± 0.001	0.009 ± 0.0031	0.004 ± 0.0028	
HIGADO	1.0716 ± 0.2187	0.447 ± 0.098	0.2042 ± 0.0555	0.271 ± 0.0042	0.2056 ± 0.0255
RIÑON	0.2138 ± 0.0367	0.203 ± 0.05	0.131 ± 0.0291	0.122 ± 0.0125	0.0752 ± 0.0199
PULMON	0.0932 ± 0.019	0.072 ± 0.026	0.036 ± 0.0097	0.010 ± 0.0053	
SUERO	0.123 ± 0.0214	0.096 ± 0.013	0.0932 ± 0.0103	0.087 ± 0.0076	0.0721 ± 0.0033
PANCREAS	0.0466 ± 0.003	0.043 ± 0.012	0.034 ± 0.0082	0.0248 ± 0.0086	0.0181 ± 0.0067

GRAFICA XIX

CONCENTRACION DE L-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL (0,4 mg/kg) EN ORGANOS,  
TRAS SU ADMINISTRACION ORAL



### III.6.3. DISTRIBUCION DE <sup>3</sup>H-1-PROPRANOLOL POR VIA INTRAPERITONEAL.

La representación gráfica de las concentraciones frente a tiempo del <sup>3</sup>H-1-propranolol por vía intraperitoneal a una dosis 5 veces superior que por vía intravenosa (gráfica XX) muestra un paso a sangre muy rápido y una conformación que se ajusta a un modelo bicompartimental, con una vida de eliminación lenta mayor que por vía intravenosa.

Al igual que por vía intravenosa, los parámetros que definen la velocidad de paso de uno a otro compartimiento, indican una tendencia del propranolol a estar en compartimiento central y una vida de eliminación similar para ambas vías de administración.

La concentración en órganos (tablas XIII, XIV, y gráficos XXI, XXII, XXIII y XXIV) muestran unos niveles enormemente elevados de concentración hepática y pulmonar.

Los niveles en miocardio están aumentados tres veces; en glándula suprarrenal cinco; en sistema nervioso central dos veces y en riñón cuatro veces.

La hipófisis, al igual que por vía intravenosa, mues-

tra un máximo a los 30 minutos de la inyección.

La relación de concentraciones frente a suero (tablas XV y XVI, gráficos XXV, XXVI, XXVII y XXVIII) es menor para vía intraperitoneal que para la intravenosa en el sistema nervioso central, por lo que pasa proporcionalmente menos en relación a los niveles hemáticos para esta vía.

La glándula suprarrenal mantiene la misma relación, siendo el miocardio el que la tiene ligeramente inferior, por vía intraperitoneal, y el páncreas cuatro veces.

GRAFICA XX

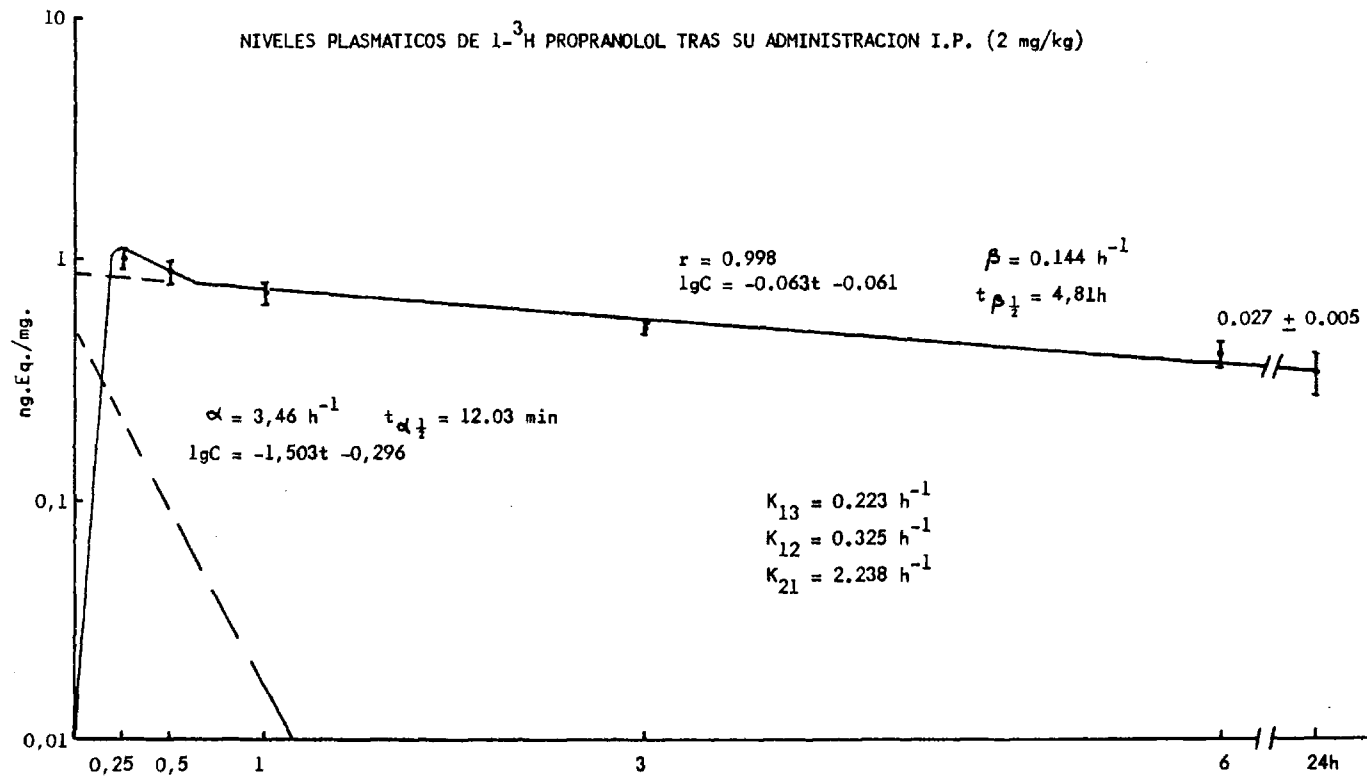


TABLA XIII

CONCENTRACION EN ORGANOS DE 1-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL I.P. (2 mg/kg), EXPRESADA EN ng.Eq./mg.  
Y CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE, TRAS SU ADMINISTRACION I.P.

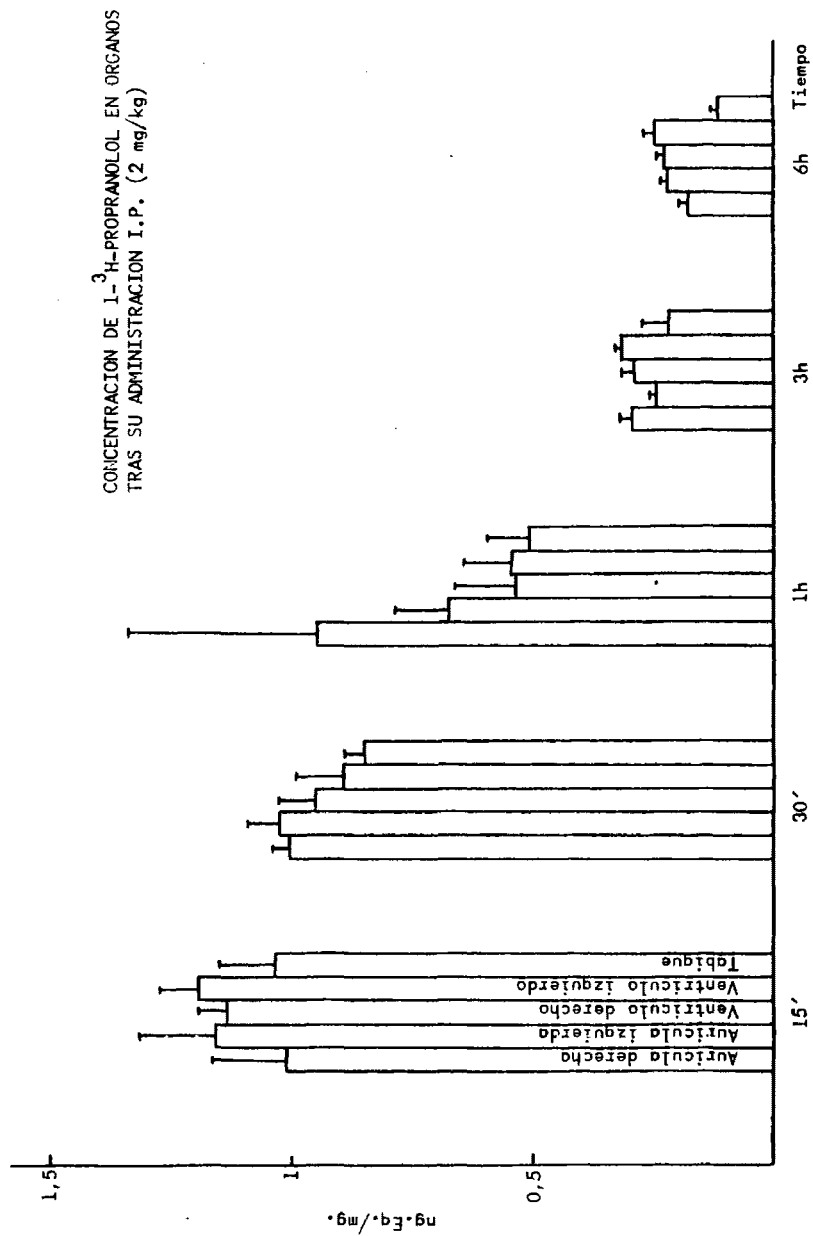
	15'	30'	1h	3h	6h	24h
SANGRE	0.678 ± 0.061	0.549 ± 0.059	0.416 ± 0.045	0.414 ± 0.048	0.280 ± 0.036	0.011 ± 0.004
HIPOFISIS	1.457 ± 0.215	2.519 ± 0.572	1.874 ± 0.433	0.461 ± 0.093	0.285 ± 0.069	0.015 ± 0.005
PEDUNCULO	1.119 ± 0.253	1.187 ± 0.093	0.939 ± 0.325	0.343 ± 0.053	0.110 ± 0.03	
PROTUBERAN- CIA	0.976 ± 0.137	1.186 ± 0.061	0.684 ± 0.151	0.286 ± 0.093	0.116 ± 0.016	
BULBO	0.942 ± 0.107	1.197 ± 0.072	0.799 ± 0.144	0.410 ± 0.036	0.258 ± 0.027	
HIPOTALAMO	0.991 ± 0.084	1.203 ± 0.079	0.649 ± 0.105	0.428 ± 0.034	0.217 ± 0.064	0.003 ± 0.002
CORTEZA	1.524 ± 0.252	1.856 ± 0.091	1.450 ± 0.463	0.516 ± 0.068	0.217 ± 0.063	
AMIGDALA	1.067 ± 0.134	1.409 ± 0.094	1.05 ± 0.186	0.512 ± 0.067	0.310 ± 0.053	
HIPOCAMPO	1.100 ± 0.138	1.321 ± 0.098	1.046 ± 0.208	0.564 ± 0.054	0.290 ± 0.030	
M. ESPINAL	0.601 ± 0.052	0.932 ± 0.146	0.685 ± 0.15	0.582 ± 0.061	0.287 ± 0.051	

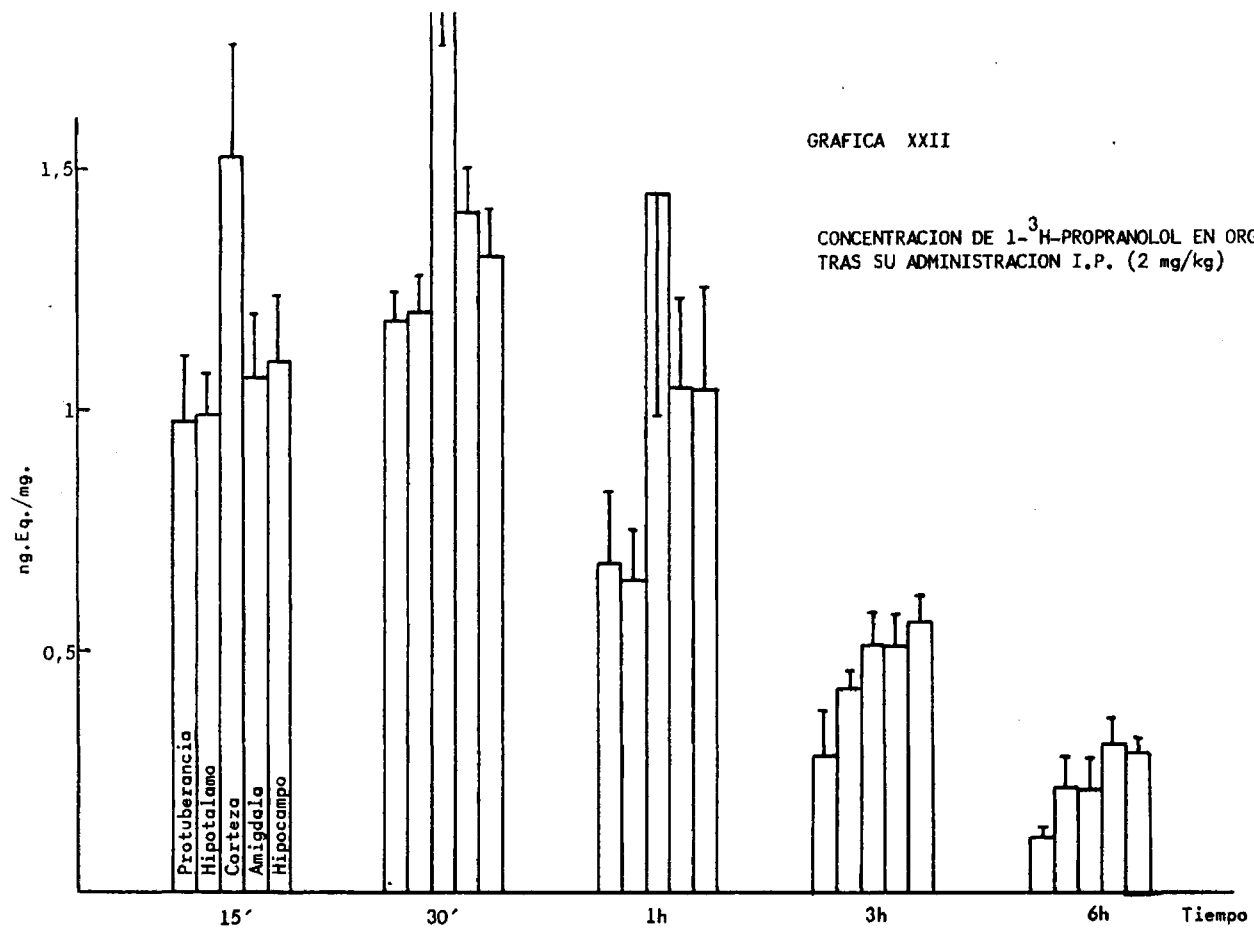
TABLA XIV

CONCENTRACION EN ORGANOS DE L-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL TRAS SU ADMINISTRACION I.P.  
(2 mg/kg) EXPRESADA EN ng.Eq./mg. Y CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

	15'	30'	1h	3h	6h	24h
G. SUPRARRENAL	4.85 ± 0.854	3.365 ± 0.292	1.052 ± 0.204	0.430 ± 0.031	0.206 ± 0.027	
AUR. DERECHA	1.017 ± 0.147	1.004 ± 0.036	0.947 ± 0.392	0.295 ± 0.023	0.180 ± 0.016	
AUR. IZQUIERDA	1.158 ± 0.160	1.028 ± 0.061	0.674 ± 0.111	0.243 ± 0.014	0.220 ± 0.015	
VENT. DERECHO	1.138 ± 0.055	0.954 ± 0.081	0.536 ± 0.126	0.292 ± 0.021	0.226 ± 0.015	
VENT. IZQUIERDO	1.195 ± 0.077	0.894 ± 0.095	0.546 ± 0.098	0.313 ± 0.01	0.250 ± 0.019	
TABIQUE	1.036 ± 0.116	0.851 ± 0.038	0.509 ± 0.085	0.218 ± 0.051	0.117 ± 0.014	
HIGADO	14.345 ± 1.476	8.184 ± 0.665	3.923 ± 0.814	1.800 ± 0.095	1.167 ± 0.084	0.397 ± 0.114
RIÑON	3.858 ± 0.488	3.686 ± 0.45	2.265 ± 0.345	1.037 ± 0.163	0.531 ± 0.084	0.226 ± 0.019
PULMON	13.385 ± 1.455	7.457 ± 0.682	8.106 ± 1.578	0.951 ± 0.226	0.388 ± 0.043	
SUERO	1.051 ± 0.1	0.898 ± 0.096	0.730 ± 0.08	0.525 ± 0.021	0.414 ± 0.053	0.027 ± 0.005
PANCREAS		2.509 ± 0.382		0.470 ± 0.027	0.365 ± 0.061	

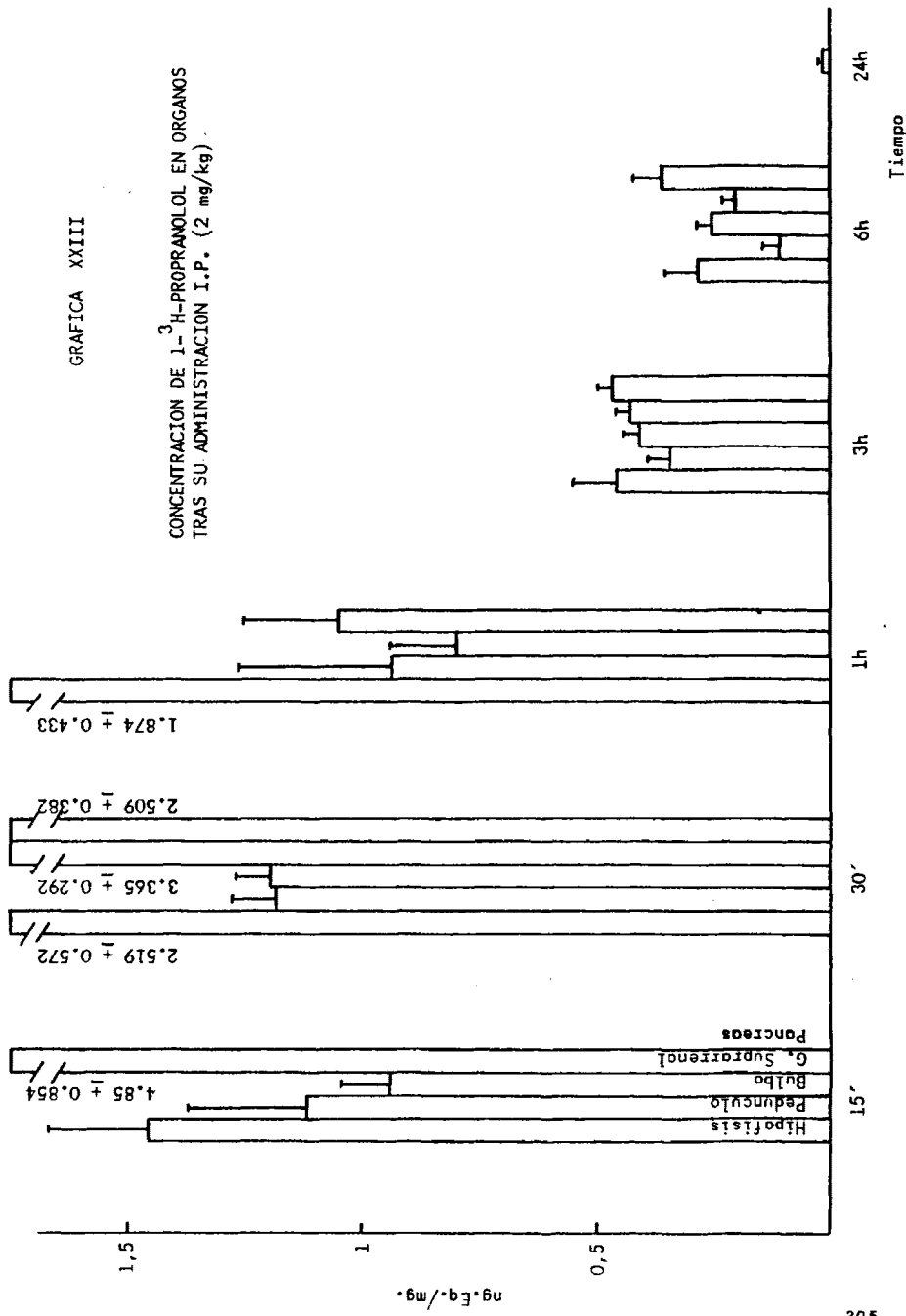
GRAFICA XXI





GRAFICA XXIII

CONCENTRACION DE 1-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL EN ORGANOS  
 TRAS SU ADMINISTRACION I.P. (2 mg/kg)



GRAFICA XXIV

CONCENTRACION DE 1-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL  
EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION  
I.P. (2 mg/kg)

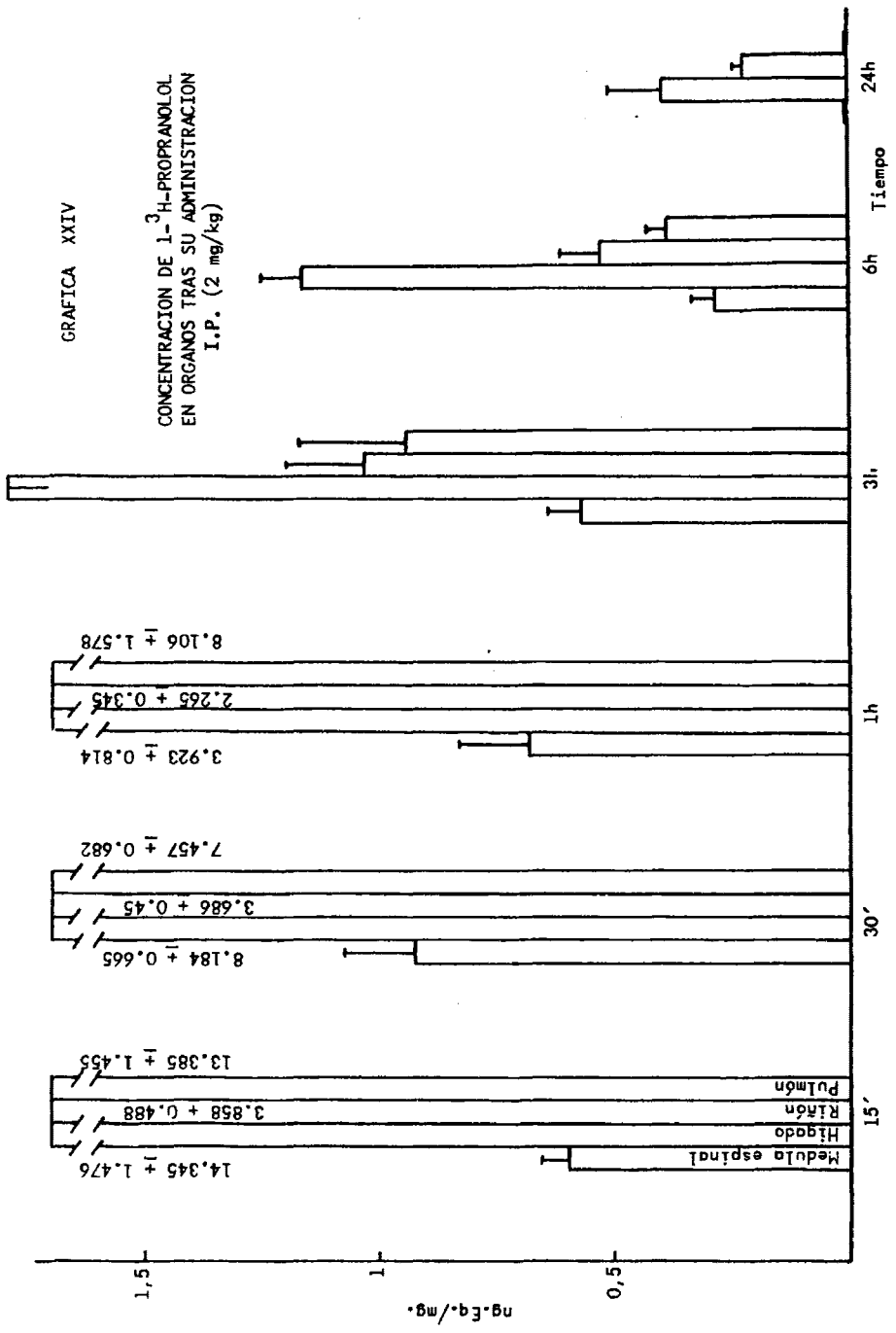


TABLA XV

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE 1-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO,  
 TRAS SU ADMINISTRACION I.P. (2. mg/kg)

	15'	30'	1h	3h	6h
HIPOFISIS	1.41 ± 0.19	3.12 ± 0.86	3.29 ± 1.28	1.55 ± 0.49	0.74 ± 0.18
PEDUNCULO	1.08 ± 0.21	1.67 ± 0.3	1.13 ± 0.28	1.34 ± 0.44	0.26 ± 0.06
PROTUBERANCIA	1.00 ± 0.20	1.75 ± 0.29	0.87 ± 0.17	1.30 ± 0.46	0.68 ± 0.10
BULBO	0.93 ± 0.15	1.42 ± 0.23	0.97 ± 0.13	1.30 ± 0.33	0.64 ± 0.03
HIPOTALAMO	1.07 ± 0.15	1.43 ± 0.26	0.85 ± 0.13	1.33 ± 0.32	0.49 ± 0.12
CORTEZA	1.44 ± 0.28	2.20 ± 0.35	1.58 ± 0.46	1.83 ± 0.54	0.43 ± 0.12
AMIGDALA	1.05 ± 0.20	1.68 ± 0.30	1.31 ± 0.16	1.67 ± 0.40	0.85 ± 0.22
HIPOCAMPO	1.10 ± 0.19	1.59 ± 0.31	1.29 ± 0.18	1.64 ± 0.38	0.73 ± 0.09
M. ESPINAL	0.59 ± 0.06	1.07 ± 0.17	0.83 ± 0.14	1.39 ± 0.26	0.52 ± 0.11

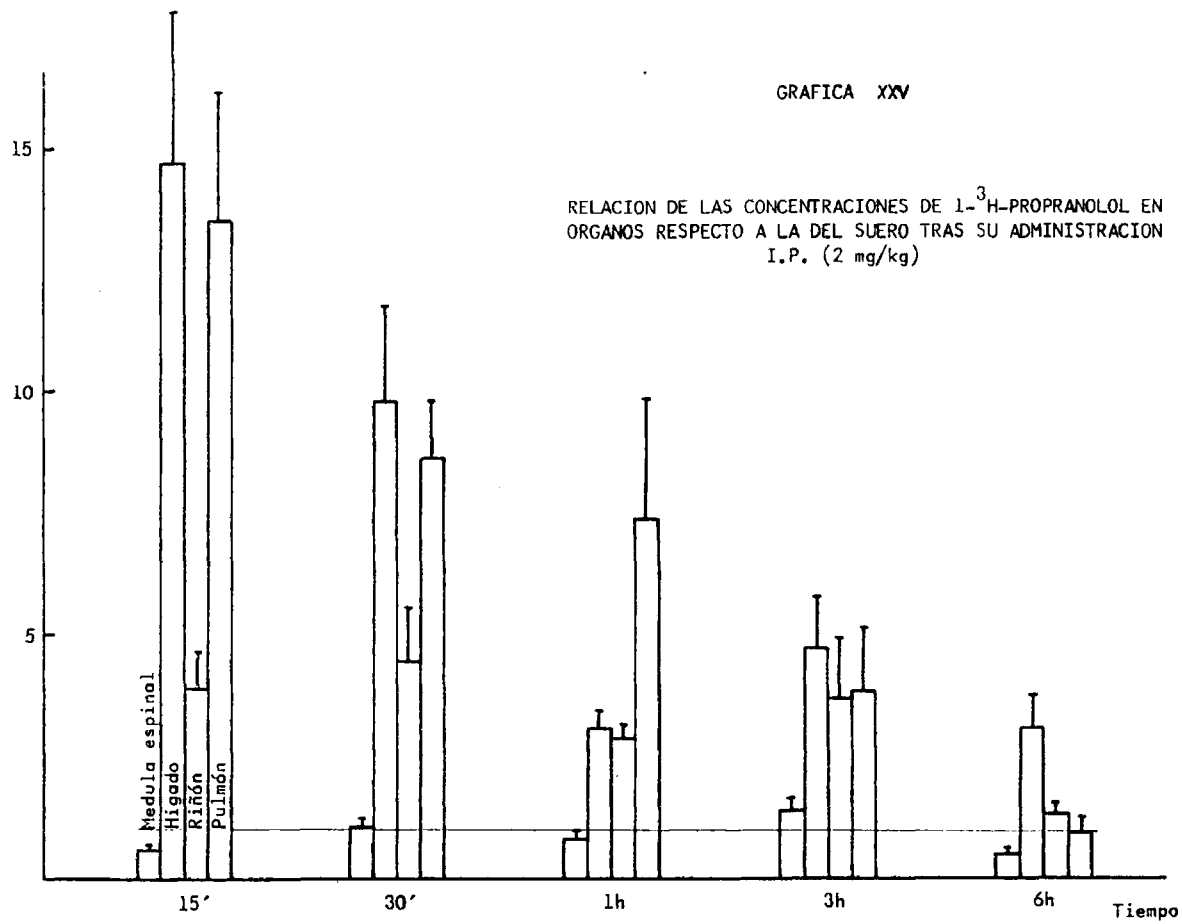
TABLA XVI

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE 1-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO  
 TRAS SU ADMINISTRACION I.P. (2 mg/kg)

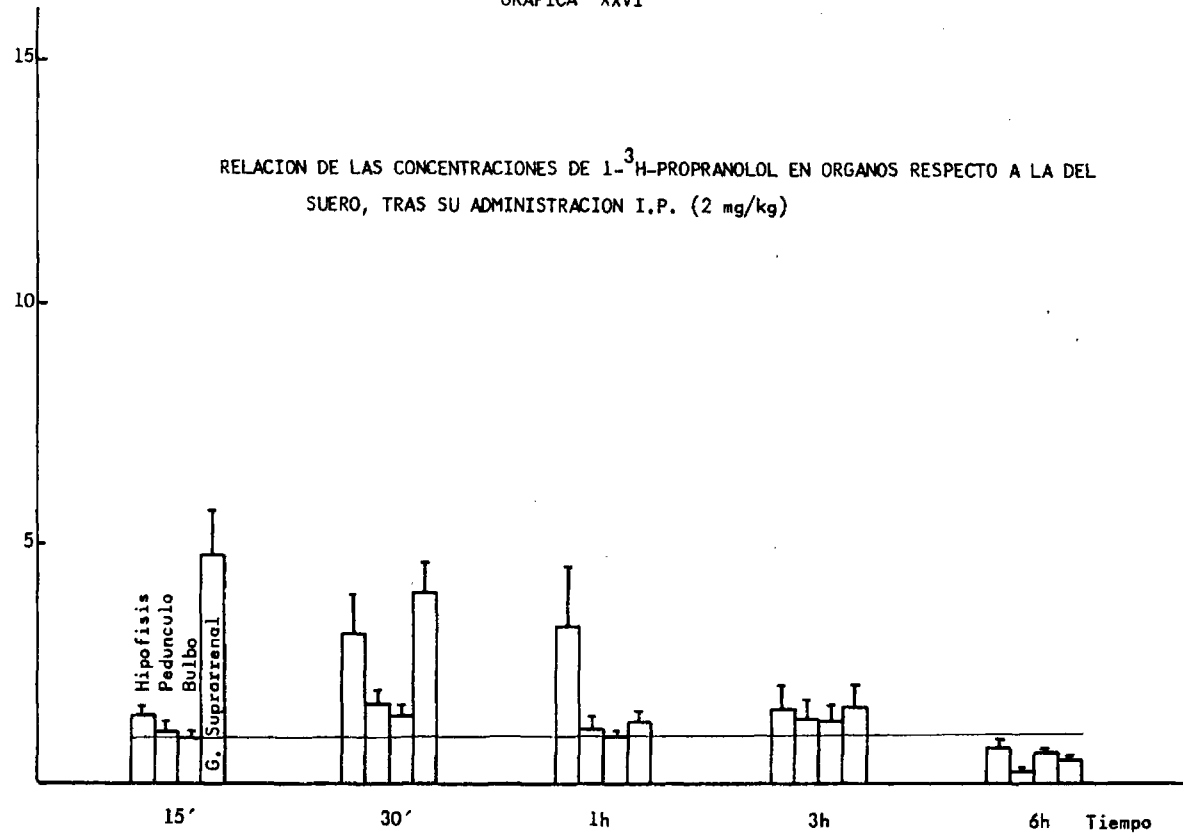
	15'	30'	1h	3h	6h
G. SUPRARRENAL	4.82 ± 0.9	4 ± 0.65	1.28 ± 0.26	1.60 ± 0.50	0.50 ± 0.03
AUR. DERECHA	1.20 ± 0.25	1.19 ± 0.19	1.04 ± 0.38	0.96 ± 0.25	0.72 ± 0.19
AUR. IZQUIERDA	1.02 ± 0.35	1.23 ± 0.21	0.79 ± 0.16	1.22 ± 0.44	0.55 ± 0.04
VENT. DERECHO	1.15 ± 0.19	1.14 ± 0.20	0.68 ± 0.1	0.9 ± 0.24	0.60 ± 0.13
VENT. IZQUIERDO	1.22 ± 0.2	1.08 ± 0.22	0.64 ± 0.11	0.91 ± 0.2	0.65 ± 0.1
TABIQUE	1.05 ± 0.21	1.01 ± 0.15	0.67 ± 0.08	0.82 ± 0.2	0.68 ± 0.09
HIGADO	14.73 ± 3.05	9.83 ± 1.97	3.10 ± 0.36	4.75 ± 1.04	3.11 ± 0.64
RIÑON	3.90 ± 0.78	4.48 ± 1.1	2.88 ± 0.29	3.71 ± 1.24	1.33 ± 0.22
PULMON	13.56 ± 2.59	8.68 ± 1.14	7.43 ± 2.48	3.85 ± 1.30	0.95 ± 0.32

GRAFICA XXV

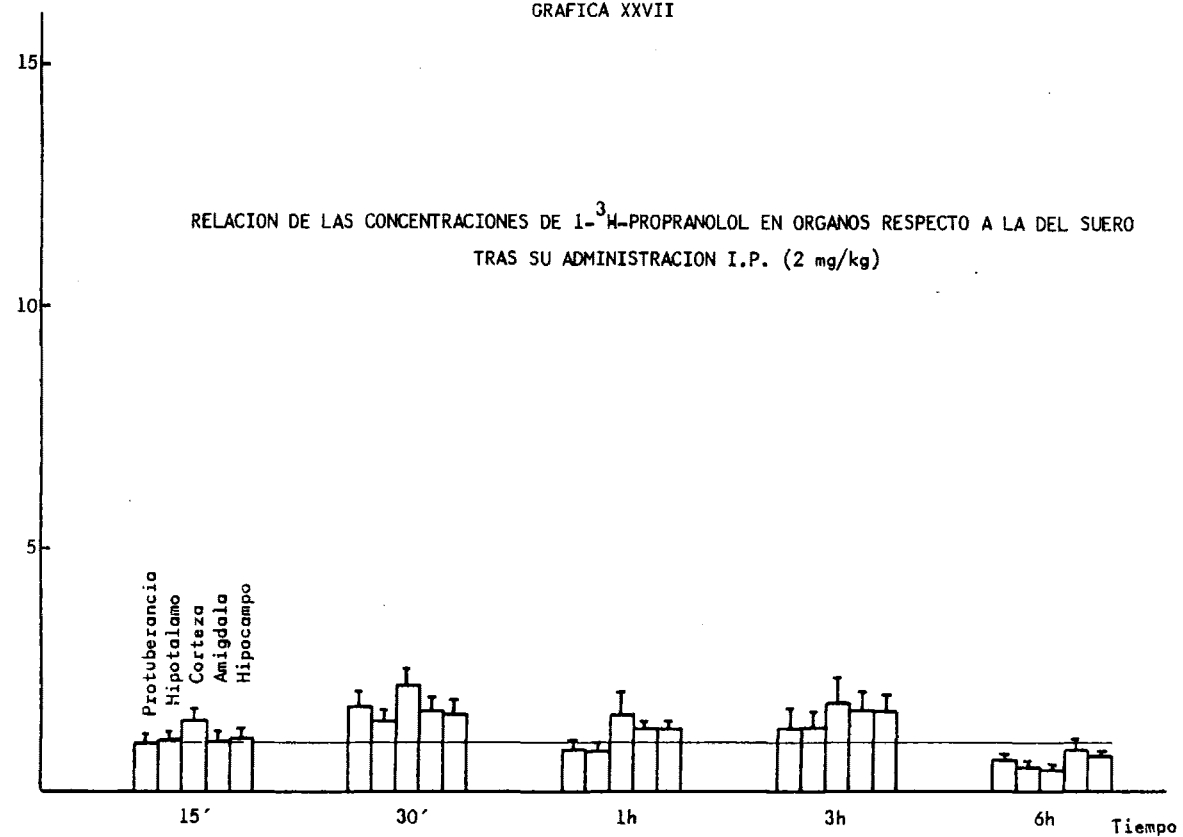
RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE L-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL EN  
ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO TRAS SU ADMINISTRACION  
I.P. (2 mg/kg)



GRAFICA XXVI

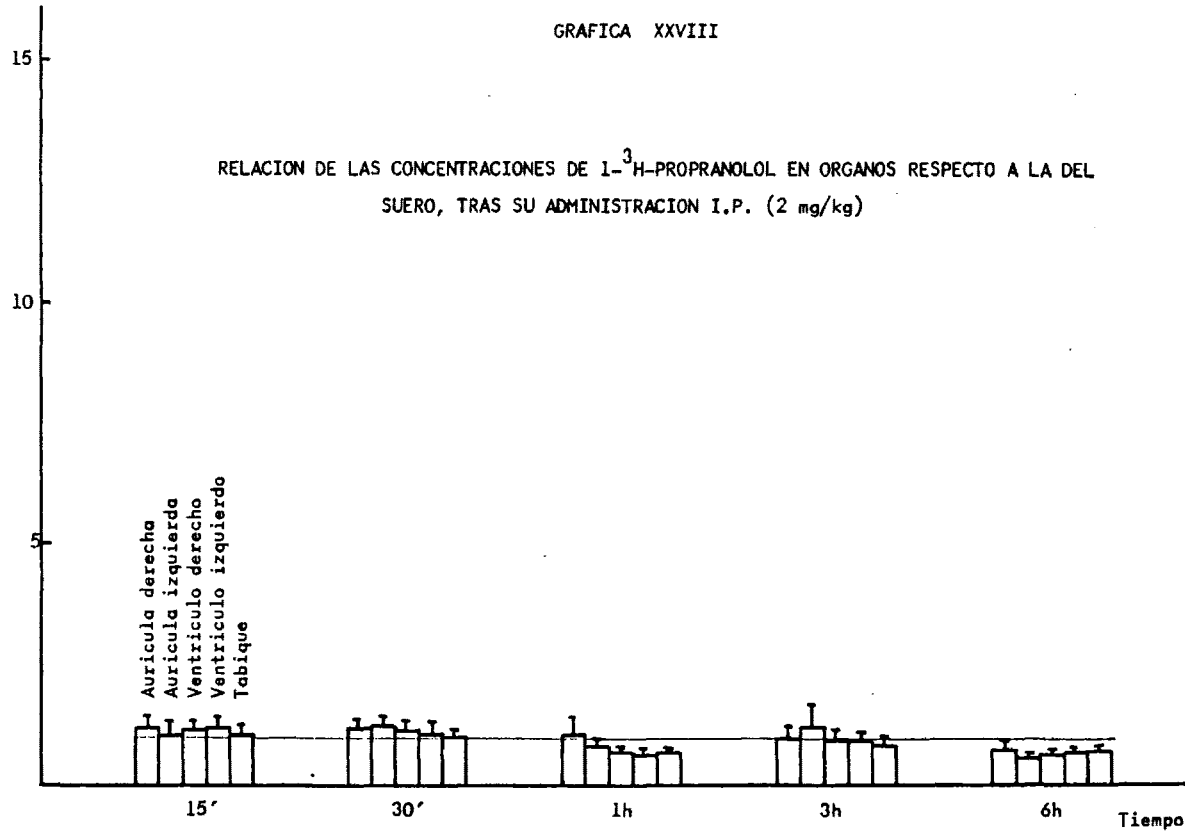


GRAFICA XXVII



GRAFICA XXVIII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE 1-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL  
SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.P. (2 mg/kg)



#### III.6.4. DISTRIBUCION DE $^3\text{H}$ -1-PROPRANOLOL INTRAVENOSO EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL.

Los niveles hemáticos de l-propranolol en presencia de d-propranolol se expresan en la gráfica XXIX. En ésta se observa cómo la presencia de d-propranolol transforma la distribución del l-propranolol en monocompartmental con una vida media de eliminación de 4,47 h., mayor que la calculada a partir de beta (4 h) o de la eliminación propiamente dicha,  $K_{13}$ , (2,85h).

Los valores de las concentraciones en órganos se expresan en las tablas XVIII y XIX y en las gráficas XXXI, XXXII, y XXXIII, XXXIV en las que se observa cómo los valores en suero son menores en los primeros tiempos, aumentando progresivamente en los finales.

En sistema nervioso central se observa un aumento casi doble de las concentraciones en valores absolutos, siendo la corteza el órgano de mayor captación, sin significación estadística, y, al contrario que en l-propranolol solo, las concentraciones alcanzadas en hipófisis son menores que el resto de sistema nervioso central. Análogamente con la administración del fármaco por vía intravenosa o intraperitoneal, presenta un máxi-

mo a los 30 minutos. Al igual que l-propranolol solo, la médula espinal capta menos que el sistema nervioso central.

La glándula suprarrenal por vía intravenosa, capta doble que l-propranolol solo por ésta vía, al igual que corazón, existiendo un ligero predominio de captación, no significativo, de corazón derecho.

Páncreas e hígado tienen una captación similar a la del l-propranolol solo.

En pulmón los valores iniciales son menos pronunciados, pero los tardíos más elevados que en l-propranolol solo. En riñón se encuentran unos valores más altos.

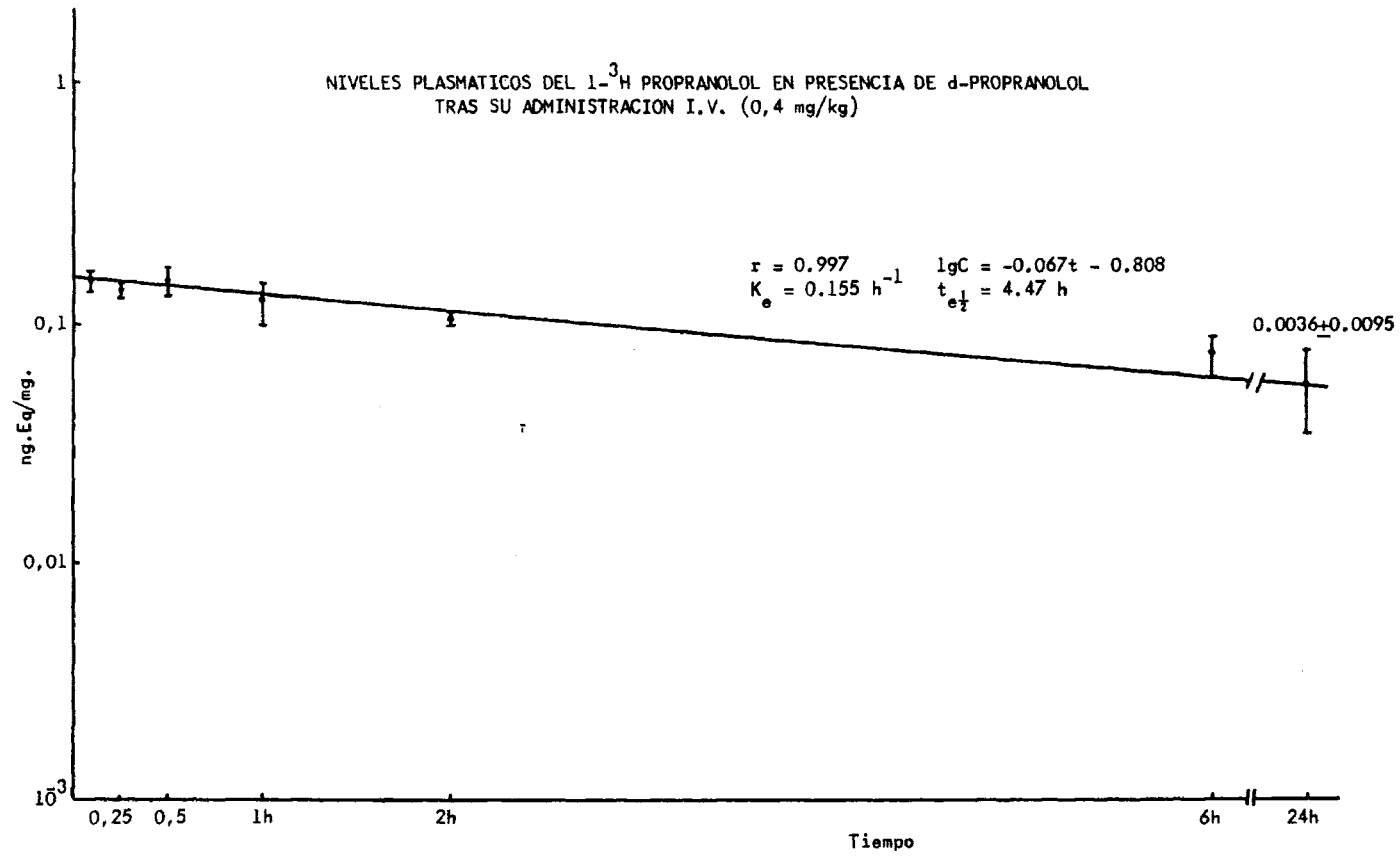
La relación de las concentraciones frente a suero (tablas XX y XXI y gráficos XXXV, XXXVI, XXXVII y XXXVIII) es el doble para el l-propranolol en presencia de d-propranolol a todos los niveles de sistema nervioso central, salvo para la hipófisis que lo tiene similar; la glándula suprarrenal tiene análogo comportamiento a sistema nervioso central.

Miocardio, salvo para el primer tiempo estudiado, muestra una relación ligeramente superior.

La relación de concentración para el hígado muestra un 50% de aumento respecto al l-propranolol administrado solo.

El riñón también se ve netamente aumentado, no existiendo diferencia significativa entre la relación respecto a suero del pulmón, existiendo, al igual que para el l-propranolol solo, un aumento de dicha relación a los 15 min. de la administración. El páncreas muestra un aumento muy discreto.

GRAFICA XXIX



GRAFICA XXX

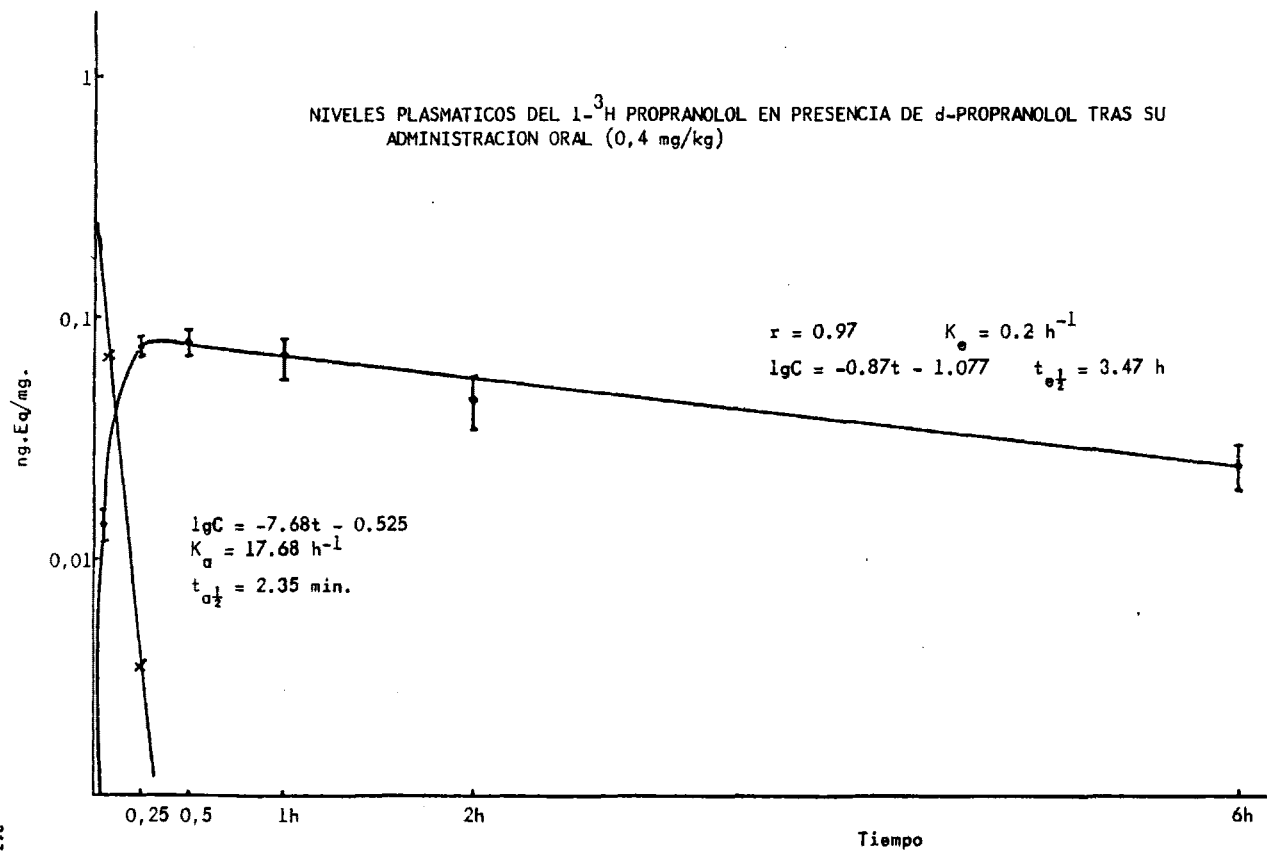


TABLA XVIII

CONCENTRACION EN ORGANOS DE 1-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL (0.4 mg/kg) EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL TRAS SU ADMINISTRACION I.V. EXPRESADA EN ng.Eq./mg. CORREGIDAS PARA SANGRE REMANENTE

	5'	15'	30'	1h	2h	6h	24h
SANGRE	0.108 ± 0.008	0.084 ± 0.012	0.094 ± 0.012	0.071 ± 0.008	0.054 ± 0.011	0.046 ± 0.015	0.002±0.0017
HIPOFISIS	0.391 ± 0.039	0.283 ± 0.041	0.437 ± 0.038	0.336 ± 0.066	0.340 ± 0.096	0.065 ± 0.016	
CEREBELO	0.830 ± 0.071	0.908 ± 0.064	0.754 ± 0.056	0.470 ± 0.059	0.333 ± 0.029	0.039 ± 0.003	
BAZO	0.780 ± 0.067	0.846 ± 0.044	0.723 ± 0.050	0.461 ± 0.049	0.312 ± 0.067	0.034 ± 0.009	
BULBO	0.799 ± 0.029	0.863 ± 0.200	0.753 ± 0.052	0.478 ± 0.071	0.325 ± 0.019	0.035 ± 0.012	
HIPOTALAMO	0.876 ± 0.037	0.913 ± 0.131	0.712 ± 0.067	0.503 ± 0.054	0.386 ± 0.036	0.039 ± 0.015	
CORTEZA	0.945 ± 0.078	0.998 ± 0.092	0.798 ± 0.066	0.630 ± 0.058	0.431 ± 0.033	0.041 ± 0.011	
AMIGDALA	0.922 ± 0.075	0.980 ± 0.073	0.794 ± 0.064	0.519 ± 0.071	0.402 ± 0.032	0.033 ± 0.009	
HIPOCAMPO	0.860 ± 0.086	0.978 ± 0.109	0.752 ± 0.057	0.421 ± 0.052	0.364 ± 0.049	0.025 ± 0.010	
MED. ESPINAL	0.667 ± 0.069	0.603 ± 0.074	0.472 ± 0.058	0.328 ± 0.029	0.261 ± 0.042	0.028 ± 0.009	

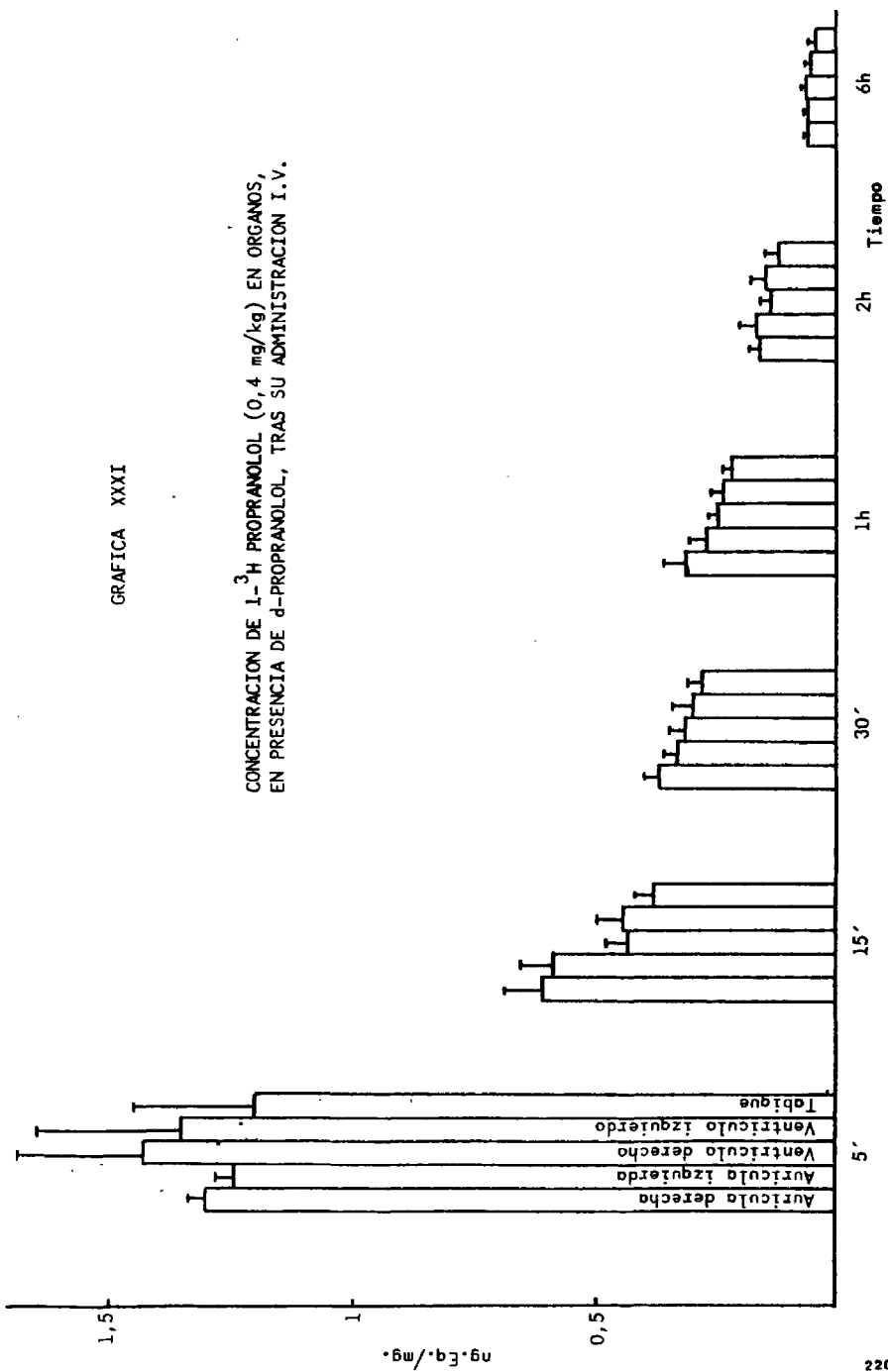
TABLA XIX

CONCENTRACION EN ORGANOS DE L-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL (0.4 mg/kg) EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL TRAS SU ADMINISTRACION I.V. EXPRESADA EN ng.Eq./mg. CORREGIDAS PARA SANGRE REMANENTE

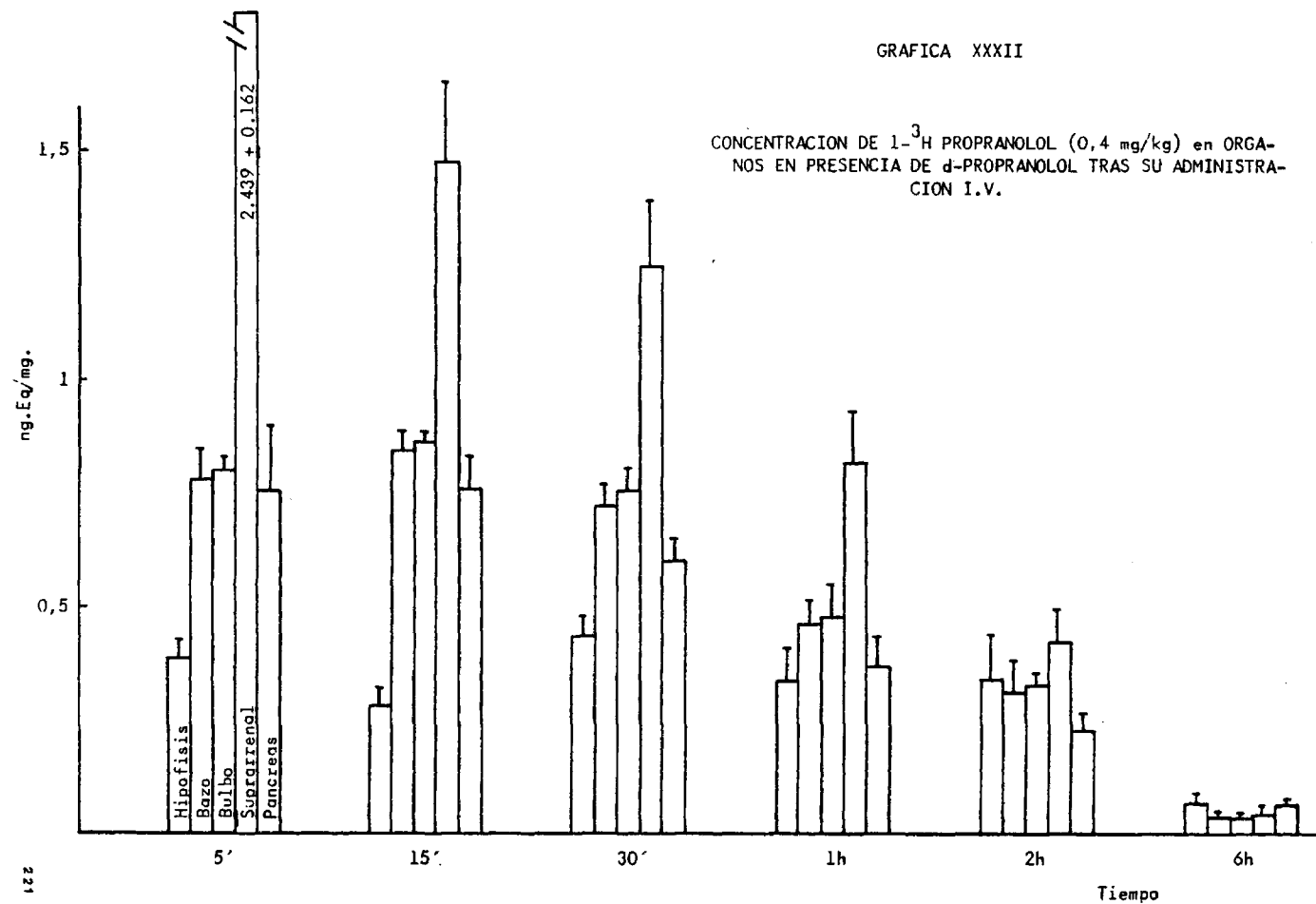
	5'	15'	30'	1h	2h	6h	24h
G. SUPRARRENAL	2.439 ± 0.162	1.470 ± 0.180	1.242 ± 0.149	0.815 ± 0.121	0.421 ± 0.070	0.042 ± 0.017	
AUR. DERECHA	1.302 ± 0.034	0.610 ± 0.032	0.370 ± 0.031	0.314 ± 0.039	0.160 ± 0.020	0.056 ± 0.009	
AUR. IZQUIERDA	1.238 ± 0.039	0.586 ± 0.063	0.333 ± 0.025	0.273 ± 0.034	0.157 ± 0.029	0.055 ± 0.009	
VEN. DERECHO	1.427 ± 0.267	0.436 ± 0.038	0.316 ± 0.034	0.246 ± 0.020	0.133 ± 0.019	0.057 ± 0.011	
VEN. IZQUIERDO	1.351 ± 0.305	0.446 ± 0.047	0.304 ± 0.033	0.236 ± 0.022	0.146 ± 0.027	0.054 ± 0.010	
TABIQUE	1.201 ± 0.255	0.383 ± 0.038	0.292 ± 0.032	0.220 ± 0.017	0.122 ± 0.033	0.041 ± 0.015	
HIGADO	0.460 ± 0.059	0.554 ± 0.092		0.463 ± 0.097	0.595 ± 0.040	0.262 ± 0.028	0.03 ± 0.009
RIÑON	1.663 ± 0.132	1.296 ± 0.117	1.094 ± 0.044	0.755 ± 0.032	0.668 ± 0.099	0.266 ± 0.029	0.05 ± 0.013
PULMON	5.596 ± 1.059	5.523 ± 0.946	4.005 ± 0.663	1.662 ± 0.365	1.594 ± 0.457	0.116 ± 0.013	0.03 ± 0.009
SUERO	0.146 ± 0.012	0.137 ± 0.010	0.157 ± 0.021	0.124 ± 0.022	0.109 ± 0.010	0.075 ± 0.013	0.03 ± 0.001
PANCREAS	0.755 ± 0.145	0.761 ± 0.069	0.598 ± 0.047	0.367 ± 0.063	0.227 ± 0.031	0.060 ± 0.010	

GRAFICA XXXI

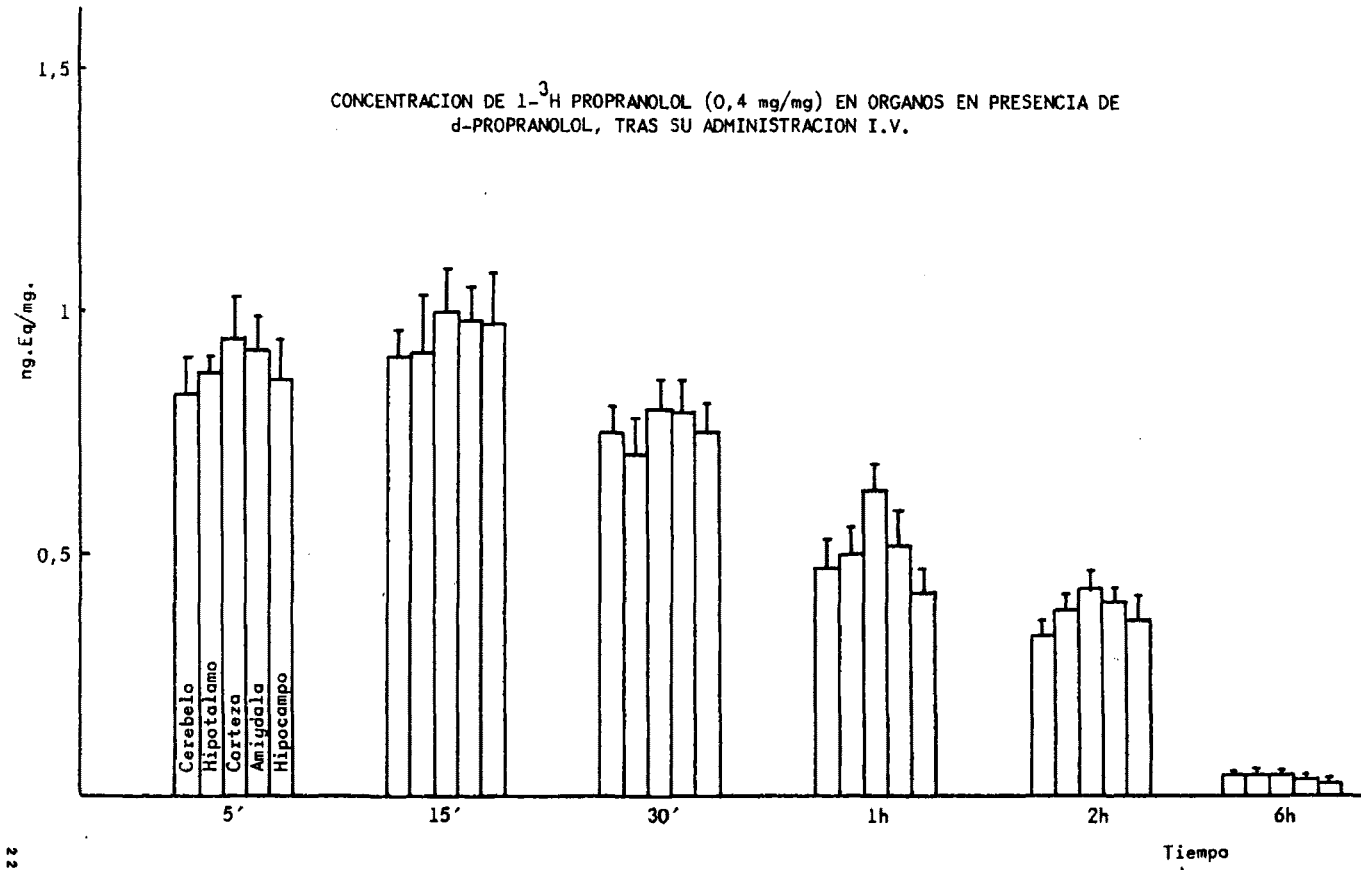
CONCENTRACION DE L-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL (0,4 mg/kg) EN ORGANOS,  
EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL, TRAS SU ADMINISTRACION I.V.



GRAFICA XXXII



GRAFICA XXXIII



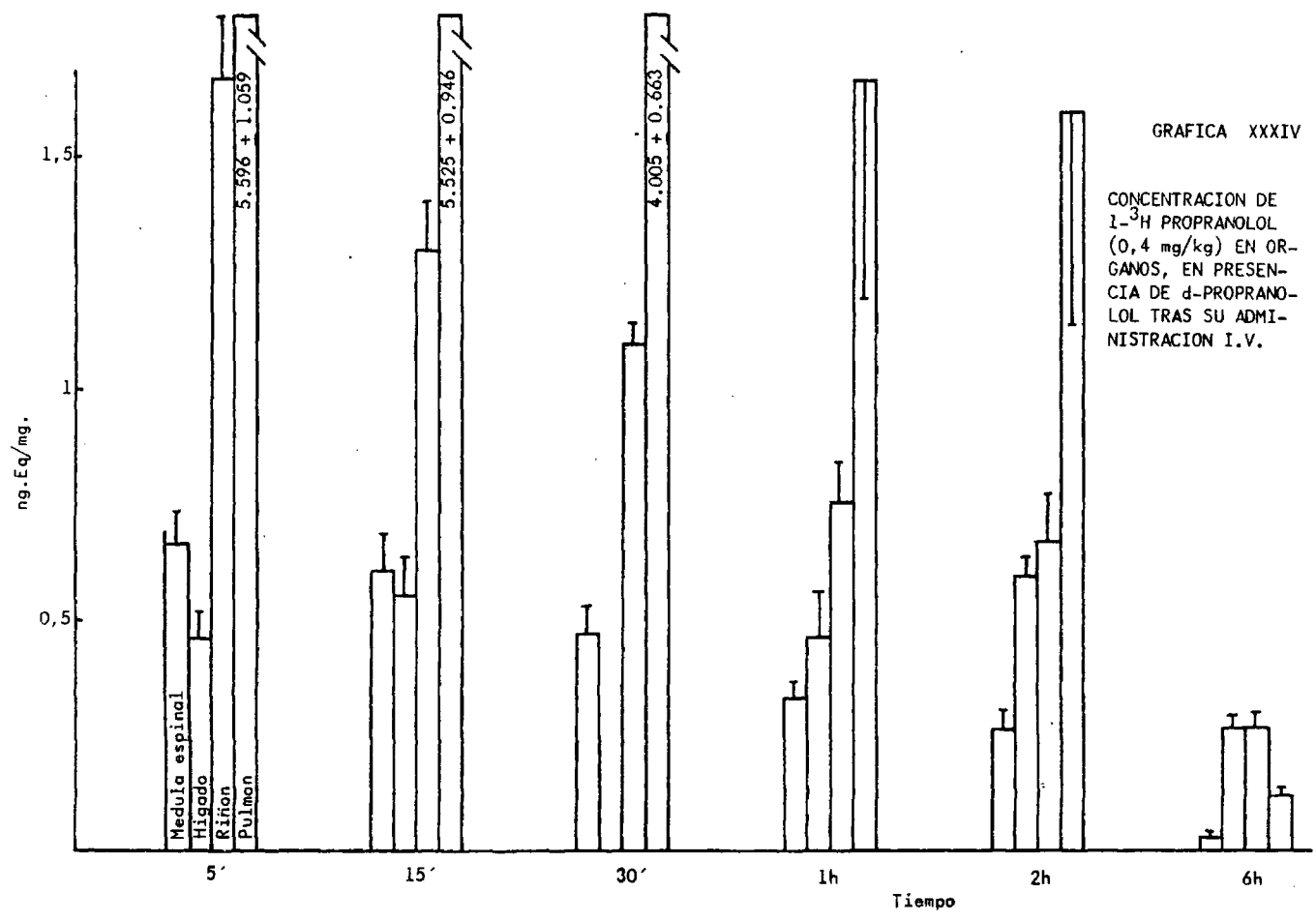


TABLA XX

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE 1-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL (0,4 mg/kg) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL, TRAS SU ADMINISTRACION I.V.

	5'	15'	30'	1h	2h	6h	24h
SANGRE	0.75 ± 0.02	0.60 ± 0.06	0.624 ± 0.10	0.61 ± 0.07	0.52 ± 0.14	0.86 ± 0.36	
HIPOFISIS	2.62 ± 0.23	2.05 ± 0.23	2.92 ± 0.50	2.76 ± 0.47	3.00 ± 0.88	1.14 ± 0.45	
CEREBELO	6.22 ± 0.56	5.62 ± 0.92	5.20 ± 0.78	4.18 ± 0.44	3.14 ± 0.51	0.48 ± 0.19	
BAZO	5.49 ± 0.73	7.85 ± 0.75	8.29 ± 2.05	5.74 ± 0.91	3.93 ± 1.01	0.14 ± 0.05	
BULBO	5.44 ± 0.45	5.90 ± 1.21	5.13 ± 0.79	4.09 ± 0.52	3.11 ± 0.36	0.54 ± 0.22	
HIPOTALAMO	4.95 ± 1.6	6.18 ± 3.8	5.01 ± 0.82	4.20 ± 0.55	3.41 ± 0.42	0.55 ± 0.21	
CORTEZA	8.30 ± 3.16	9.63 ± 3.44	5.40 ± 0.76	4.41 ± 0.48	3.76 ± 0.35	0.62 ± 0.28	
AMIGDALA	5.30 ± 1.77	6.78 ± 2.25	5.17 ± 0.76	4.15 ± 0.33	3.38 ± 0.41	0.48 ± 0.14	
HIPOCAMPO	5.51 ± 1.95	6.93 ± 2.67	5.21 ± 0.64	3.89 ± 0.48	3.21 ± 0.42	0.36 ± 0.11	
M. ESPINAL	3.23 ± 0.69	3.67 ± 0.94	4.12 ± 0.56	3.65 ± 0.56	2.89 ± 0.28	0.46 ± 0.29	

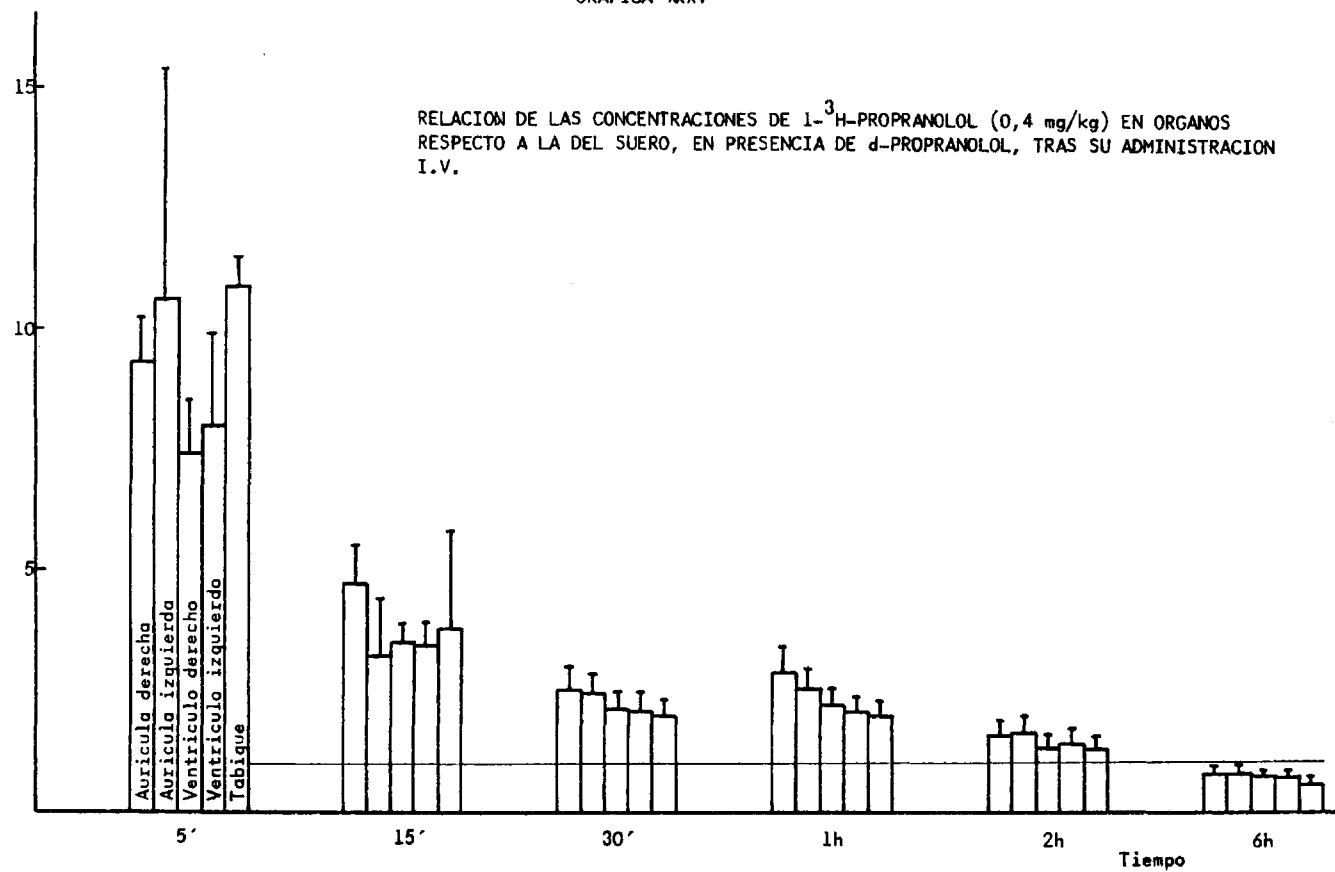
TADLA XXI

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE 1-<sup>3</sup>H-PROPRANOLOL (0,4 mg/kg) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL, TRAS SU ADMINISTRACION I.V.

	5'	15'	30'	1h	2h	6h	24h
G. SUPRARRENAL	17.04 ± 1.24	10.99 ± 1.50	8.35 ± 1.52	7.32 ± 1.42	4.13 ± 0.84	0.57 ± 0.23	
AUR. DERECHA	9.28 ± 0.96	4.70 ± 0.82	2.52 ± 0.47	2.88 ± 0.57	1.59 ± 0.32	0.80 ± 0.14	
AUR. IZQUIERDA	10.63 ± 4.76	4.22 ± 1.25	2.48 ± 0.35	2.52 ± 0.48	1.62 ± 0.43	0.79 ± 0.15	
VENT. DERECHO	7.41 ± 1.08	3.48 ± 0.42	2.12 ± 0.36	2.22 ± 0.38	1.35 ± 0.28	0.78 ± 0.09	
VENT. IZQUIERDO	7.97 ± 1.95	3.44 ± 1.45	2.09 ± 0.41	2.10 ± 0.29	1.41 ± 0.32	0.69 ± 0.10	
TABIQUE	9.92 ± 0.57	3.82 ± 2.00	1.98 ± 0.32	2 ± 0.31	1.29 ± 0.24	0.58 ± 0.14	
HIGADO	3.11 ± 0.26	3.99 ± 0.54	5.04 ± 0.80	3.83 ± 0.60	5.65 ± 0.61	3.98 ± 0.86	1.95 ± 0.41
RIÑON	11.7 ± 1.19	9.52 ± 0.74	7.6 ± 1.23	6.87 ± 1.02	6.57 ± 1.31	3.83 ± 0.49	2.49 ± 1.36
PULMON	38.9 ± 6.95	42.31 ± 9.4	26.46 ± 4.5	14.60 ± 3.35	16.96 ± 5.53	1.8 ± 0.42	
PANCREAS	5.44 ± 1.07	5.65 ± 0.52	4.02 ± 0.57	3.24 ± 0.56	2.17 ± 0.41	1.01 ± 0.30	

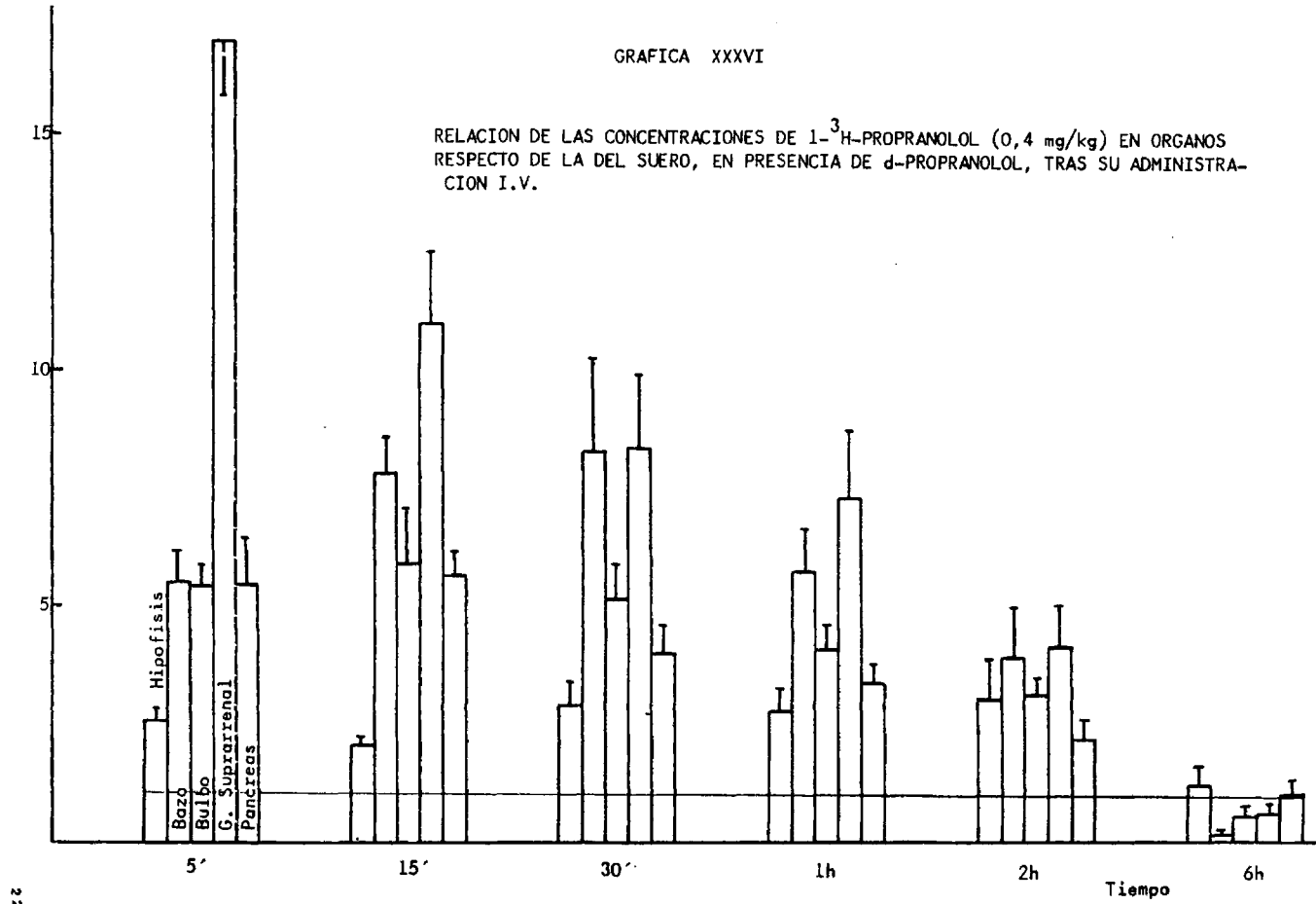
GRAFICA XXV

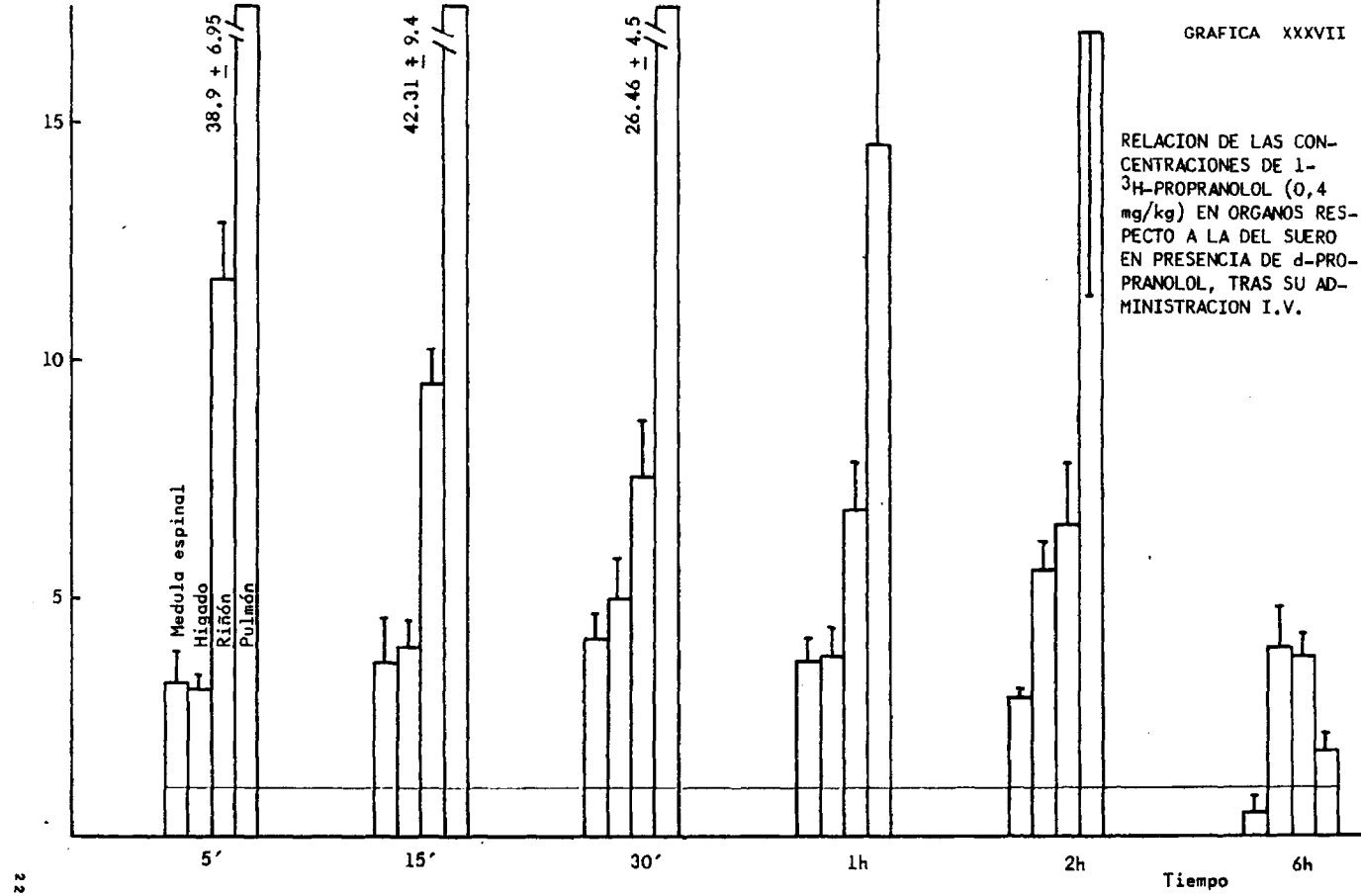
RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $1\text{-}^3\text{H-PROPRANOLOL}$  (0,4 mg/kg) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, EN PRESENCIA DE  $d\text{-PROPRANOLOL}$ , TRAS SU ADMINISTRACION I.V.



GRAFICA XXXVI

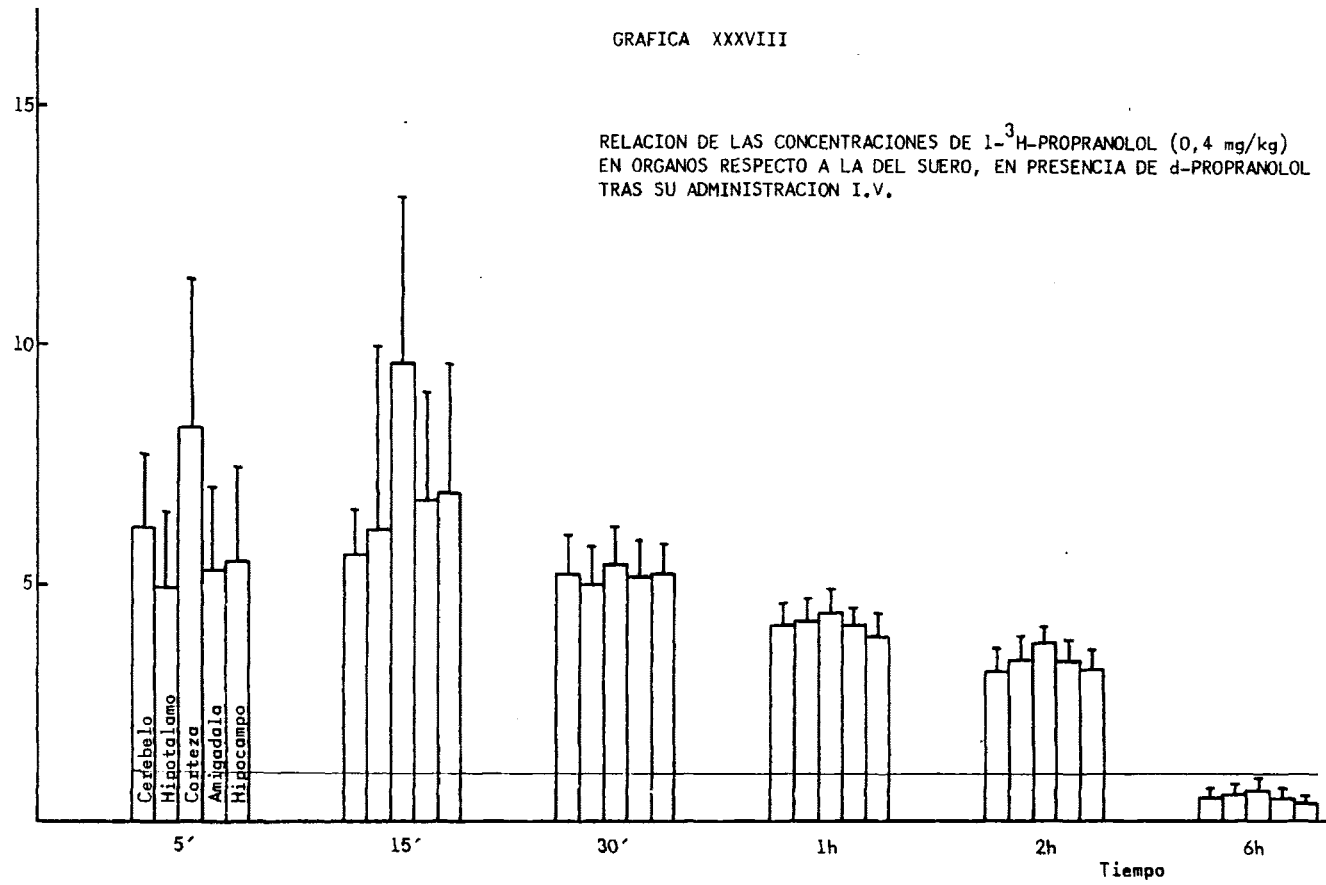
RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $1-^3\text{H}$ -PROPRANOLOL (0,4 mg/kg) EN ORGANOS RESPECTO DE LA DEL SUERO, EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL, TRAS SU ADMINISTRACION I.V.





GRAFICA XXXVIII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $1-^3\text{H}$ -PROPRANOLOL (0,4 mg/kg)  
EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL  
TRAS SU ADMINISTRACION I.V.



### III.6.5.- DISTRIBUCION DE <sup>3</sup>H-1-PROPRANOLOL ORAL EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL.

Tras la administración de l-propranolol en presencia de d-propranolol por vía oral, la representación de los niveles plasmáticos frente a tiempo (gráfica XXX) muestra una distribución monocompartimental, con una vida media de eliminación ligeramente inferior a la obtenida para vía intravenosa.

La vida media de absorción (2,35 min.) muestra que ésta se realiza muy rápida al igual que la forma levo.

La distribución en órganos (tabla XXII, gráfica XXXIX) muestra una captación similar para la glándula suprarrenal, con una concentración despreciable para S.N.C.. Existe un comportamiento similar en todo el miocardio, siendo el hígado el órgano de mayor captación, con unos valores absolutos similares a los obtenidos para el l-propranolol sólo. El órgano de mayor captación después de éste es el riñón y pulmón.

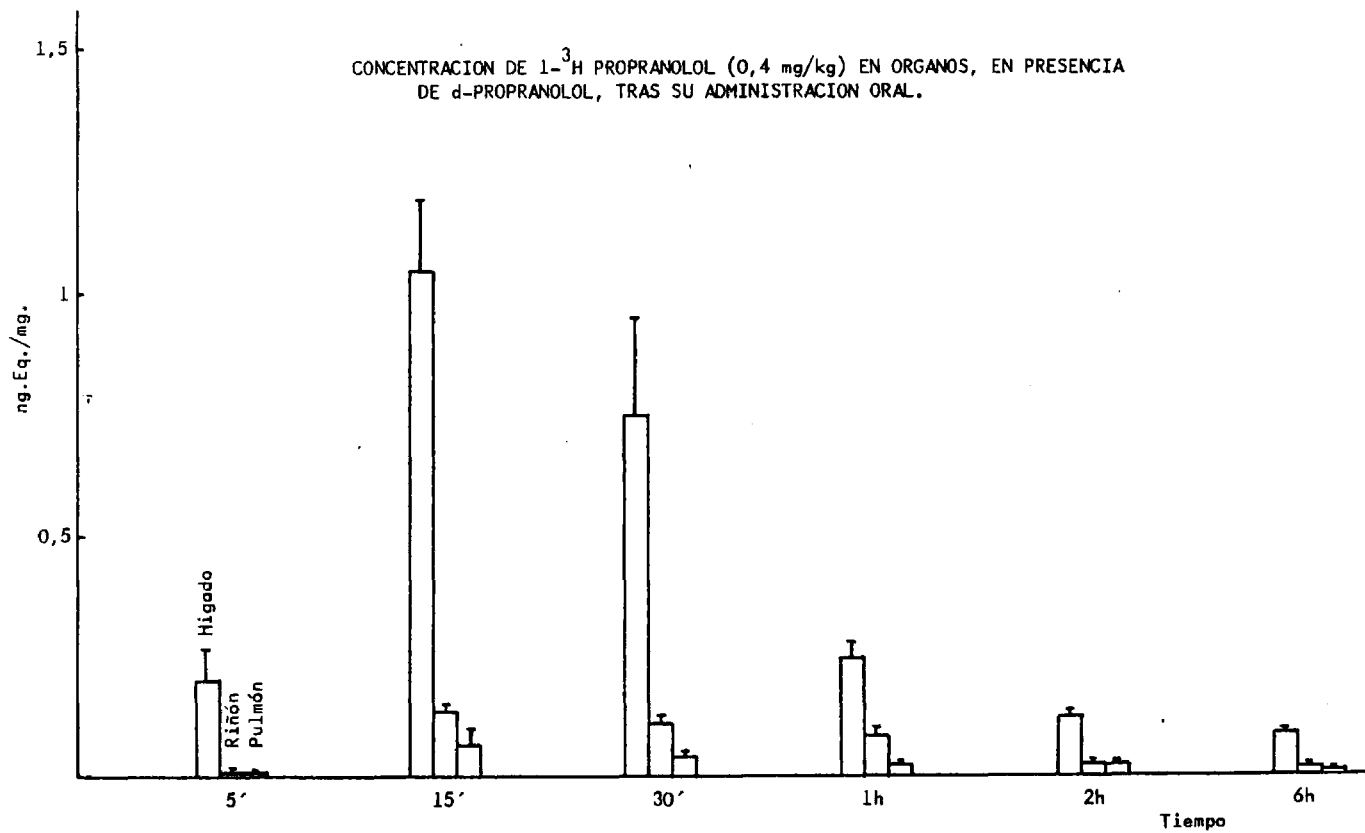
TABLA XXII

CONCENTRACION EN ORGANOS DE 1-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL (0.4 mg/kg) EN PRESENCIA DE  
 d-PROPRANOLOL, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL, EXPRESADA EN ng.Eq./mg. Y  
 CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE.

	5'	15'	30'	1h	2h	6h
G. SUPRARRENAL	0.0055-0.0032	0.0218-0.0120	0.019-0.0043	0.0191-0.0062	0.0114-0.0045	0.0132-0.0011
AUR. DERECHA	0.0117-0.0034	0.0408-0.0097	0.0585-0.0173	0.0410-0.0074	0.0293-0.0084	0.0197-0.0113
AUR. IZQUIERDA	0.0093-0.0028	0.0360-0.0100	0.3740-0.0132	0.0333-0.0084	0.0263-0.0088	0.0205-0.0090
VENT. DERECHO	0.0052-0.0022	0.0276-0.0117	0.0276-0.0059	0.0265-0.0112	0.0249-0.0029	0.0220-0.0022
VENT. IZQUIERDO	0.0070-0.0025	0.0295-0.0130	0.0305-0.0105	0.0270-0.0120	0.0244-0.0031	0.0199-0.0043
TABIQUE	0.0063-0.0023	0.0305-0.0121	0.0316-0.0115	0.0280-0.0115	0.0232-0.0038	0.0200-0.0039
HIGADO	0.2009-0.0686	1.0447-0.1537	0.7527-0.2323	0.2459-0.0291	0.1257-0.0103	0.0899-0.0019
RINON	0.0083-0.0017	0.1362-0.0175	0.1119-0.0178	0.0885-0.0160	0.0248-0.0068	0.0181-0.0025
PULMON	0.0064-0.0009	0.0677-0.0325	0.0429-0.0095	0.0270-0.0047	0.0230-0.0022	0.0103-0.0013
SUERO	0.136 -0.0019	0.0760-0.0059	0.0779-0.0088	0.0699-0.0138	0.0421-0.0043	0.0251-0.0007
PANCREAS	0.0097-0.0019	0.0362-0.0117	0.0365-0.0056	0.0368-0.0027	0.0421-0.0048	0.0283-0.0040

GRAFICA XXXIX

CONCENTRACION DE 1-<sup>3</sup>H PROPRANOLOL (0,4 mg/kg) EN ORGANOS, EN PRESENCIA DE d-PROPRANOLOL, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL.



### III.6.6.- DISTRIBUCION DE $^{14}\text{C}$ -PINDOLOL (VISKEN) INTRAVENOSO.

La representación de los niveles plasmáticos frente a tiempo (gráfica XL) muestra una disposición bicompartimental clásica con unas constantes beta de  $0.107 \text{ h}^{-1}$  y alfa de  $0.865 \text{ h}^{-1}$ . Las constantes de transferencia desde compartimiento central ( $K_{12} = 0.303 \text{ h}^{-1}$  y  $K_{21} = 0.195 \text{ h}^{-1}$ ) muestran una tendencia del fármaco hacia el compartimiento periférico. La constante de eliminación  $K_{13} = 0.475 \text{ h}^{-1}$  muestra ser un fenómeno más lento que los anteriores.

Las concentraciones en S.N.C. (tablas XXIV y XXV y gráficas XLII, XLIII, XLIV y XLV), salvo para la hipófisis, son muy pequeñas en comparación con las de otros tejidos. La hipófisis muestra valores similares a los de miocardio; éste tiene diferencias de captación muy significativas entre aurículas y ventrículos pero no entre sí.

Los órganos de mayor captación son riñón e hígado, con concentraciones diez veces superiores a las de ventrículo y cincuenta veces las de S.N.C. El pulmón tiene unos valores intermedios entre ventrículo e hígado.

Páncreas y bazo los presentan similares a aurícula con

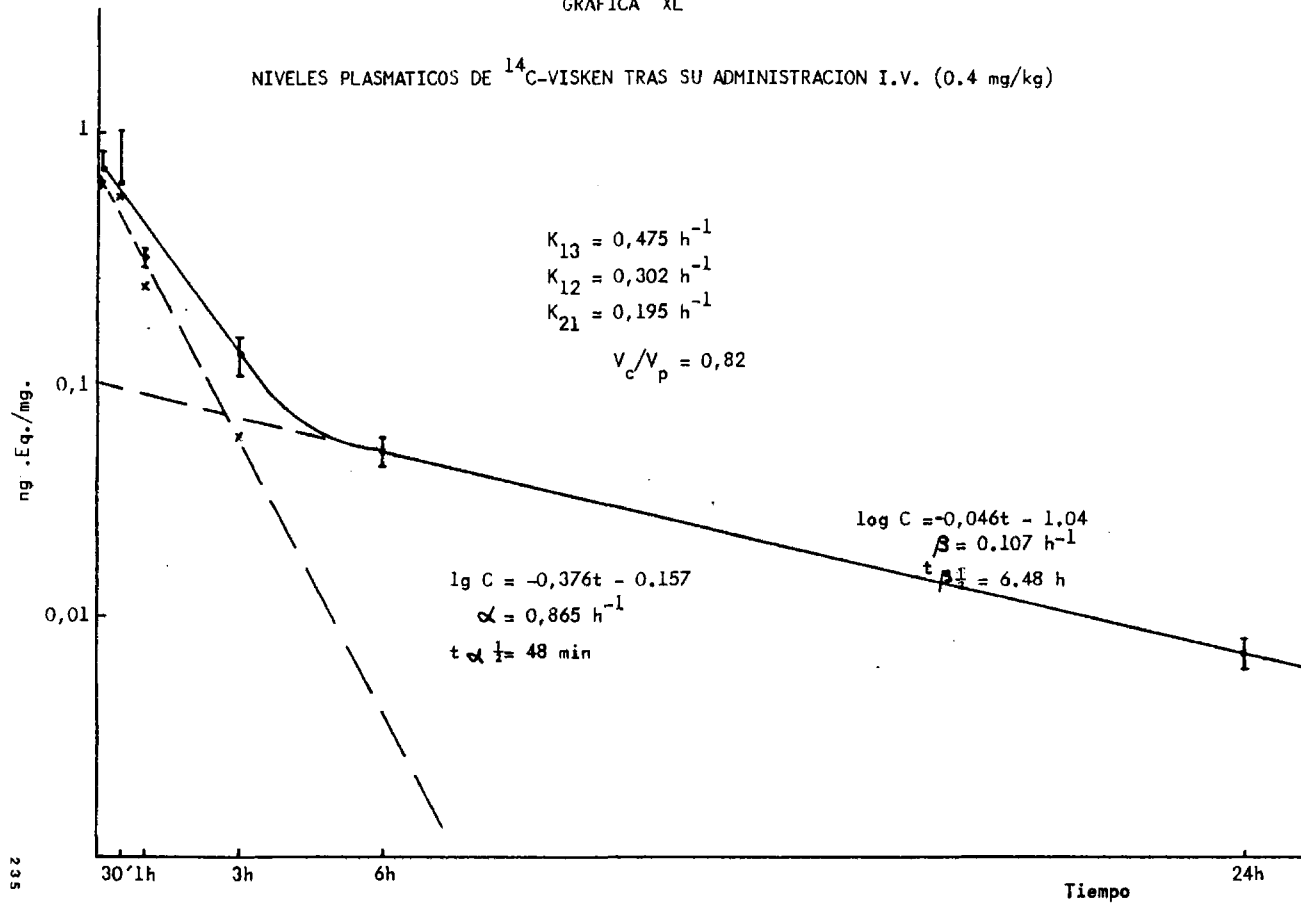
una eliminación del fármaco más rápida en el páncreas.

La relación de concentración frente a suero (tablas XXVI y XXVII y gráficas XLVI, XLVII, XLVIII y XLIX) muestra unos valores para el S.N.C., salvo para la hipófisis, entre un 10 y un 20%, para todos los tiempos considerados.

En el resto de tejidos existe una tendencia a incrementarse con el tiempo, lo que denota que, aunque en valores absolutos las concentraciones disminuyen con el tiempo (tablas XXIV y XXV), en relación con el suero, los tejidos presentan una eliminación más lenta que éste.

GRAFICA XL

NIVELES PLASMATICOS DE <sup>14</sup>C-VISKEN TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0.4 mg/kg)



GRAFICA XLI

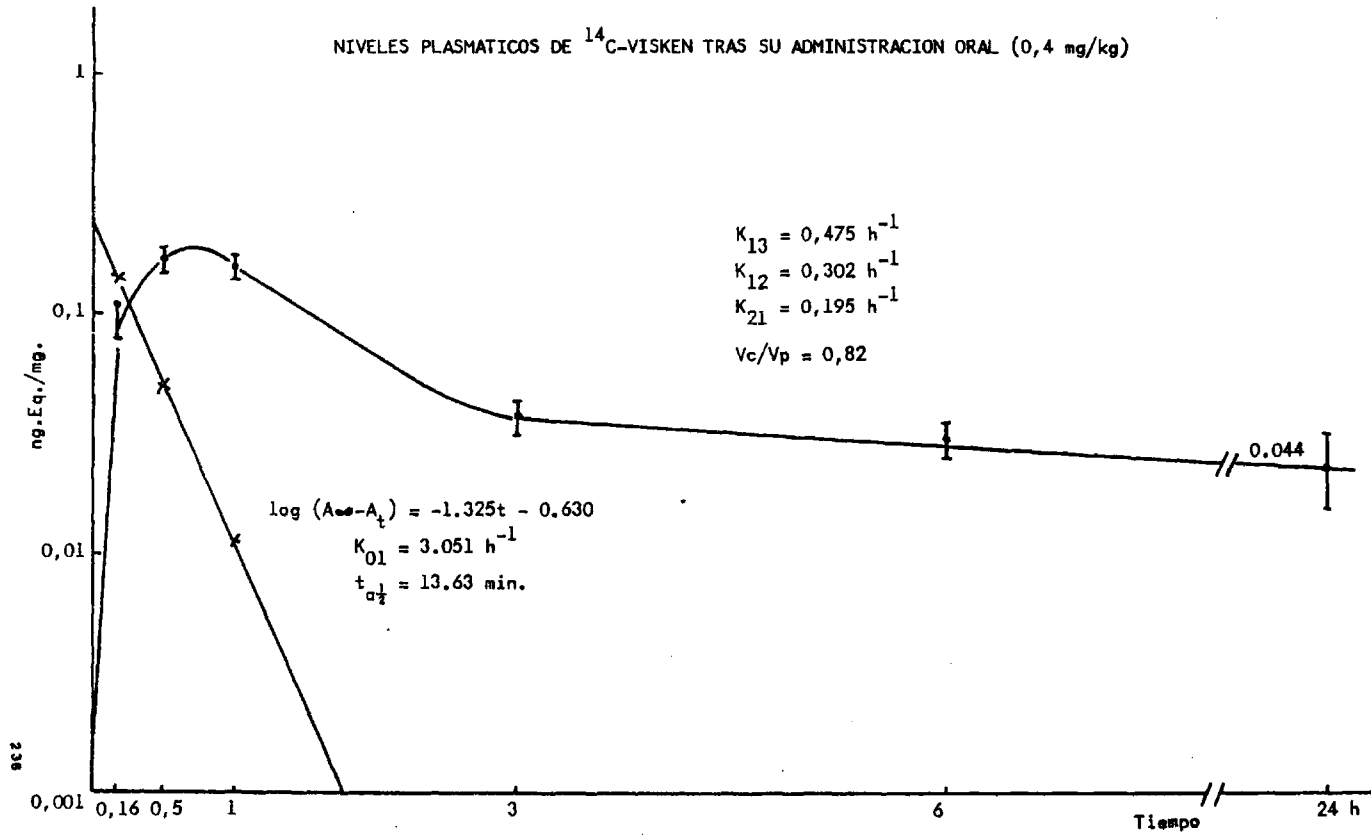


TABLA XXIV

CONCENTRACION EN ORGANOS DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg) EXPRESADA EN ng.Eq/mg CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

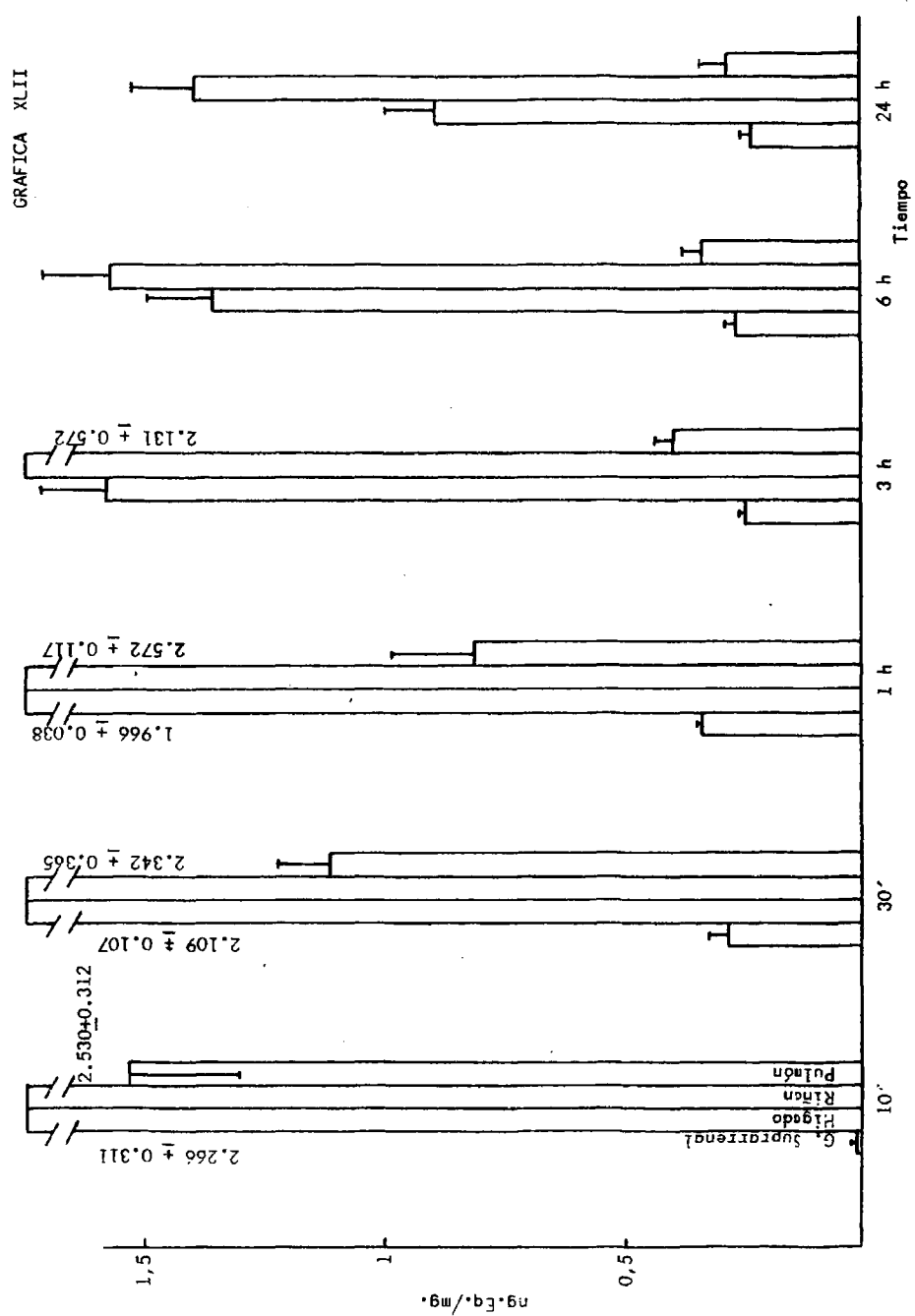
	10'	30'	1 h	3 h	6 h	24 h
SANGRE	0.585 $\pm$ 0.025	0.477 $\pm$ 0.05	0.191 $\pm$ 0.025	0.104 $\pm$ 0.016	0.036 $\pm$ 0.003	0.005 $\pm$ 0.001
HIPOFISIS	0.799 $\pm$ 0.169	0.563 $\pm$ 0.132	0.453 $\pm$ 0.035	0.229 $\pm$ 0.038	0.287 $\pm$ 0.031	0.126 $\pm$ 0.027
CEREBELO	0.059 $\pm$ 0.010	0.053 $\pm$ 0.007	0.014 $\pm$ 0.007	0.018 $\pm$ 0.003	0.012 $\pm$ 0.001	0.011 $\pm$ 0.001
BAZO	0.959 $\pm$ 0.120	0.913 $\pm$ 0.063	0.927 $\pm$ 0.115	0.598 $\pm$ 0.021	0.576 $\pm$ 0.074	0.547 $\pm$ 0.038
BULBO	0.046 $\pm$ 0.008	0.038 $\pm$ 0.004	0.031 $\pm$ 0.003	0.006 $\pm$ 0.002	0.006 $\pm$ 0.002	-----
HIPOTALAMO	0.043 $\pm$ 0.010	0.046 $\pm$ 0.005	0.039 $\pm$ 0.005	0.011 $\pm$ 0.003	0.001 $\pm$ 0.001	-----
CORTEZA	0.055 $\pm$ 0.010	0.063 $\pm$ 0.004	0.052 $\pm$ 0.004	0.010 $\pm$ 0.002	0.004 $\pm$ 0.001	-----
AMIGDALA	0.041 $\pm$ 0.007	0.05 $\pm$ 0.007	0.043 $\pm$ 0.003	0.026 $\pm$ 0.012	0.006 $\pm$ 0.003	-----
HIPOCAMPO	0.049 $\pm$ 0.007	0.054 $\pm$ 0.005	0.046 $\pm$ 0.003	0.020 $\pm$ 0.001	0.008 $\pm$ 0.001	-----
M. ESPINAL	0.049 $\pm$ 0.004	0.041 $\pm$ 0.008	0.042 $\pm$ 0.015	0.024 $\pm$ 0.01	0.030 $\pm$ 0.001	-----

TABLA XXV

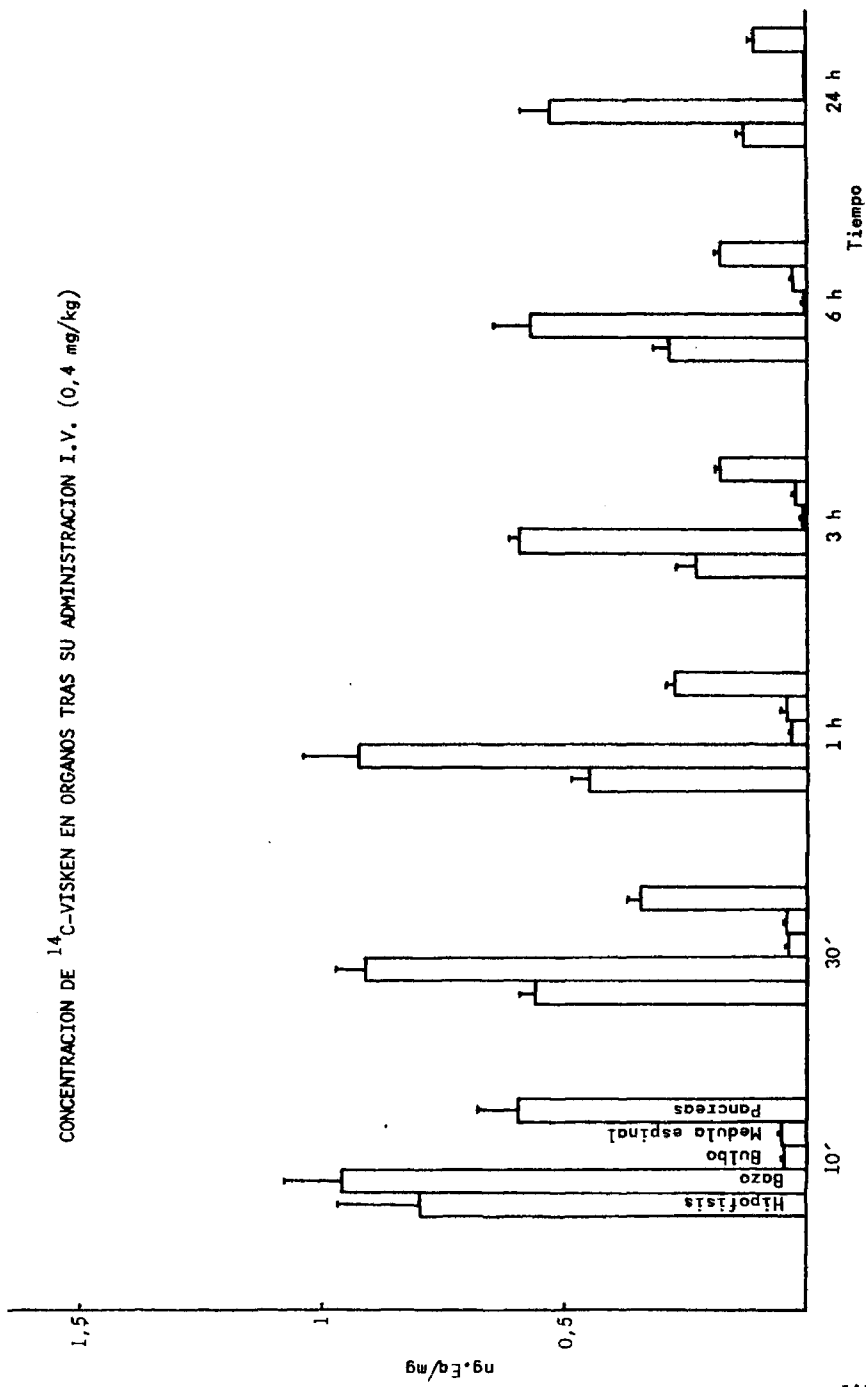
CONCENTRACION EN ORGANOS DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg) EXPRESADA EN ng.Eq/mg CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

	10'	30'	1 h	3 h	6 h	24 h
G. SUPRARRENAL	0.055 $\pm$ 0.003	0.284 $\pm$ 0.04	0.341 $\pm$ 0.011	0.25 $\pm$ 0.013	0.272 $\pm$ 0.019	0.245 $\pm$ 0.034
AUR. DERECHA	0.694 $\pm$ 0.068	0.549 $\pm$ 0.039	0.498 $\pm$ 0.04	0.377 $\pm$ 0.048	0.544 $\pm$ 0.043	0.361 $\pm$ 0.013
AUR. IZQUIERDA	0.635 $\pm$ 0.068	0.557 $\pm$ 0.042	0.609 $\pm$ 0.077	0.399 $\pm$ 0.043	0.495 $\pm$ 0.019	0.314 $\pm$ 0.011
VENT. DERECHO	0.348 $\pm$ 0.049	0.295 $\pm$ 0.009	0.265 $\pm$ 0.016	0.189 $\pm$ 0.019	0.214 $\pm$ 0.015	0.189 $\pm$ 0.008
VENT. IZQUIERDO	0.329 $\pm$ 0.04	0.302 $\pm$ 0.018	0.254 $\pm$ 0.013	0.195 $\pm$ 0.008	0.201 $\pm$ 0.007	0.208 $\pm$ 0.006
SEPTUM	0.346 $\pm$ 0.041	0.294 $\pm$ 0.01	0.307 $\pm$ 0.049	0.186 $\pm$ 0.006	0.184 $\pm$ 0.017	0.185 $\pm$ 0.003
HIGADO	2.266 $\pm$ 0.311	2.109 $\pm$ 0.107	1.966 $\pm$ 0.038	1.579 $\pm$ 0.144	1.363 $\pm$ 0.134	0.906 $\pm$ 0.096
RIÑON	2.530 $\pm$ 0.312	2.342 $\pm$ 0.365	2.572 $\pm$ 0.117	2.131 $\pm$ 0.572	1.577 $\pm$ 0.137	1.442 $\pm$ 0.127
PULMON	1.533 $\pm$ 0.234	1.116 $\pm$ 0.15	0.817 $\pm$ 0.171	0.405 $\pm$ 0.032	0.340 $\pm$ 0.042	0.294 $\pm$ 0.052
SUERO	0.691 $\pm$ 0.141	0.638 $\pm$ 0.39	0.311 $\pm$ 0.019	0.121 $\pm$ 0.023	0.048 $\pm$ 0.006	0.007 $\pm$ 0.001
PANCREAS	0.600 $\pm$ 0.083	0.345 $\pm$ 0.028	0.273 $\pm$ 0.019	0.178 $\pm$ 0.007	0.179 $\pm$ 0.008	0.110 $\pm$ 0.013

CONCENTRACION DE <sup>14</sup>C-VISKEN EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)

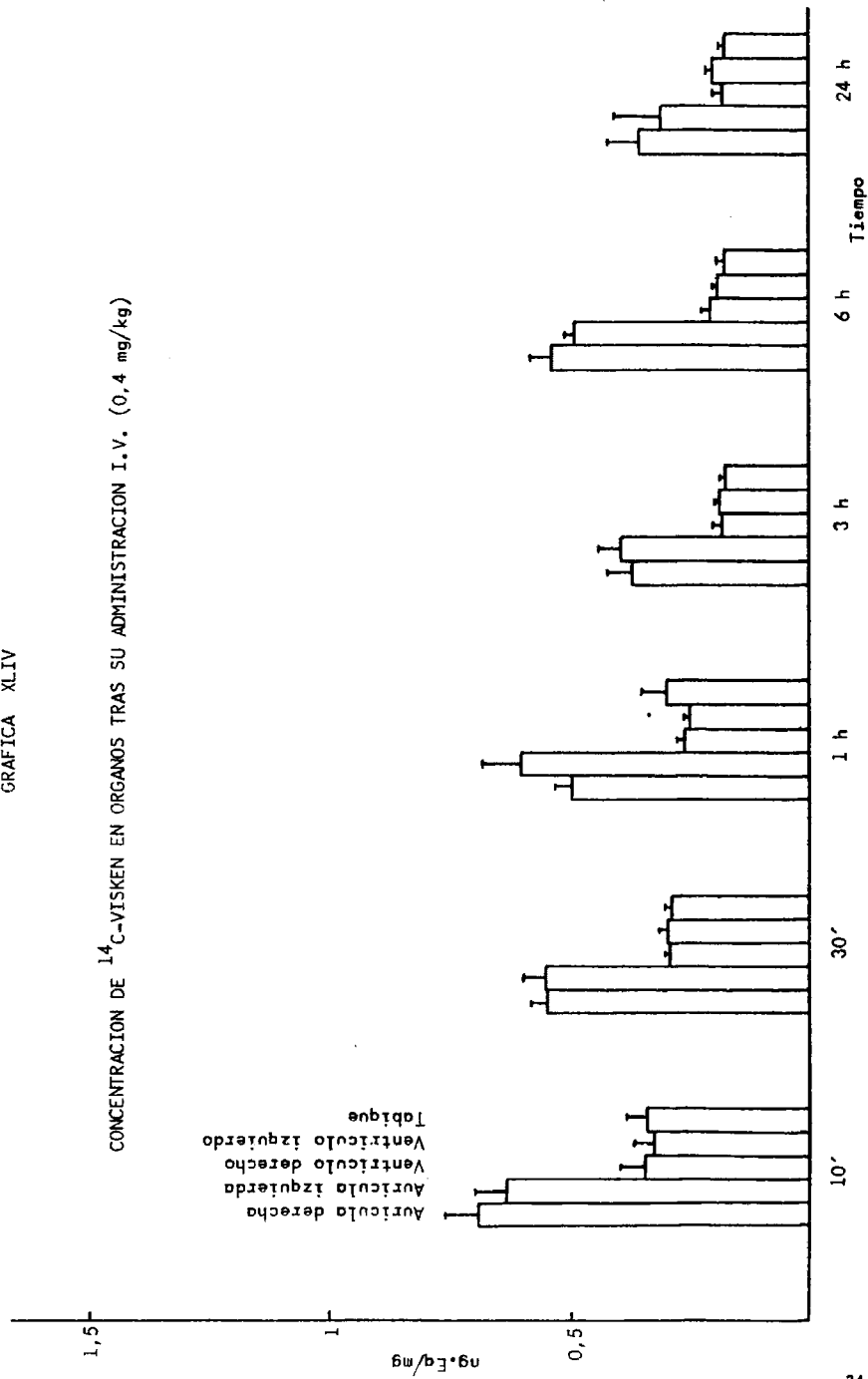


CONCENTRACION DE <sup>14</sup>C-VISKEN EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)



GRAFICA XLIV

CONCENTRACION DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)



GRAFICA XLV

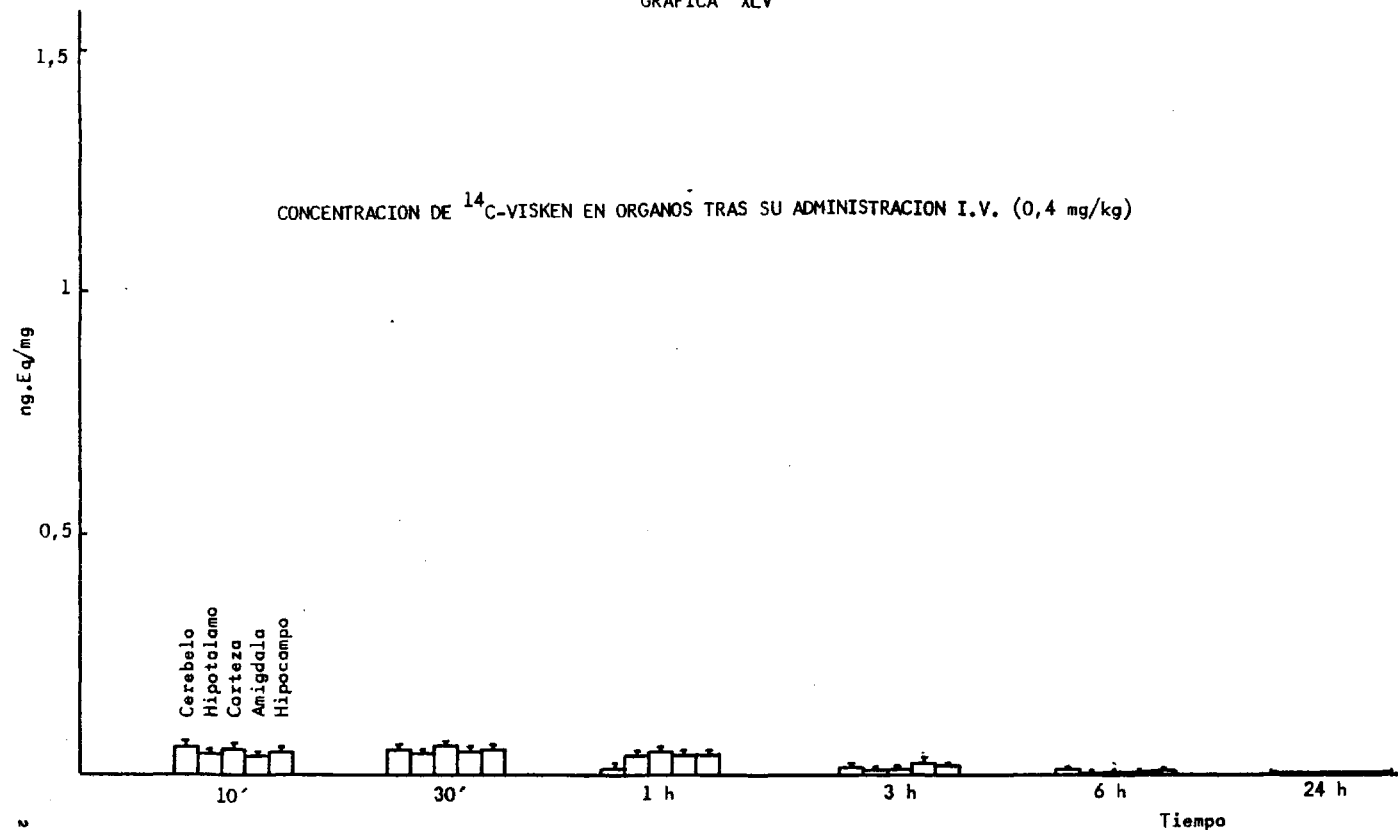


TABLA XXVI

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)

	10'	30'	1 h	3 h	6 h	24 h
SANGRE	0.858 $\pm$ 0.071	0.823 $\pm$ 0.064	0.626 $\pm$ 0.091	0.974 $\pm$ 0.246	0.76 $\pm$ 0.051	0.69 $\pm$ 0.22
HIPOFISIS	1.132 $\pm$ 0.212	1.745 $\pm$ 0.256	1.448 $\pm$ 0.032	1.71 $\pm$ 0.161	6.15 $\pm$ 0.83	19.49 $\pm$ 6.18
CEREBELO	0.084 $\pm$ 0.013	0.175 $\pm$ 0.017	0.048 $\pm$ 0.02	0.163 $\pm$ 0.034	0.27 $\pm$ 0.04	1.59 $\pm$ 0.07
BAZO	1.366 $\pm$ 0.106	2.722 $\pm$ 0.363	3.074 $\pm$ 0.501	5.735 $\pm$ 1.18	12.36 $\pm$ 2.22	81.94 $\pm$ 3.51
BULBO	0.064 $\pm$ 0.009	0.122 $\pm$ 0.018	0.095 $\pm$ 0.006	0.05 $\pm$ 0.06	0.13 $\pm$ 0.05	-----
HIPOTALAMO	0.074 $\pm$ 0.004	0.145 $\pm$ 0.010	0.122 $\pm$ 0.015	0.08 $\pm$ 0.04	0.015 $\pm$ 0.012	-----
CORTEZA	0.078 $\pm$ 0.014	0.193 $\pm$ 0.097	0.168 $\pm$ 0.016	0.106 $\pm$ 0.034	0.06 $\pm$ 0.023	-----
AMIGDALA	0.056 $\pm$ 0.008	0.159 $\pm$ 0.017	0.139 $\pm$ 0.009	0.344 $\pm$ 0.214	0.12 $\pm$ 0.04	-----
HIPOCAMPO	0.068 $\pm$ 0.009	0.164 $\pm$ 0.007	0.148 $\pm$ 0.008	0.191 $\pm$ 0.055	0.18 $\pm$ 0.08	-----
M. ESPINAL	0.064 $\pm$ 0.018	0.137 $\pm$ 0.029	0.128 $\pm$ 0.045	0.128 $\pm$ 0.055	0.28 $\pm$ 0.16	-----

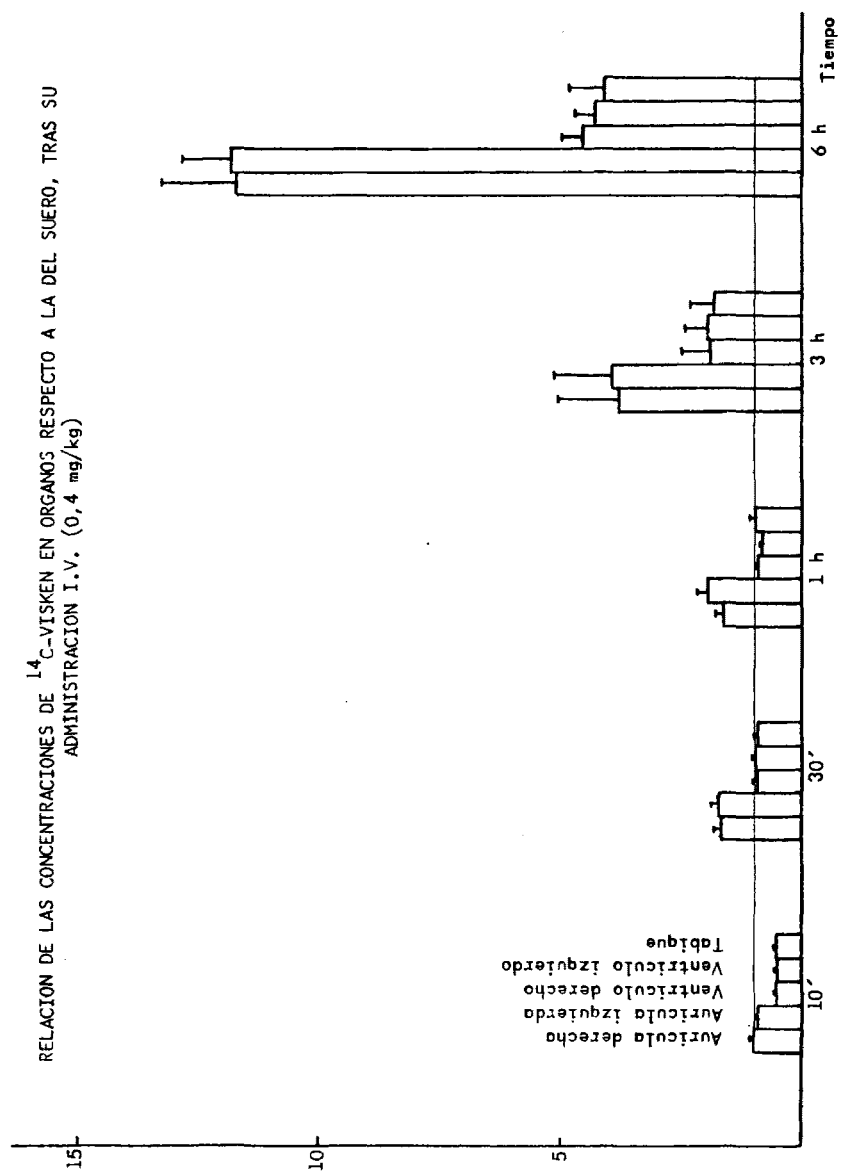
TABLA XXVII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)

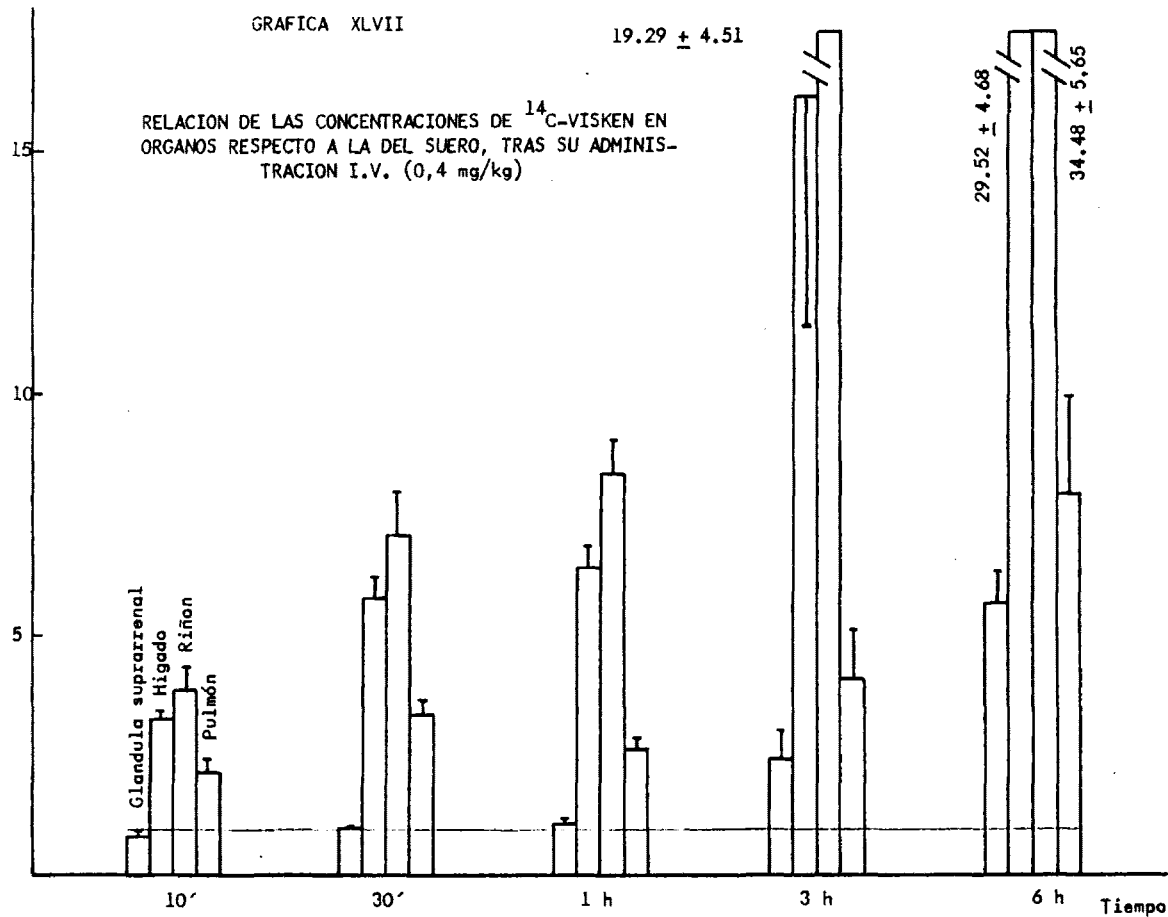
	10'	30'	1 h	3 h	6 h	24 h
G. SUPRARRENAL	0.79 $\pm$ 0.16	1.037 $\pm$ 0.147	1.116 $\pm$ 0.092	2.453 $\pm$ 0.593	5.81 $\pm$ 0.55	37.17 $\pm$ 8.94
AUR. DERECHA	1.001 $\pm$ 0.06	1.651 $\pm$ 0.167	1.622 $\pm$ 0.16	3.839 $\pm$ 1.273	11.73 $\pm$ 1.55	53.54 $\pm$ 5.95
AUR. IZQUIERDA	0.912 $\pm$ 0.06	1.709 $\pm$ 0.163	1.948 $\pm$ 0.211	3.980 $\pm$ 1.195	11.83 $\pm$ 1.03	46.27 $\pm$ 3.45
VENT. DERECHO	0.492 $\pm$ 0.057	0.918 $\pm$ 0.078	0.858 $\pm$ 0.054	1.9 $\pm$ 0.577	4.57 $\pm$ 0.42	28.12 $\pm$ 3.58
VENT. IZQUIERDO	0.47 $\pm$ 0.047	0.938 $\pm$ 0.047	0.822 $\pm$ 0.045	1.932 $\pm$ 0.470	4.33 $\pm$ 0.4	30.97 $\pm$ 3.92
SEPTUM	0.494 $\pm$ 0.045	0.918 $\pm$ 0.074	0.97 $\pm$ 0.108	1.827 $\pm$ 0.462	4.07 $\pm$ 0.77	27.46 $\pm$ 2.65
HIGADO	3.252 $\pm$ 0.175	5.8 $\pm$ 0.429	6.43 $\pm$ 0.465	16.172 $\pm$ 4.78	29.52 $\pm$ 4.68	136.15 $\pm$ 26.07
RIÑON	3.87 $\pm$ 0.5	7.135 $\pm$ 0.873	8.414 $\pm$ 0.706	19.29 $\pm$ 4.51	34.48 $\pm$ 5.65	217.40 $\pm$ 41.31
PULMON	2.174 $\pm$ 0.281	3.34 $\pm$ 0.318	2.646 $\pm$ 0.222	3.35 $\pm$ 0.37	8.03 $\pm$ 1.97	43.94 $\pm$ 9.61
PANCREAS	0.856 $\pm$ 0.105	1.008 $\pm$ 0.049	0.885 $\pm$ 0.065	1.754 $\pm$ 0.393	3.87 $\pm$ 0.42	16.35 $\pm$ 2.82

GRAFICA XLVI

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)

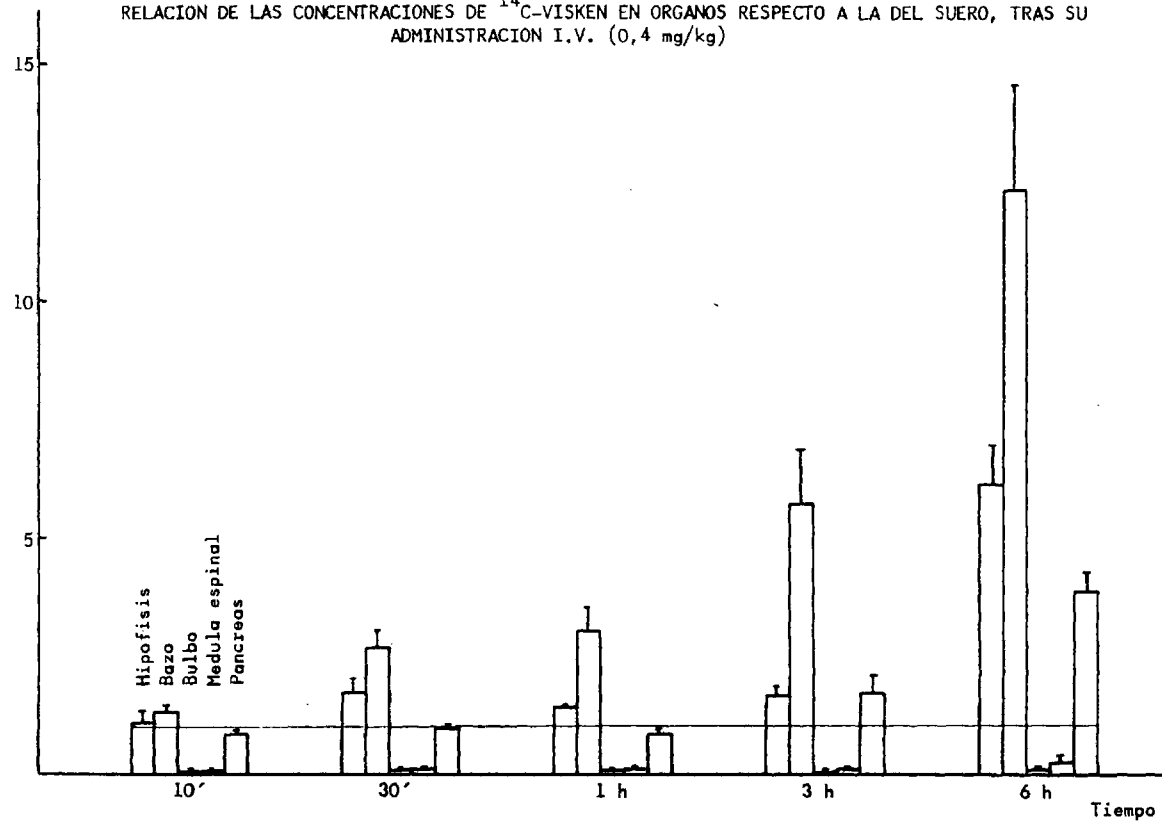


RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>14</sup>C-VISKEN EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)

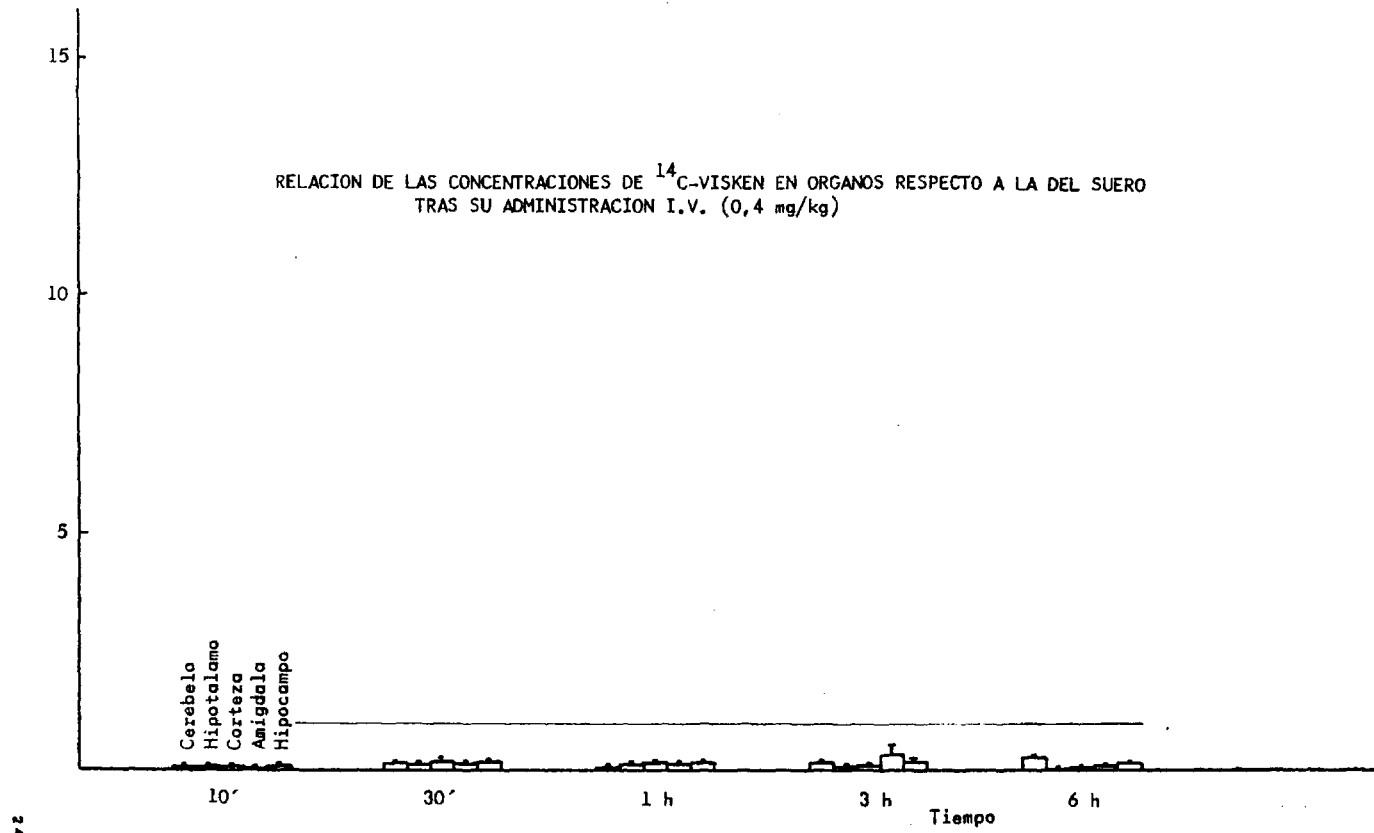


GRAFICA XLVIII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)



RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -VISCEN EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO  
TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (0,4 mg/kg)



### III.6.7.- DISTRIBUCION DE $^{14}\text{C}$ -PINDOLOL (VISKEN) TRAS SU ADMINISTRACION POR VIA ORAL.

Las concentraciones de  $^{14}\text{C}$ -pindolol frente a tiempo (gráfica XLI) muestran una disposición bicompartimental, al igual que tras su administración por vía intravenosa, con una constante de incorporación, calculada mediante el grado de absorción de 13,63 minutos.

Las concentraciones en órganos (tablas XXIX, XXX y gráficas L, LI, LII y LIII) muestran una incorporación despreciable para el sistema nervioso central. Los valores para miocardio resultan 6 veces menores que para vía intravenosa.

El órgano de mayor captación es el hígado con valores dobles que por vía intravenosa, A los 10 minutos más de la mitad de la dosis se encuentra en éste. El riñón presenta valores inferiores a los obtenidos tras administración intravenosa, pero siendo el órgano que más capta, después del hígado.

El pulmón muestra unos valores sensiblemente iguales a los de otros órganos como páncreas.

La relación de concentraciones frente a suero, muestra similitud entre vía oral e intravenosa para el sistema ner-

vioso central (tablas XXXI y XXXII y gráficos LIV, LV y LVI) teniendo disminuida la hipófisis dicha relación para la vía oral.

Todos los tejidos presentan menor esta relación por esta vía, salvo la del hígado, que presenta un fenómeno contrario al de la vía intravenosa, puesto que en ésta, la relación es decreciente, frente al resto de los tejidos que lo es a la inversa.

TABLA XXIX

CONCENTRACION EN ORGANOS DE VISCEN TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (0,4 mg/kg) EXPRESADA EN ng.Eq/mg Y CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

	10'	30'	1 h	3 h	6 h
SANGRE	0.102 $\pm$ 0.034	0.133 $\pm$ 0.016	0.125 $\pm$ 0.008	0.031 $\pm$ 0.005	0.020 $\pm$ 0.004
HIPOFISIS	0.060 $\pm$ 0.014	0.104 $\pm$ 0.015	0.082 $\pm$ 0.014	0.028 $\pm$ 0.008	0.044 $\pm$ 0.005
CEREBELO	0.013 $\pm$ 0.004	0.020 $\pm$ 0.003	0.033 $\pm$ 0.002	0.033 $\pm$ 0.010	0.016 $\pm$ 0.004
BAZO	0.025 $\pm$ 0.009	0.112 $\pm$ 0.029	0.090 $\pm$ 0.02	0.043 $\pm$ 0.005	0.037 $\pm$ 0.006
BULBO	0.010 $\pm$ 0.003	0.014 $\pm$ 0.002	0.012 $\pm$ 0.002	0.011 $\pm$ 0.002	0.008 $\pm$ 0.001
HIPOTALAMO	0.010 $\pm$ 0.003	0.017 $\pm$ 0.004	0.015 $\pm$ 0.003	0.013 $\pm$ 0.005	0.001 $\pm$ 0.001
CORTEZA	0.012 $\pm$ 0.002	0.023 $\pm$ 0.006	0.02 $\pm$ 0.005	0.018 $\pm$ 0.004	0.005 $\pm$ 0.002
AMIGDALA	0.09 $\pm$ 0.004	0.018 $\pm$ 0.003	0.017 $\pm$ 0.005	0.015 $\pm$ 0.007	0.008 $\pm$ 0.002
HIPOCAMPO	0.011 $\pm$ 0.004	0.019 $\pm$ 0.005	0.018 $\pm$ 0.003	0.016 $\pm$ 0.003	0.011 $\pm$ 0.003
M. ESPINAL	0.011 $\pm$ 0.001	0.015 $\pm$ 0.004	0.016 $\pm$ 0.004	0.015 $\pm$ 0.006	0.013 $\pm$ 0.004

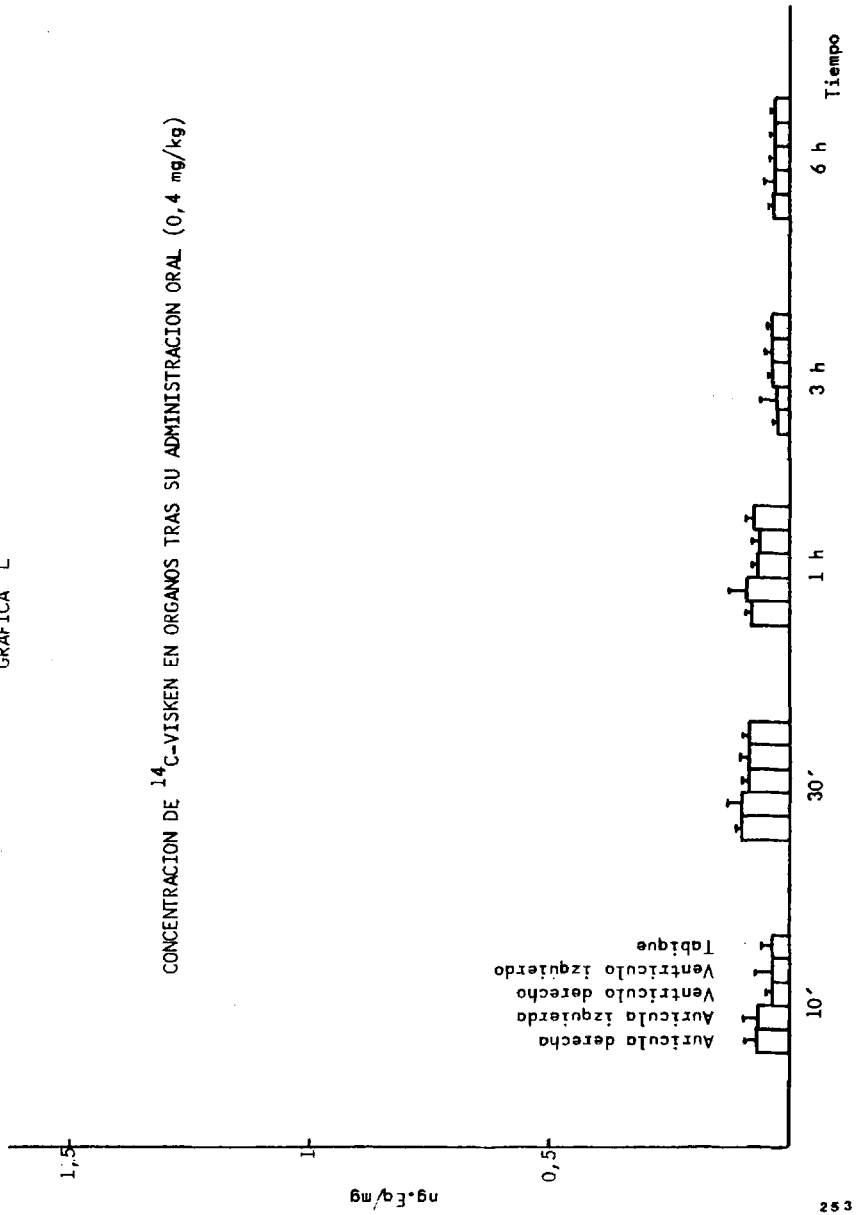
GRAFICA XXX

CONCENTRACION EN ORGANOS DE VISKEN TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (0,4 mg/kg) EXPRESADA EN ng.Eq/mg. Y CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

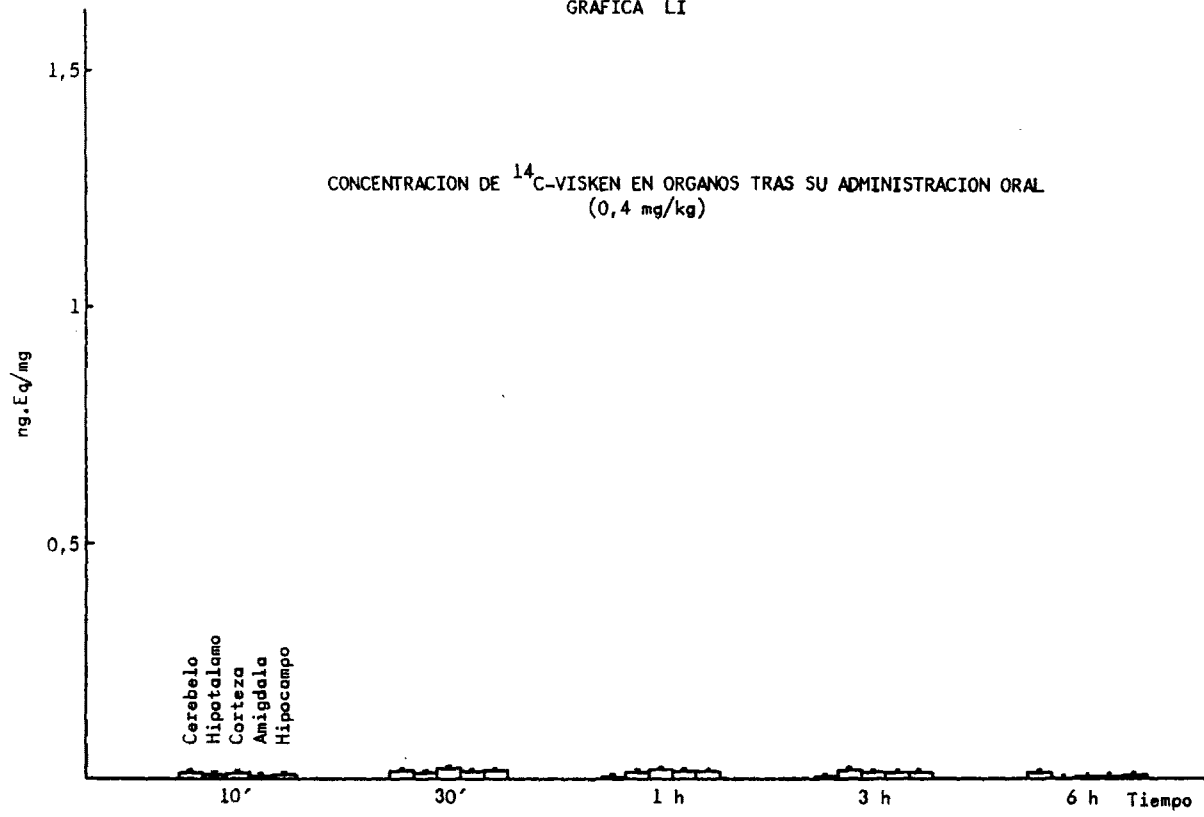
	10'	30'	1 h	3 h	6 h
G. SUPRARRENAL	0.026 ± 0.015	0.058 ± 0.011	0.043 ± 0.007	0.027 ± 0.004	0.030 ± 0.002
AUR. DERECHA	0.070 ± 0.02	0.099 ± 0.008	0.080 ± 0.008	0.027 ± 0.004	0.037 ± 0.005
AUR. IZQUIERDA	0.064 ± 0.03	0.100 ± 0.026	0.090 ± 0.037	0.029 ± 0.033	0.034 ± 0.021
VENT. DERECHO	0.036 ± 0.010	0.084 ± 0.011	0.068 ± 0.008	0.036 ± 0.004	0.034 ± 0.003
VENT. IZQUIERDO	0.034 ± 0.041	0.086 ± 0.015	0.065 ± 0.011	0.037 ± 0.012	0.032 ± 0.009
SEPTUM	0.036 ± 0.02	0.085 ± 0.012	0.076 ± 0.013	0.036 ± 0.009	0.030 ± 0.006
HIGADO	5.200 ± 1.153	3.386 ± 0.107	1.378 ± 0.188	0.586 ± 0.082	0.363 ± 0.033
RIÑON	0.374 ± 0.127	1.717 ± 0.624	0.601 ± 0.121	0.189 ± 0.013	0.154 ± 0.025
PULMON	0.090 ± 0.031	0.194 ± 0.029	0.094 ± 0.015	0.061 ± 0.010	0.050 ± 0.011
SUERO	0.109 ± 0.031	0.164 ± 0.018	0.156 ± 0.016	0.037 ± 0.006	0.030 ± 0.005
PANCREAS	0.048 ± 0.009	0.108 ± 0.014	0.089 ± 0.010	0.054 ± 0.013	0.029 ± 0.006

GRAFICA L

CONCENTRACION DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (0,4 mg/kg)

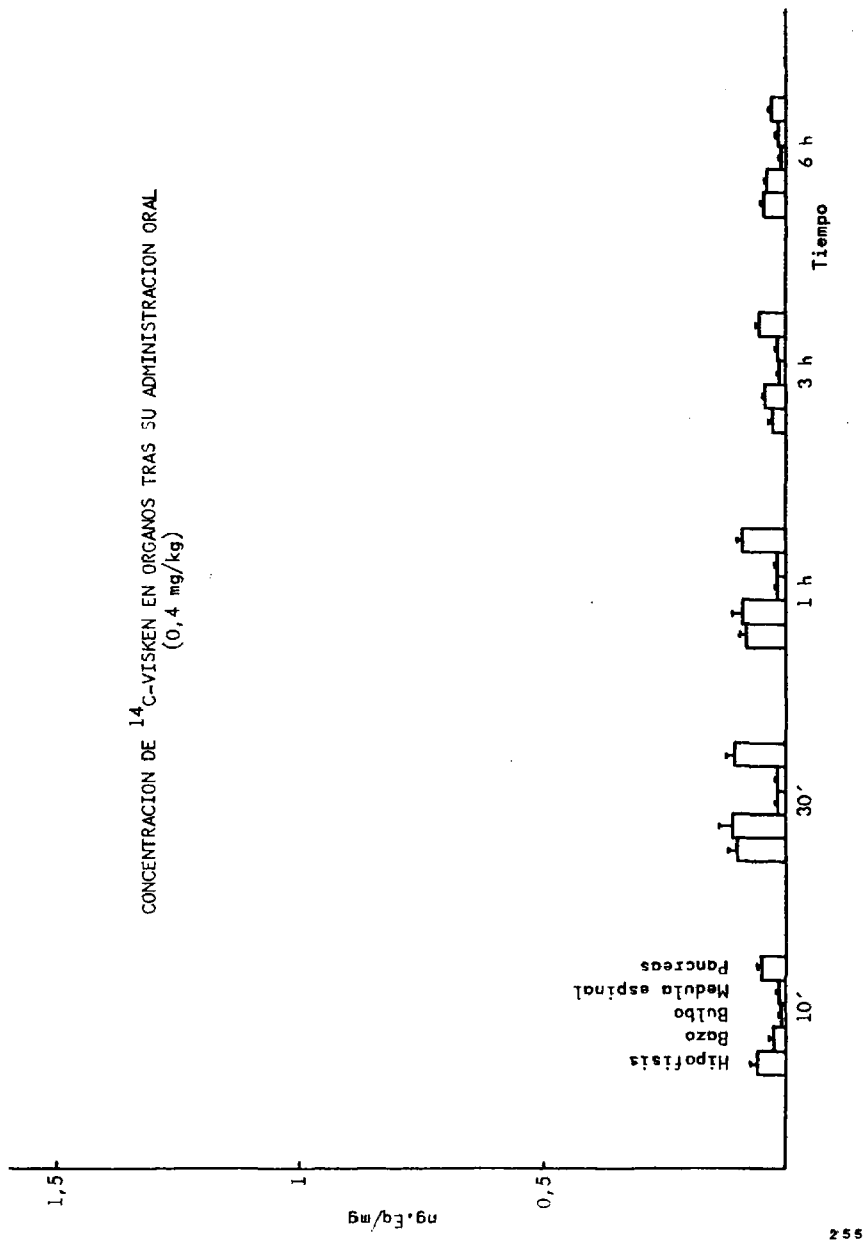


GRAFICA LI



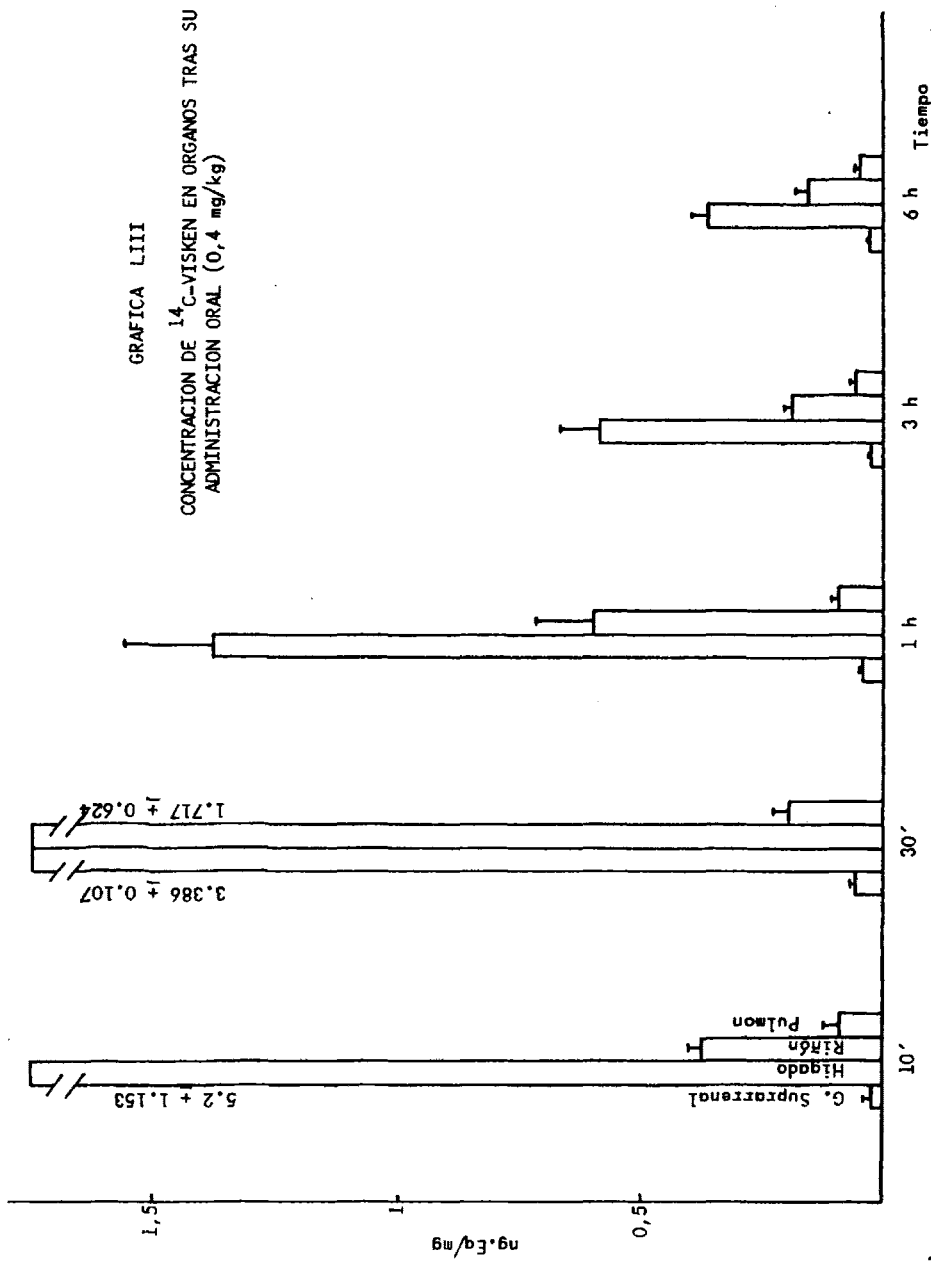
GRAFICA LII

CONCENTRACION DE  $^{14}\text{C}$ -VISEKEN EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION ORAL  
(0,4 mg/kg)



GRAFICA LIII

CONCENTRACION DE <sup>14</sup>C-VISKEN EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (0,4 mg/kg)



TABAL XXXI

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (0,4 mg/kg)

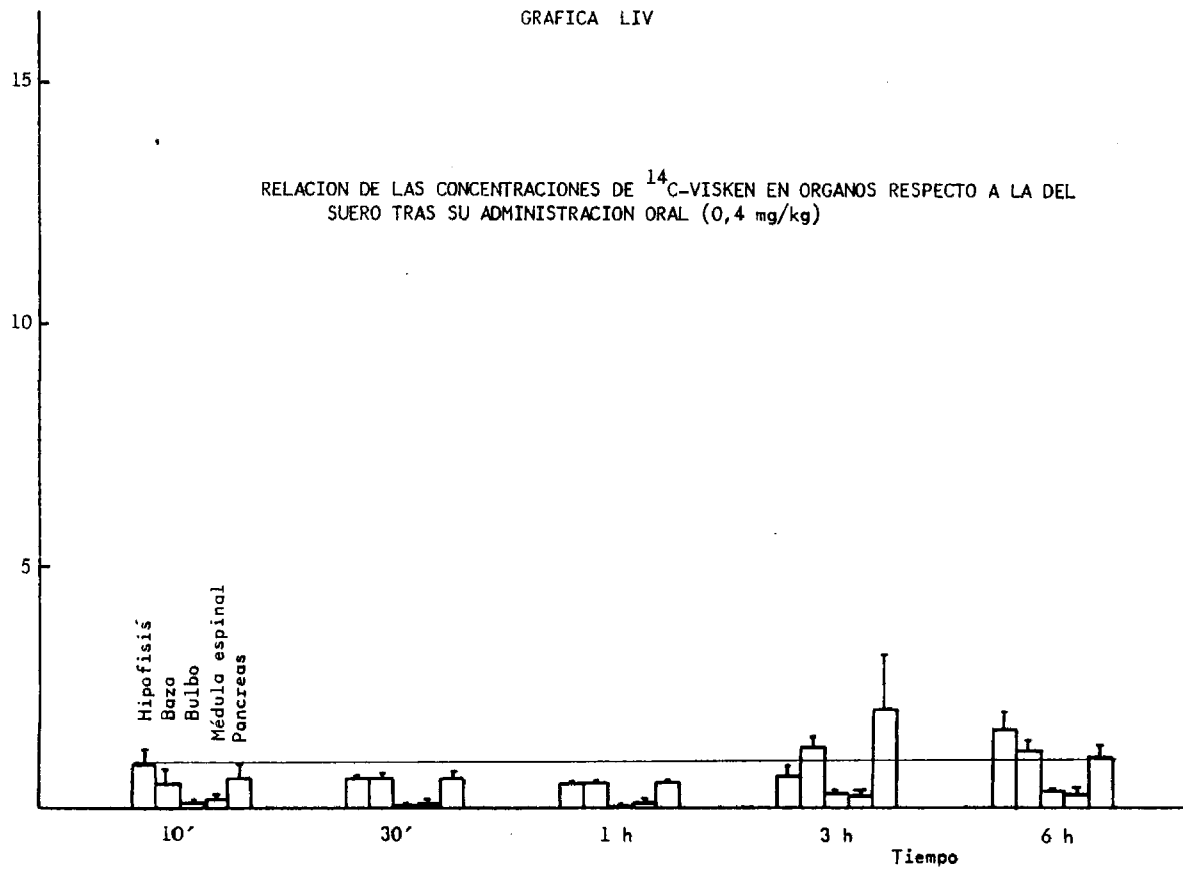
	10'	30'	1 h	3 h	6 h
SANGRE	1.11 $\pm$ 0.33	0.81 $\pm$ 0.03	0.83 $\pm$ 0.09	1.22 $\pm$ 0.35	0.70 $\pm$ 0.16
HIPOFISIS	0.91 $\pm$ 0.33	0.66 $\pm$ 0.05	0.52 $\pm$ 0.07	0.72 $\pm$ 0.19	1.68 $\pm$ 0.39
CEREBELO	0.11 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.07	0.30 $\pm$ 0.46	0.5 $\pm$ 0.21
BAZO	0.51 $\pm$ 0.32	0.65 $\pm$ 0.13	0.56 $\pm$ 0.09	1.29 $\pm$ 0.23	1.27 $\pm$ 0.13
BULBO	0.11 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.08	0.33 $\pm$ 0.05	0.38 $\pm$ 0.08
HIPOTALAMO	0.10 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.04	0.30 $\pm$ 0.15	0.03 $\pm$ 0.02
CORTEX	0.11 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.06	0.41 $\pm$ 0.20	0.16 $\pm$ 0.07
AMIGDALA	0.08 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.05	0.38 $\pm$ 0.17	0.26 $\pm$ 0.11
HIPOCAMPO	0.10 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.06	0.40 $\pm$ 0.16	0.30 $\pm$ 0.15
M. ESPINAL	0.19 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.14	0.30 $\pm$ 0.16

TABLA XXXII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>14</sup>C-VISKEN EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (0,4 mg/kg)

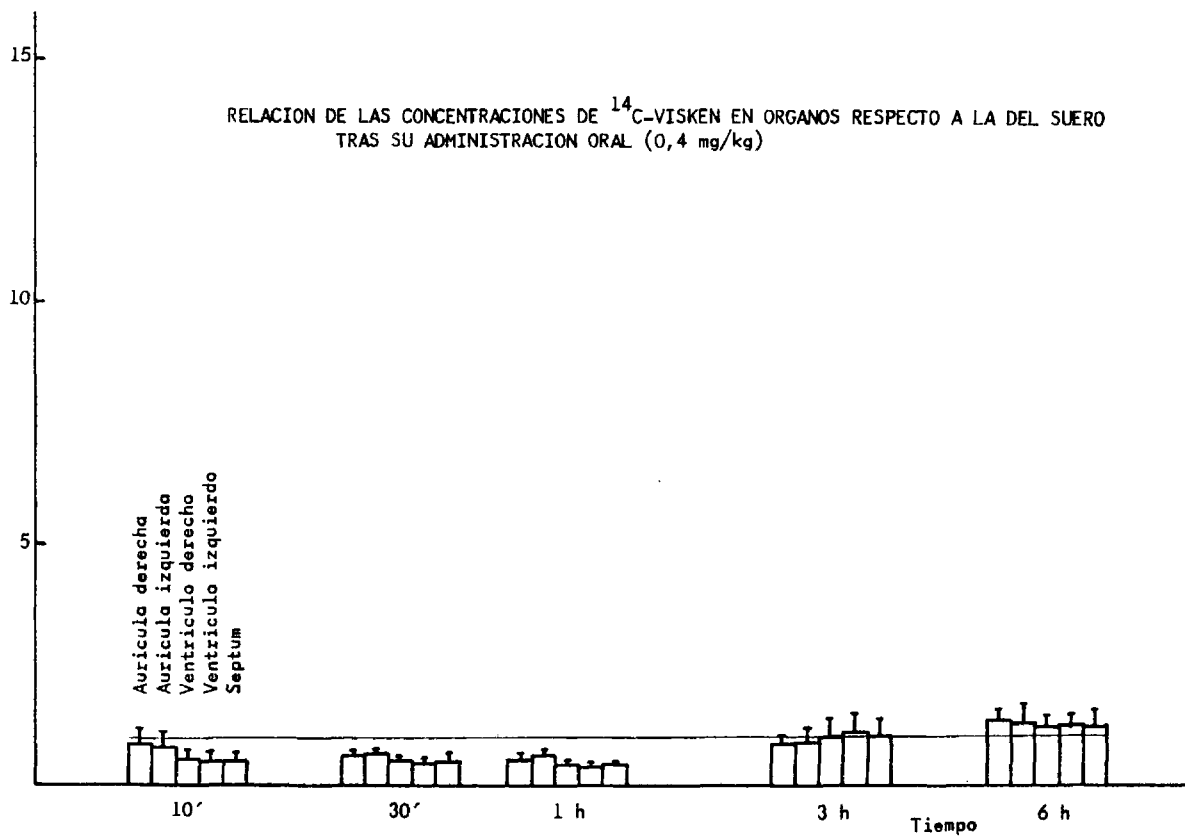
	10'	30'	1 h	3 h	6 h
G. SUPRARRENAL	0.44 ± 0.24	0.36 ± 0.06	0.27 ± 0.03	0.84 ± 0.22	1.11 ± 0.17
AUR. DERECHA	0.87 ± 0.32	0.62 ± 0.05	0.52 ± 0.02	0.87 ± 0.26	1.37 ± 0.24
AUR. IZQUIERDA	0.84 ± 0.27	0.65 ± 0.06	0.60 ± 0.04	0.88 ± 0.31	1.33 ± 0.28
VENT. DERECHO	0.52 ± 0.21	0.52 ± 0.04	0.44 ± 0.03	1.13 ± 0.26	1.27 ± 0.22
VENT. IZQUIERDO	0.49 ± 0.20	0.50 ± 0.03	0.41 ± 0.02	1.11 ± 0.24	1.23 ± 0.28
SEPTUM	0.50 ± 0.18	0.51 ± 0.04	0.49 ± 0.04	1.14 ± 0.28	1.24 ± 0.30
HIGADO	35.54 ± 6.77	21.96 ± 2.98	8.85 ± 0.78	16.55 ± 1.13	13.52 ± 2.53
RINON	4.60 ± 1.49	9.99 ± 3.07	3.75 ± 0.59	5.98 ± 1.39	5.70 ± 1.20
PULMON	1.32 ± 0.57	1.19 ± 0.12	0.63 ± 0.11	1.87 ± 0.46	1.90 ± 0.52
PANCREAS	0.66 ± 0.29	0.66 ± 0.14	0.58 ± 0.05	2.11 ± 1.11	1.10 ± 0.28

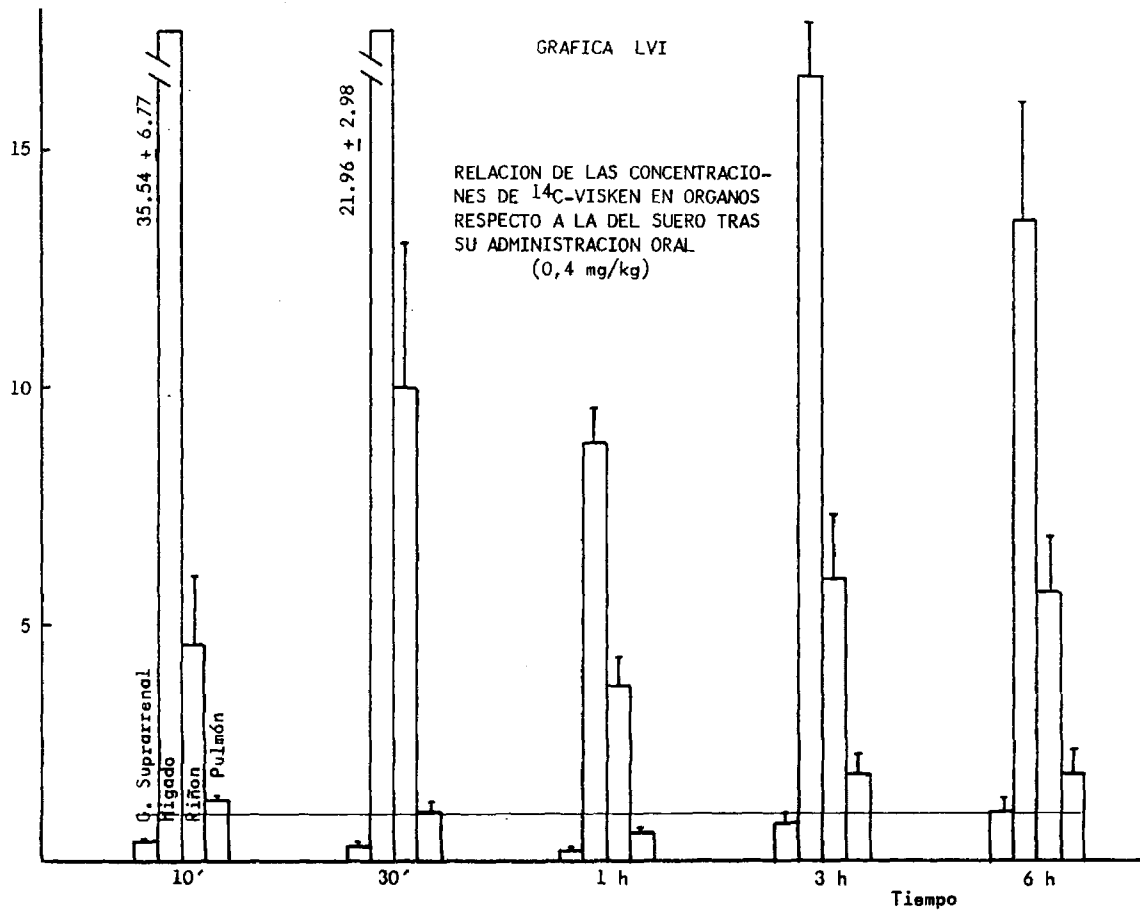
GRAFICA LIV



GRAFICA LV

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -VISKEN EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO  
TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (0,4 mg/kg)





### III.6.8.- DISTRIBUCION DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE POR VIA INTRAVENOSA.

Los niveles plasmáticos de <sup>3</sup>H-mexiletina, tras la administración intravenosa se ajustan a un modelo monocompartimental, como se aprecia en la gráfica LVII. La ecuación que rige la concentración frente a tiempo es:

$$\lg C = -0,088t + 0,774$$

La constante que rige la eliminación desde plasma ( $K_e$ ) es de  $0,202 \text{ h}^{-1}$ . El volumen aparente de distribución es  $1,37 \text{ l/kg}$ .

Las concentraciones del fármaco en los distintos órganos vienen expresadas en las tablas XXXIV y XXXV, y la representación en histogramas en las gráficas LVIII, LIX, LX y LXI, en las que se aprecia que el órgano de mayor captación es el pulmón, con unos valores 5 veces mayores que el tejido cardíaco, siendo, además, irregular en el tiempo, al igual que la que muestra la hipófisis. La mayor captación dentro de las partes estudiadas del S.N.C., es la de la corteza, seguida de amígdala e hipocampo, con valores similares y cerebelo y bulbo, con menor captación. La médula espinal muestra una incorporación y salida de fármaco menor que el resto de las partes estudiadas

y mucho más lenta.

La glándula suprarrenal tiene una distribución similar a la del hipotálamo.

El tejido de menor captación es el del miocardio, sin que existan diferencias en las distintas partes consideradas.

El hígado presenta un máximo de uptake a los 15 minutos de la administración, dentro de los tiempos estudiados, con un valor similar al del pulmón para ese tiempo.

La salida del fármaco desde los órganos, a los tiempos en que la concentración es mayor que la del suero, (tabla XXXVIII) sigue una cinética de primer orden, con unos valores medios de vida media de eliminación similares para cerebelo, bulbo, hipotálamo y glándula suprarrenal ( $27,9 \pm 0,81$  minutos) y una concentración a tiempo cero de  $75,58 \pm 1,84$  ng-Eq/mg. Corteza, amígdala e hipocampo los tienen de  $33,83 \pm 0,59$  minutos. La médula espinal presenta una vida media de eliminación más larga  $65,29$  minutos, con una concentración inicial 3 veces inferior a la de la corteza.

El tejido cardíaco presenta una salida más rápida ( $24,64 \pm 0,34$  minutos) y una concentración media de  $32,1 \pm 0,6$  ng-Eq/mg.

La relación de la concentración en órganos respecto a la del suero viene expresada en las tablas XXXVI y XXXVII, y su representación en los gráficos LXII, LXIII, LXIV y LXV. Esta relación también puede ser ajustada a una cinética de orden 1, (tabla XXIX), mostrando la corteza unos valores de 23,67 veces la concentración del suero a tiempo 0. El miocardio es el que presenta una relación de concentración menor con 5,6 veces de promedio.

NIVELES PLASMATICOS DE  $^3\text{H}$ -MEXILETINA (KOE 1.173) TRAS SU ADMINISTRACION I.V.  
Y ORAL (10 mgr./kg)

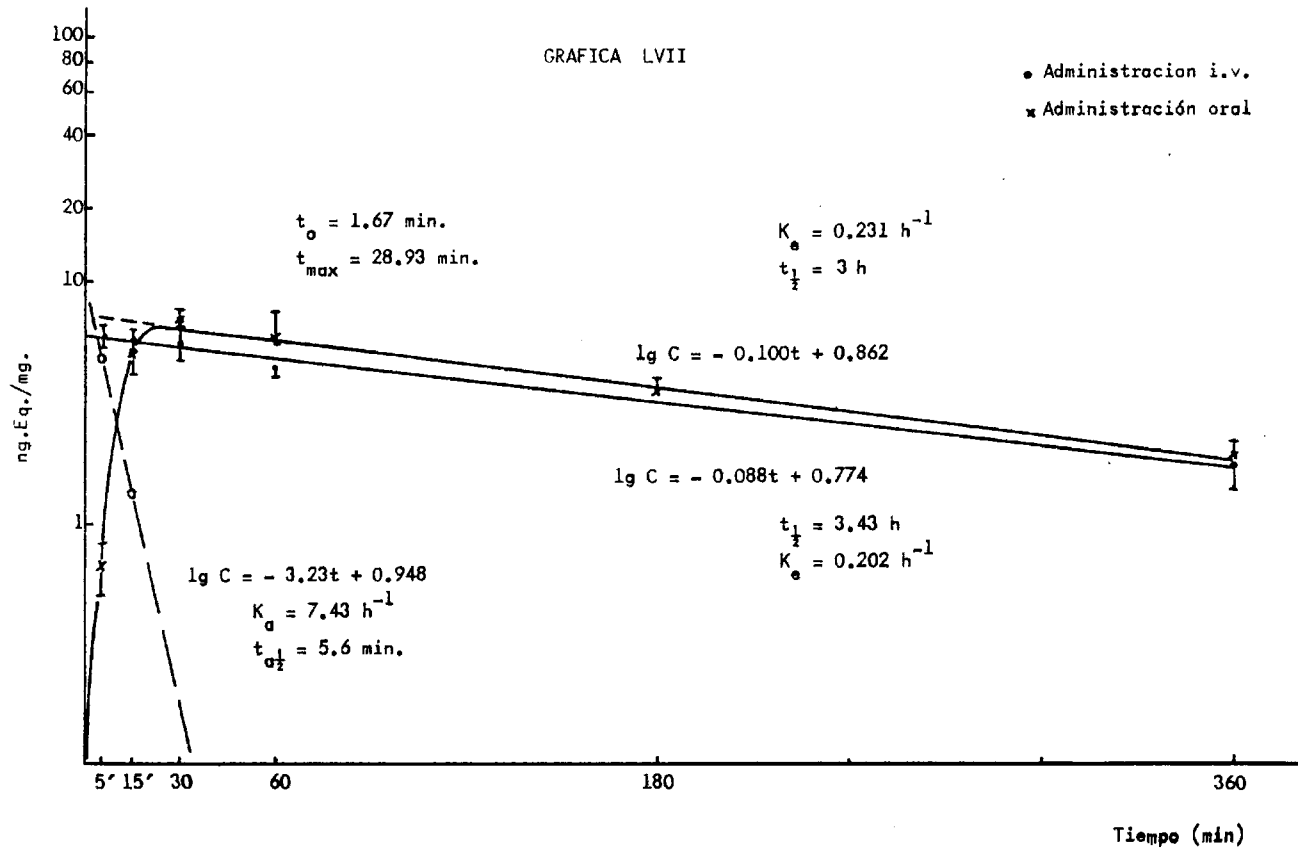


TABLA XXXIV

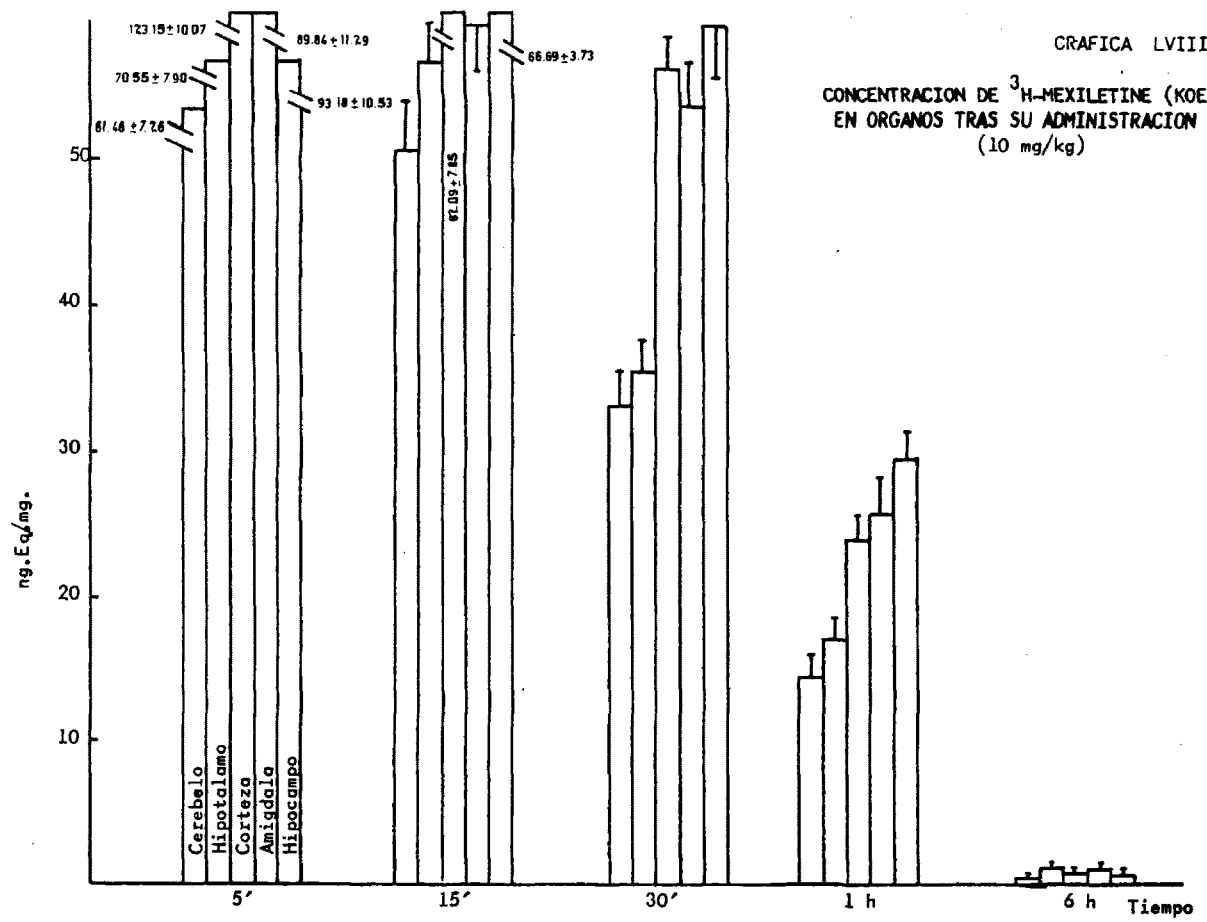
CONCENTRACION EN ORGANOS DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1.173), TRAS SU ADMINISTRACION INTRAVENOSA (10 mg/kg)  
EXPRESADOS EN ng-EQUIVALENTES POR mg Y CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

n = 6	5'	15'	30'	1 h	6 h
SANGRE	11.43 ± 0.45	11.12 ± 0.69	10.71 ± 1.52	8.89 ± 0.22	7.84 ± 0.52
HIPOFISIS	76.95 ± 11.20	54.28 ± 5.90	80.33 ± 7.49	41.88 ± 5.49	4.66 ± 1.31
BAZO	59.99 ± 2.71	34.51 ± 4.44	38.77 ± 2.77	18.53 ± 1.78	-----
CEREBELO	61.46 ± 7.26	50.78 ± 3.17	33.20 ± 2.34	14.79 ± 1.16	0.41 ± 0.09
BULBO	63.33 ± 6.57	54.63 ± 2.94	35.83 ± 2.44	18.08 ± 1.49	0.91 ± 0.41
HIPOTALAMO	70.55 ± 7.90	56.80 ± 2.64	35.61 ± 2.10	17.28 ± 1.20	1.11 ± 0.23
CORTEZA	123.15 ± 10.07	82.09 ± 7.85	56.26 ± 2.41	24.07 ± 1.64	0.79 ± 0.28
AMIGDALA	89.84 ± 11.29	59.37 ± 3.28	53.60 ± 3.08	25.92 ± 1.44	1.14 ± 0.16
HIPOCAMPO	93.18 ± 10.53	66.69 ± 3.73	59.32 ± 3.78	29.47 ± 2.24	0.72 ± 0.23
M. ESPINAL	28.76 ± 2.27	40.21 ± 3.69	31.45 ± 2.25	24.51 ± 1.31	0.17 ± 0.13

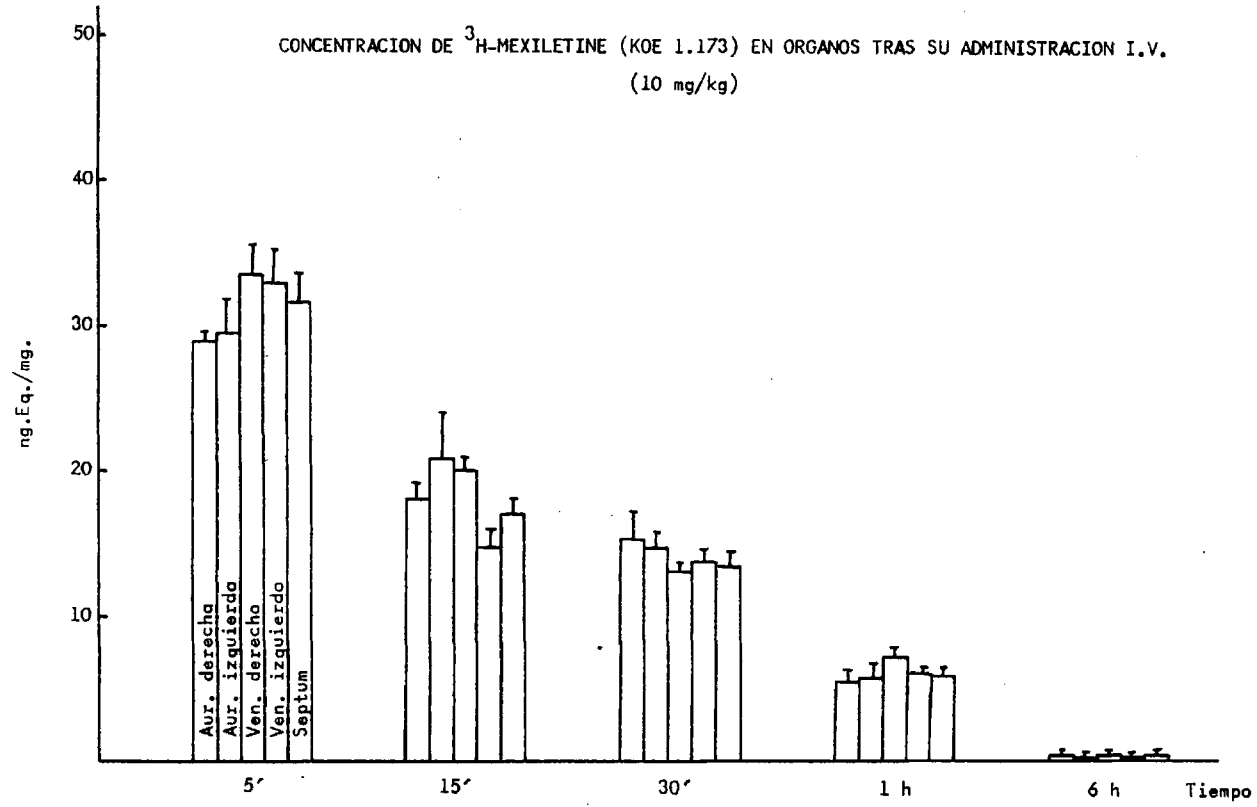
TABLA XXXV

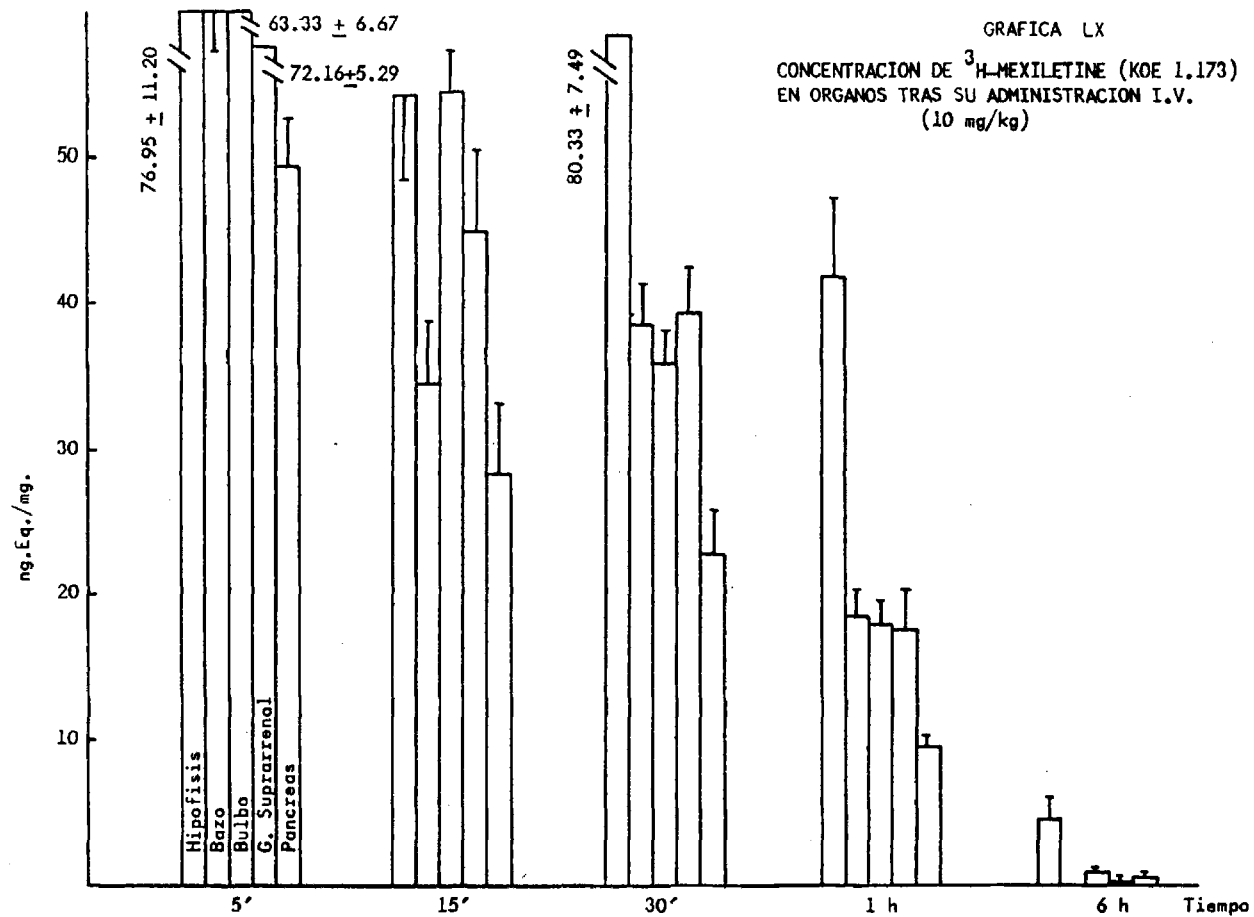
CONCENTRACION EN ORGANOS DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1.173), TRAS SU ADMINISTRACION INTRAVENOSA (10 mg/kg)  
EXPRESADA EN ng-EQUIVALENTES POR mg. Y CORREGIDOS PARA SANGRE REMANENTE

n = 6	5'	15'	30'	1 h	6 h
G. SUPRARRENAL	72.16 ± 5.29	45.48 ± 5.24	39.49 ± 3.25	17.72 ± 2.64	0.17 ± 0.14
AUR. DERECHA	29.01 ± 0.58	17.97 ± 0.98	15.28 ± 1.63	5.65 ± 0.70	0.23 ± 0.13
AUR. IZQUIERDA	29.63 ± 2.30	20.80 ± 3.33	14.83 ± 0.95	5.80 ± 0.91	0.16 ± 0.11
VEN. DERECHO	33.70 ± 2.00	19.93 ± 0.86	12.95 ± 0.67	7.12 ± 0.61	0.22 ± 0.14
VEN. IZQUIERDO	33.03 ± 2.36	14.84 ± 1.09	13.72 ± 0.95	5.93 ± 0.44	0.19 ± 0.11
SEPTUM	31.75 ± 1.85	17.06 ± 0.85	13.43 ± 0.83	5.85 ± 0.64	0.23 ± 0.14
HIGADO	42.42 ± 5.69	76.06 ± 4.96	58.85 ± 4.38	47.64 ± 3.19	3.11 ± 0.45
RIÑON	71.80 ± 8.20	48.19 ± 2.83	47.59 ± 2.67	28.67 ± 7.19	0.32
PULMON	160.72 ± 15.91	81.58 ± 8.56	145.10 ± 24.12	44.76 ± 4.47	0.61 ± 0.19
SUERO	5.94 ± 0.61	5.79 ± 0.47	5.63 ± 0.83	4.38 ± 0.27	1.79 ± 0.38
PANCREAS	49.64 ± 3.07	28.75 ± 4.46	22.88 ± 3.02	9.48 ± 0.59	0.52 ± 0.08



GRAFICA LIX





GRAFICA LXI

CONCENTRACION DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE  
(KOE 1173) EN ORGANOS TRAS SU ADMINI-  
STRACION I.V. (10 mg/kg)

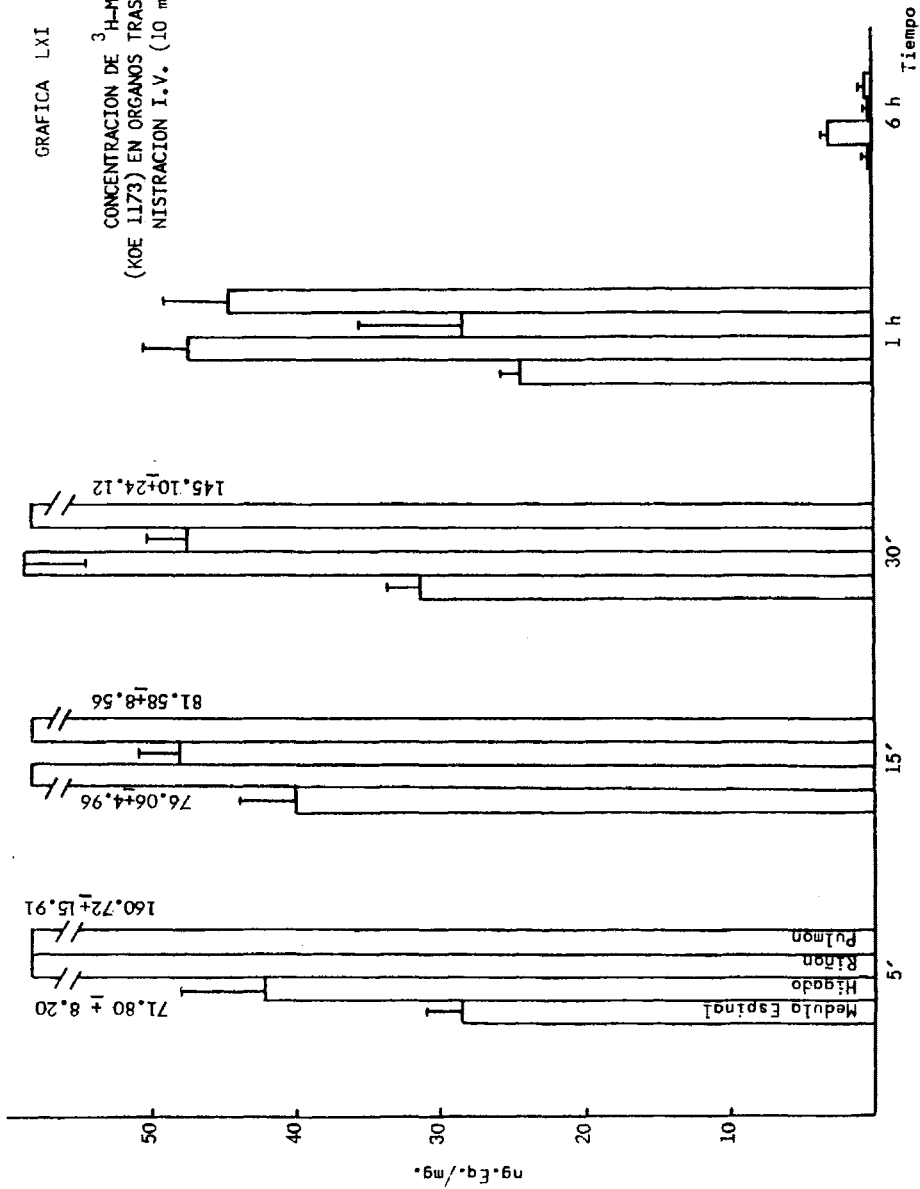


TABLA XXXVI

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^3\text{H}$ -MEXILETINE (KOE 1.173) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)

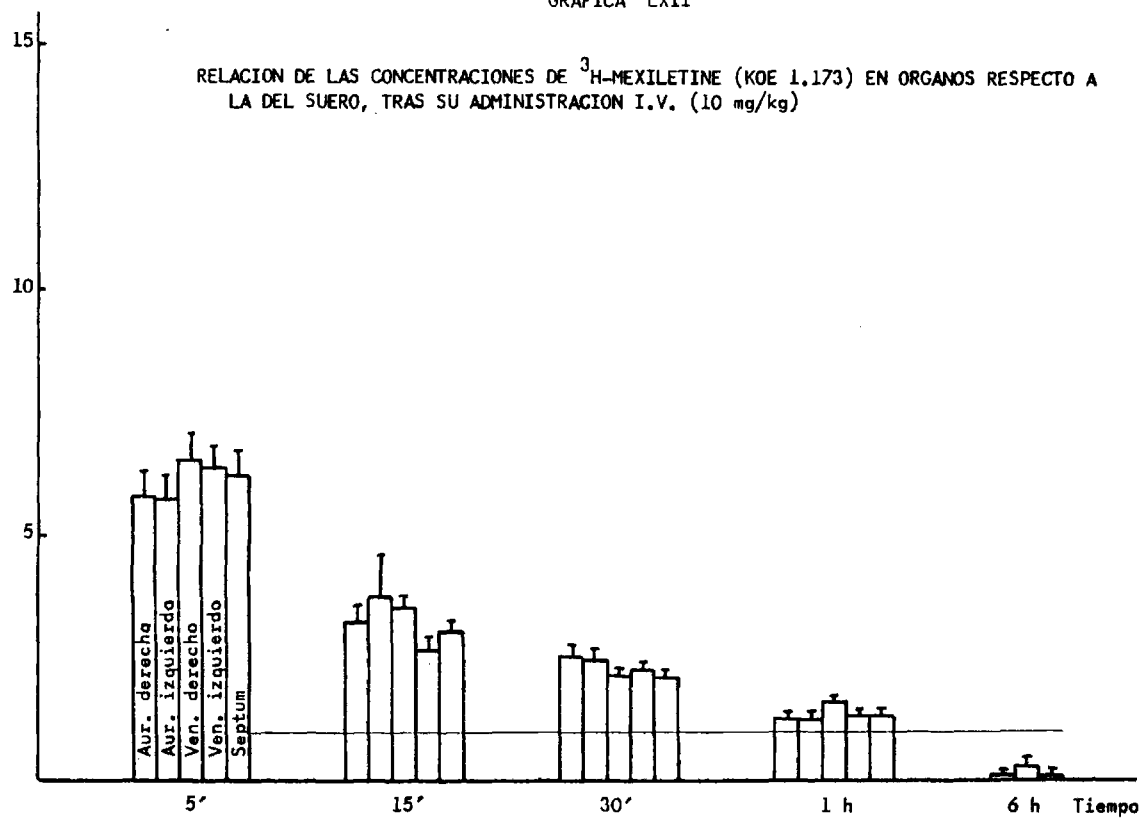
	5'	15'	30'	1 h	6 h
SANGRE	1.01 $\pm$ 0.12	0.78 $\pm$ 0.40	1.80 $\pm$ 0.28	2.04 $\pm$ 0.13	4.56 $\pm$ 0.52
HIPOFISIS	14.62 $\pm$ 1.87	9.79 $\pm$ 1.01	13.58 $\pm$ 1.73	9.63 $\pm$ 1.41	1.23 $\pm$ 0.68
BAZO	11.92 $\pm$ 1.32	6.15 $\pm$ 0.73	6.46 $\pm$ 0.51	4.16 $\pm$ 0.26	0.26 $\pm$ 0.26
CEREBELO	11.72 $\pm$ 1.01	9.15 $\pm$ 0.72	5.53 $\pm$ 0.45	3.32 $\pm$ 0.11	0.25 $\pm$ 0.08
BULBO	12.11 $\pm$ 0.97	9.83 $\pm$ 0.67	5.97 $\pm$ 0.43	4.05 $\pm$ 0.15	0.60 $\pm$ 0.26
HIPOTALAMO	13.58 $\pm$ 1.40	10.26 $\pm$ 0.76	5.93 $\pm$ 0.40	3.88 $\pm$ 0.09	0.73 $\pm$ 0.19
CORTEZA	23.82 $\pm$ 1.72	15.07 $\pm$ 2.17	9.37 $\pm$ 0.47	5.46 $\pm$ 0.34	0.39 $\pm$ 0.07
AMIGDALA	17.12 $\pm$ 1.75	10.75 $\pm$ 0.86	8.21 $\pm$ 0.54	5.87 $\pm$ 0.28	0.66 $\pm$ 0.05
HIPOCAMPO	17.74 $\pm$ 1.29	12.02 $\pm$ 0.98	10.09 $\pm$ 0.69	6.65 $\pm$ 0.36	0.42 $\pm$ 0.13
M. ESPINAL	5.57 $\pm$ 0.44	7.07 $\pm$ 0.30	5.21 $\pm$ 0.37	5.54 $\pm$ 0.21	0.28 $\pm$ 0.17

TABLA XXXVII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1.173) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)

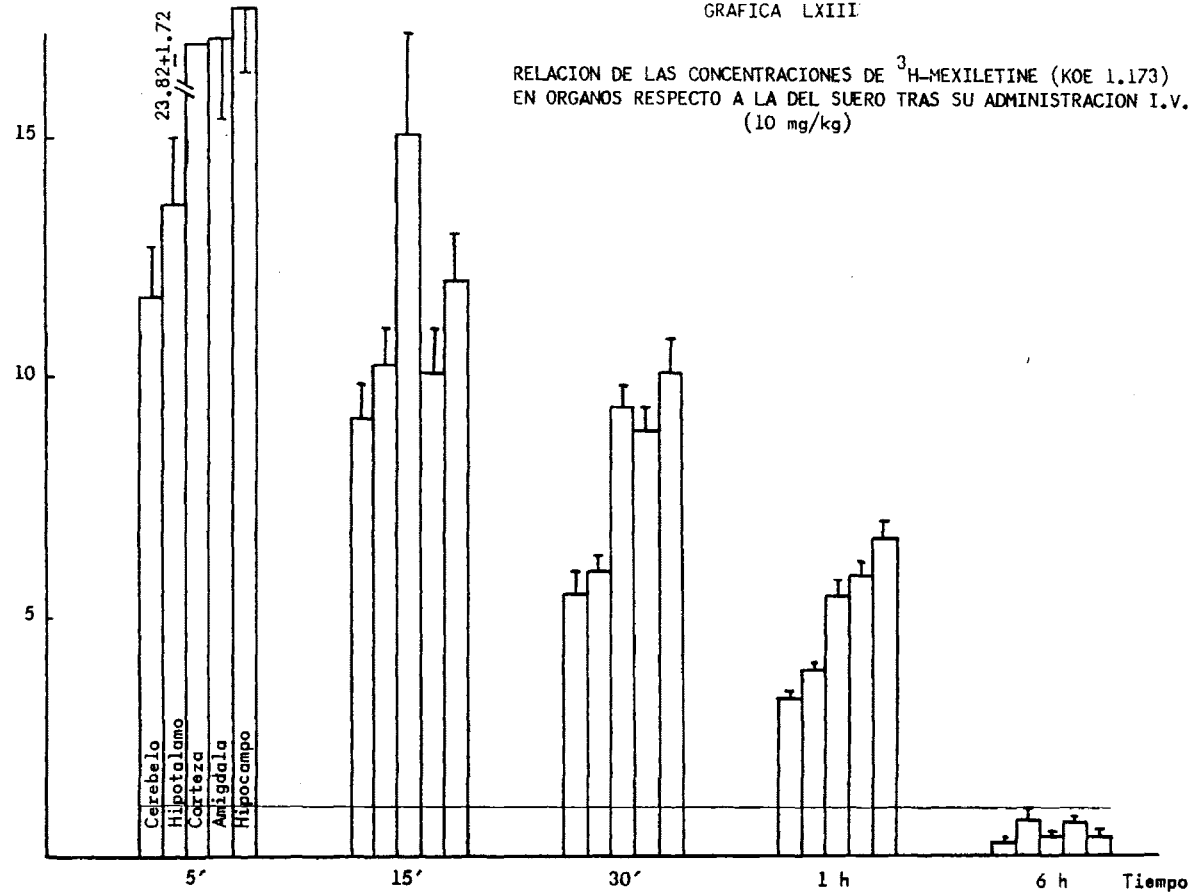
	5'	15'	30'	1 h	6 h
G. SUPRARRENAL	13.97 ± 0.97	8.10 ± 0.86	6.52 ± 0.47	3.69 ± 0.18	0.36 ± 0.20
AUR. DERECHA	5.78 ± 0.60	3.24 ± 0.26	2.54 ± 0.25	1.26 ± 0.12	0.07 ± 0.05
AUR. IZQUIERDA	5.75 ± 0.46	3.80 ± 0.79	2.50 ± 0.23	1.28 ± 0.15	0.32 ± 0.18
VENTR. DERECHO	6.56 ± 0.49	3.57 ± 0.21	2.16 ± 0.13	1.63 ± 0.06	0.11 ± 0.11
VENTR. IZQUIERDO	6.38 ± 0.39	2.68 ± 0.25	2.28 ± 0.15	1.35 ± 0.09	0.11 ± 0.11
SEPTUM	6.21 ± 0.53	3.06 ± 0.19	2.12 ± 0.18	1.32 ± 0.11	0.09 ± 0.08
HIGADO	8.50 ± 1.38	13.66 ± 1.13	9.81 ± 0.77	10.84 ± 0.78	1.97 ± 0.42
RIÑON	13.86 ± 1.50	8.79 ± 0.91	7.99 ± 0.65	6.47 ± 1.33	0.01 ± 0.01
PULMON	32.68 ± 5.18	14.95 ± 1.89	24.48 ± 4.36	10.23 ± 1.06	0.29 ± 0.13
PANCREAS	9.97 ± 1.21	4.96 ± 0.66	3.71 ± 0.46	3.08 ± 0.88	0.27 ± 0.08

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1.173) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)

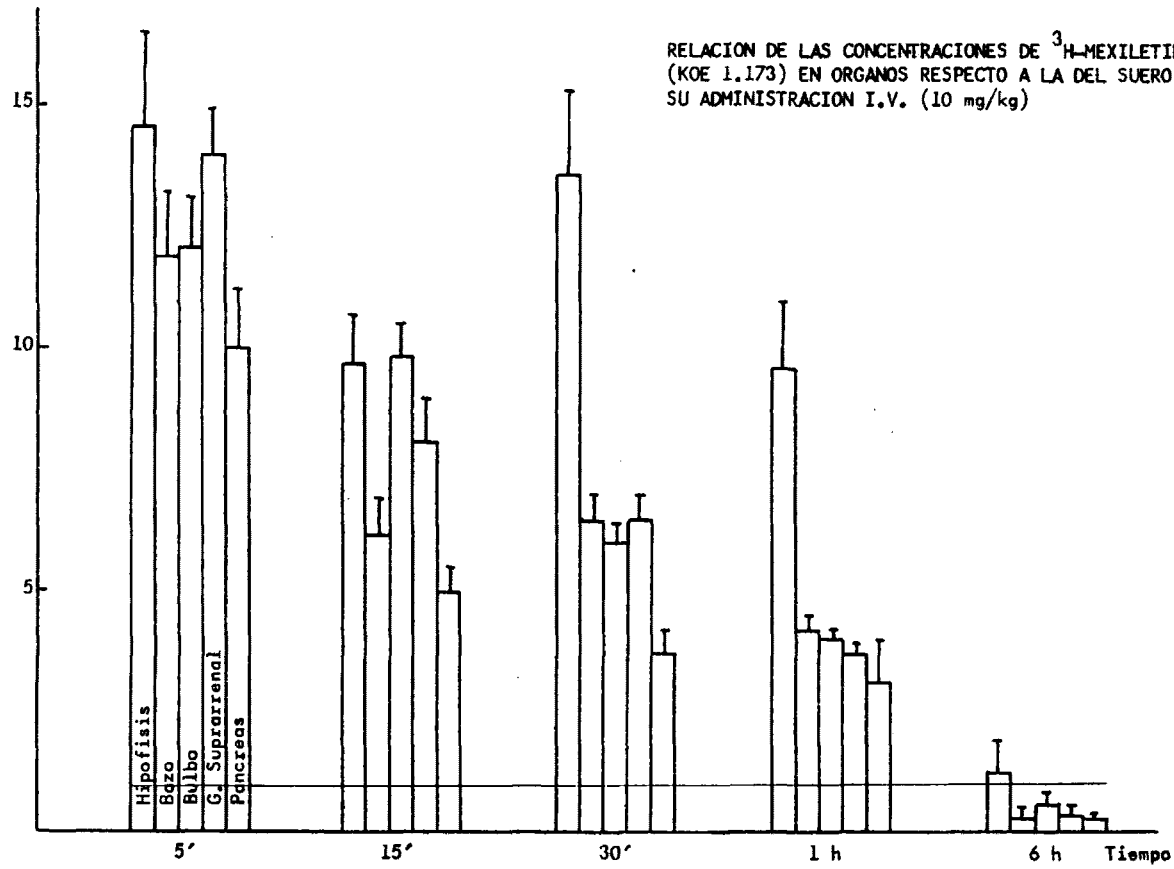


GRAFICA LXIII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1.173)  
EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO TRAS SU ADMINISTRACION I.V.  
(10 mg/kg)



RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE  
(KOE 1.173) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO TRAS  
SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)



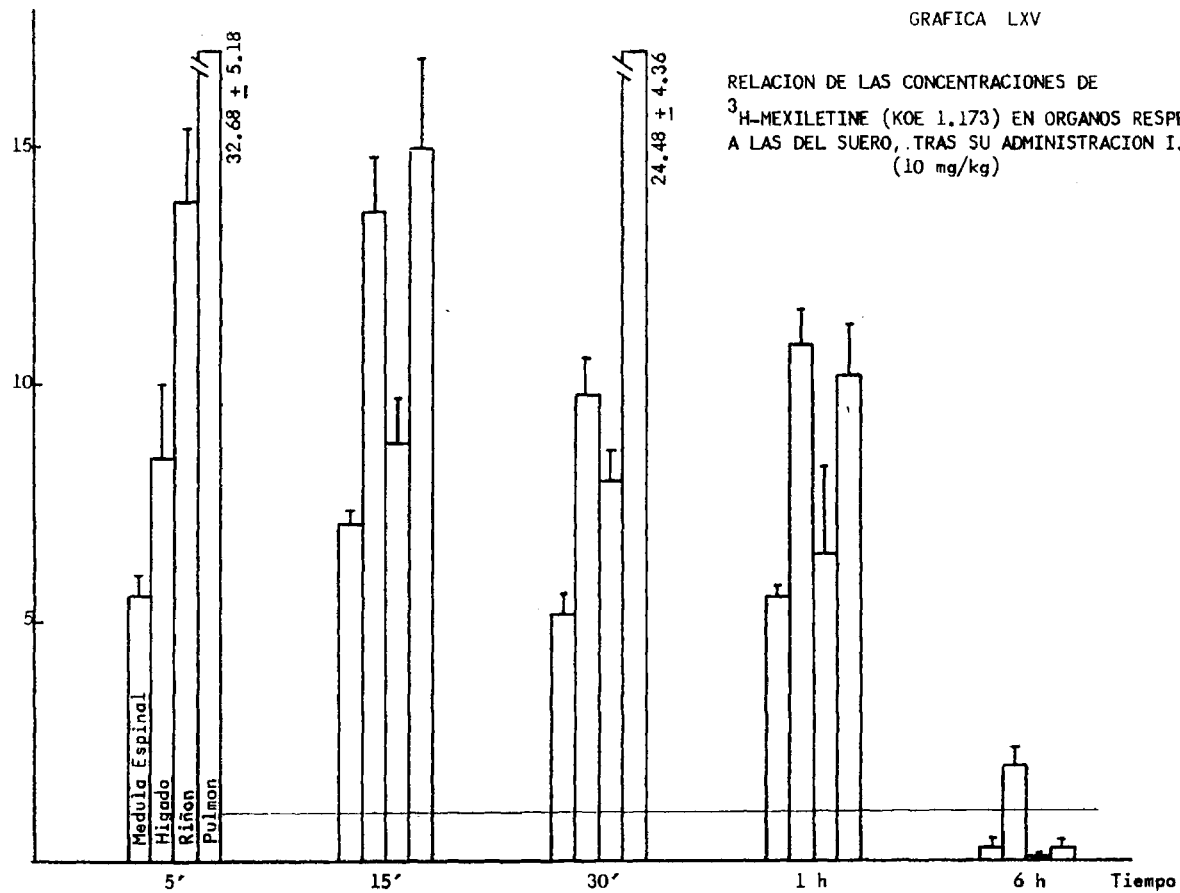


TABLA XXXVIII

PARAMETROS DE DISTRIBUCION DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE INTRAVENOSO

	r	K <sub>d</sub>	C <sub>o</sub>	T <sub>d<sub>1</sub></sub> (min)
BAZO	0.928	1.126	58.50	36.94
CEREBELO	0.999	1.561	72.61	26.31
BULBO	0.998	1.402	73.58	29.66
HIPOTALAMO	0.999	1.555	80.84	26.75
CORTEZA	0.998	1.737	134.86	33.94
AMIGDALA	0.982	1.270	93.38	32.75
HIPOCAMPO	0.987	1.195	99.29	34.80
MED. ESP.	0.983	0.637	45.55	65.29
G. SUPRAR.	0.984	1.439	75.29	28.90
AUR. DECHA.	0.986	1.697	31.70	24.51
AUR. IZQ.	0.998	1.750	33.84	23.77
VEN. DECH.	0.978	1.612	33.05	25.80
VEN. IZQ.	0.951	1.670	30.38	24.90
SEPTUM	0.980	1.717	31.55	24.22
HIGADO	0.999	0.546	82.23	76.20
RIÑON	0.956	0.900	70.42	46.20
PANCREAS	0.987	1.701	51.45	58.8

TABLA XXXIX

PARAMETROS DE DISTRIBUCION DE LA RELACION CONCENTRACION TEJIDOS/  
 CONCENTRACION EN SUERO DE <sup>3</sup>H-MEXILETINA INTRAVENOSA.

	r	K <sub>d</sub>	C.E. (t=0)
BAZO	0.980	0.956	10.31
CEREBELO	0.988	1.384	12.56
BULBO	0.977	1.209	12.75
HIPOTALAMO	0.975	1.366	14.07
CORTEZA	0.978	1.547	23.67
AMIGDALA	0.96	1.064	16.13
HIPOCAMPO	0.971	0.989	17.20
MED. ESP.	0.91	0.261	6.86
G. SUPRAR.	0.968	1.334	13.31
AUR. DECHA.	0.977	1.542	5.64
AUR. IZQ.	0.992	1.591	5.99
VENT. DERCH.	0.919	1.406	5.74
VENT. IZQ.	0.909	1.468	5.28
SEPTUM	0.94	1.536	5.46
HIGADO	0.991	0.322	13.64
RIÑON	0.997	0.714	12.36
PANCREAS	0.900	1.110	8.11

### III.6.9.- DISTRIBUCION DE $^3\text{H}$ -MEXILETINA POR VIA ORAL.

La concentración en plasma frente a tiempo (gráfica LVII) muestra, al igual que tras la administración por vía intravenosa, una disposición monocompartimental, con una constante de eliminación  $K_e$  sensiblemente igual que por vía intravenosa ( $0,231 \text{ h}^{-1}$ ). El pic serum se alcanza a los 28,9 minutos, existiendo un retardo en la absorción de 1,67 minutos. La constante de incorporación desde tubo digestivo, calculada por el método de los puntos residuales muestra un valor de  $7,43 \text{ h}^{-1}$  lo que indica una buena absorción por esta vía, con una biodisponibilidad del 97%.

Las concentraciones en órganos vienen expuestas en las tablas XL y XLI y su representación en las gráficas LXVI, LXVII, LXVIII y LXIX.

Las máximas concentraciones en todos los tejidos salvo para el hígado, se obtiene a los 15 minutos de la administración, dentro de los tiempos estudiados.

Las concentraciones en pulmón son similares a las encontradas por vía intravenosa; por el contrario, en el S.N.C. se encuentran valores entre 7 y 10 veces menores. La disminución

en glándula suprarrenal es menos evidente.

En miocardio existen unas concentraciones ligeramente inferiores que tras la administración por vía intravenosa, predominando una ligera mayor captación en aurículas sobre ventrículos.

El hígado tiene unos valores casi dobles que por vía intravenosa. El hecho de que no alcance el máximo de concentración a los 5 minutos tras la administración oral puede estar en relación con el retardo en la absorción ( $t_0 = 1,67$ ) y la vida media de absorción  $t_{0\frac{1}{2}} = 5,6$  minutos.

La relación de concentraciones (tablas XLII y XLIII) y su representación (gráficas LXX, LXXI, LXXII y LXXIII) muestran al hígado como órgano de mayor captación relativa a todos los tiempos, siendo mayor que por vía intravenosa, seguido de pulmón y riñón.

Las tablas XLIV y XLV muestran el ajuste a una cinética de primer orden de la eliminación del fármaco desde S.N.C. en el que se aprecia una disminución en la velocidad de salida desde éste (vida media de  $69,85 \pm 2,62$  minutos). La médula espinal, por el contrario mantiene una vida media similar.

El resto de tejidos tiene una cinética de eliminación

que no se ajusta a una de primer orden, resultando ésta comple-  
ja.

TABLA XL

CONCENTRACION EN ORGANOS DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1.173) TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg) EXPRESADA EN ng-Eq POR mg Y CORREGIDA PARA LA SANGRE REMANENTE

	5'	15'	30'	1 h	3 h	6 h
SANGRE	0.29 ± 0.14	3.07 ± 0.61	4.29 ± 0.84	4.49 ± 0.50	2.64 ± 0.11	0.77 ± 0.08
HIPOFISIS	1.64 ± 0.77	14.33 ± 4.49	13.09 ± 2.71	10.87 ± 3.53	5.33 ± 2.35	1.20 ± 0.67
BAZO	0.14 ± 0.08	23.62 ± 9.10	24.23 ± 12.42	8.39 ± 0.72	1.59 ± 0.72	0.25 ± 0.05
CEREBELO	0.19 ± 0.1	8.84 ± 1.89	7.87 ± 2.08	5.18 ± 1.85	1.45 ± 0.41	0.28 ± 0.12
BULBO	0.20 ± 0.09	9.48 ± 2.67	7.76 ± 1.99	5.47 ± 1.39	1.42 ± 0.23	0.41 ± 0.08
HIPOTALAMO	0.22 ± 0.12	9.86 ± 2.81	7.53 ± 2.22	5.23 ± 1.52	1.46 ± 0.52	0.50 ± 0.22
CORTEZA	0.39 ± 0.15	14.25 ± 2.71	12.20 ± 2.20	7.28 ± 1.76	2.14 ± 0.61	0.36 ± 0.18
AMIGDALA	0.28 ± 0.12	10.30 ± 1.92	11.61 ± 1.98	7.84 ± 2.01	1.63 ± 0.54	0.51 ± 0.43
HIPOCAMPO	0.31 ± 0.21	11.57 ± 2.01	12.85 ± 2.81	8.92 ± 1.58	1.71 ± 0.24	0.33 ± 0.18
M. ESPINAL	0.10 ± 0.08	7.00 ± 2.21	6.81 ± 1.99	7.42 ± 1.77	1.20 ± 0.62	0.20 ± 0.16

TABLA XLI

CONCENTRACION EN ORGANOS DE  $^3\text{H}$ -MEXILETINE (KOE 1.173) TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg) EXPRESADA EN ng-Eq POR mg Y CORREGIDA PARA LA SANGRE REMANENTE

	5'	15'	30'	1 h	3 h	6 h
G. SUPRARRENAL	0.81 $\pm$ 0.38	41.40 $\pm$ 12.89	20.30 $\pm$ 4.50	8.98 $\pm$ 0.77	3.85 $\pm$ 0.64	2.14 $\pm$ 0.30
AUR. DERECHA	0.70 $\pm$ 0.28	19.89 $\pm$ 3.86	10.85 $\pm$ 2.60	5.79 $\pm$ 0.58	1.59 $\pm$ 0.05	1.28 $\pm$ 0.23
AUR. IZQUIERDA	0.71 $\pm$ 0.31	20.02 $\pm$ 3.16	10.53 $\pm$ 2.28	5.94 $\pm$ 0.72	1.71 $\pm$ 0.31	0.32 $\pm$ 0.21
VENTR. DERECHO	0.25 $\pm$ 0.09	13.06 $\pm$ 3.99	4.89 $\pm$ 1.31	2.66 $\pm$ 0.42	2.46 $\pm$ 0.15	0.53 $\pm$ 0.05
VENTR. IZQUIERDO	0.40 $\pm$ 0.18	15.72 $\pm$ 2.84	8.19 $\pm$ 1.51	5.69 $\pm$ 0.38	1.85 $\pm$ 0.48	0.46 $\pm$ 0.1
SEPTUM	0.30 $\pm$ 0.15	14.18 $\pm$ 2.42	8.07 $\pm$ 1.40	5.70 $\pm$ 0.51	1.99 $\pm$ 0.52	0.48 $\pm$ 0.2
HIGADO	18.39 $\pm$ 6.04	123.29 $\pm$ 30.78	129.78 $\pm$ 30.42	43.07 $\pm$ 6.73	17.80 $\pm$ 5.22	5.87 $\pm$ 0.77
RIÑON	0.49 $\pm$ 0.14	65.09 $\pm$ 17.38	47.97 $\pm$ 11.01	31.95 $\pm$ 2.96	8.43 $\pm$ 0.22	4.47 $\pm$ 1.49
PULMON	0.91 $\pm$ 0.25	99.71 $\pm$ 36.44	55.32 $\pm$ 16.42	30.23 $\pm$ 8.91	7.82 $\pm$ 0.8	1.55 $\pm$ 0.48
SUERO	0.67 $\pm$ 0.16	4.96 $\pm$ 0.83	6.80 $\pm$ 1.67	5.80 $\pm$ 1.33	3.32 $\pm$ 0.45	1.89 $\pm$ 0.27
PANCREAS	1.22 $\pm$ 0.5	18.25 $\pm$ 4.77	11.90 $\pm$ 3.32	6.98 $\pm$ 1.27	3.93 $\pm$ 0.84	1.47 $\pm$ 0.03

GRAFICA LXVI

CONCENTRACION DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1173)  
EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION ORAL  
(10 mg/kg)

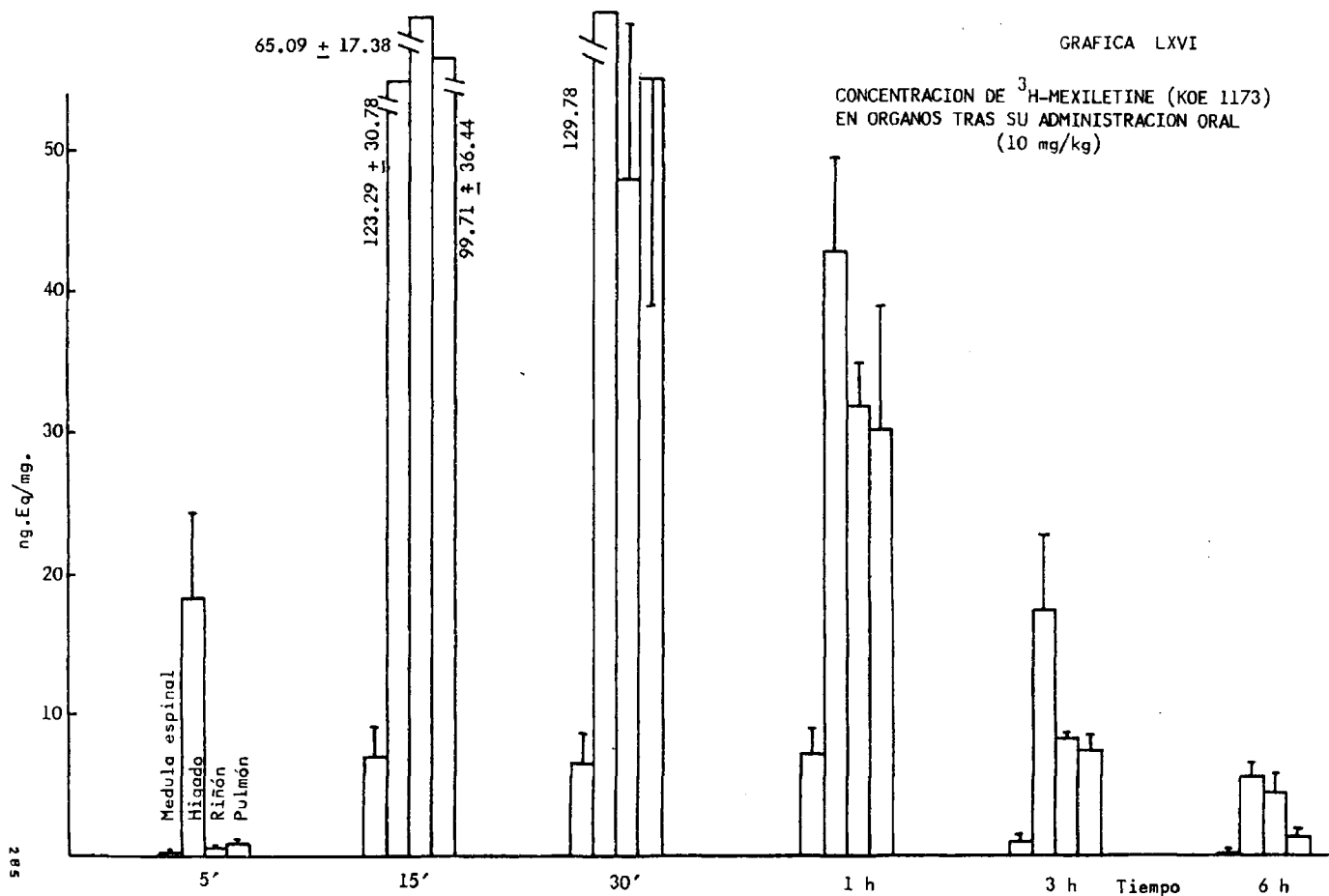
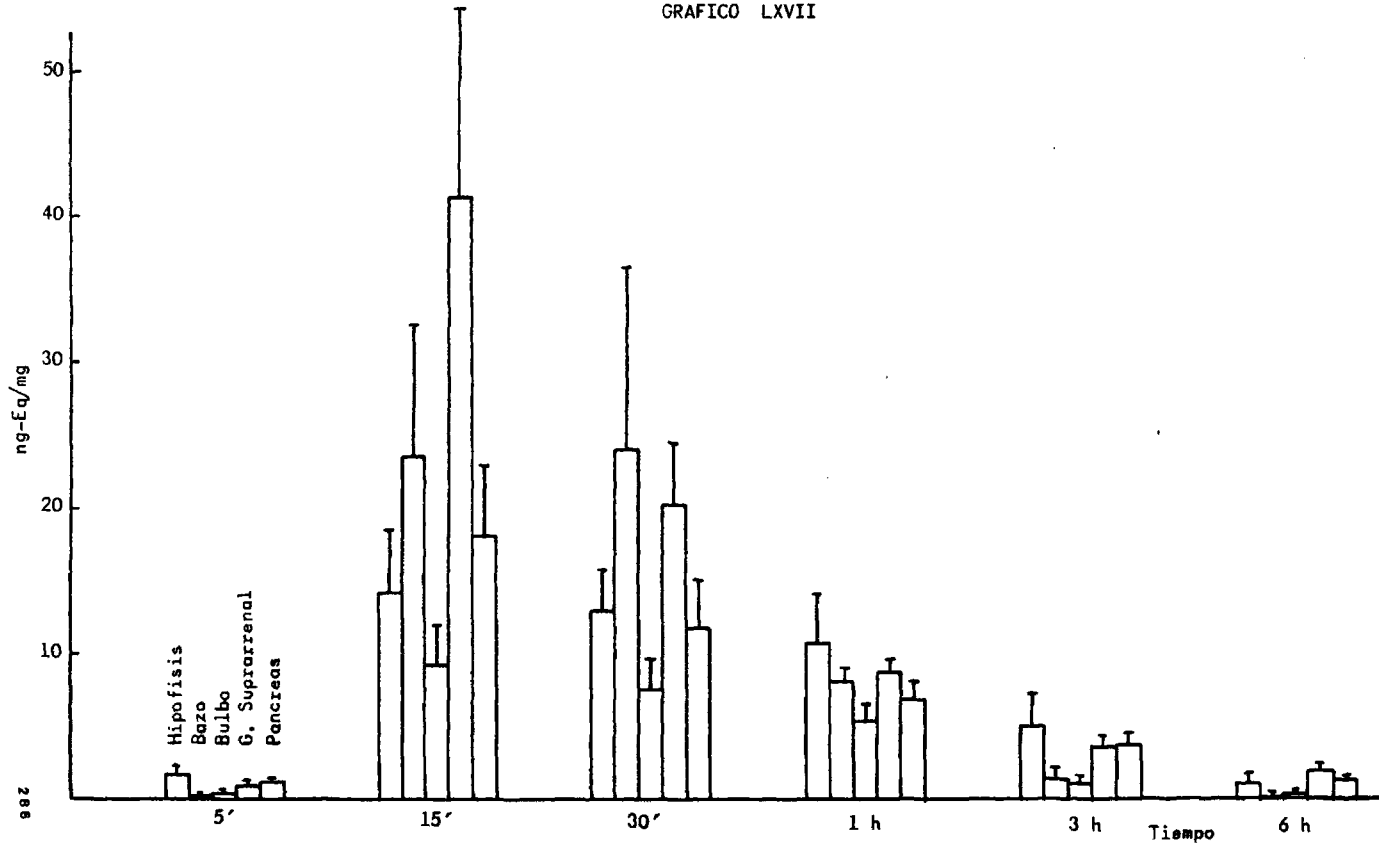
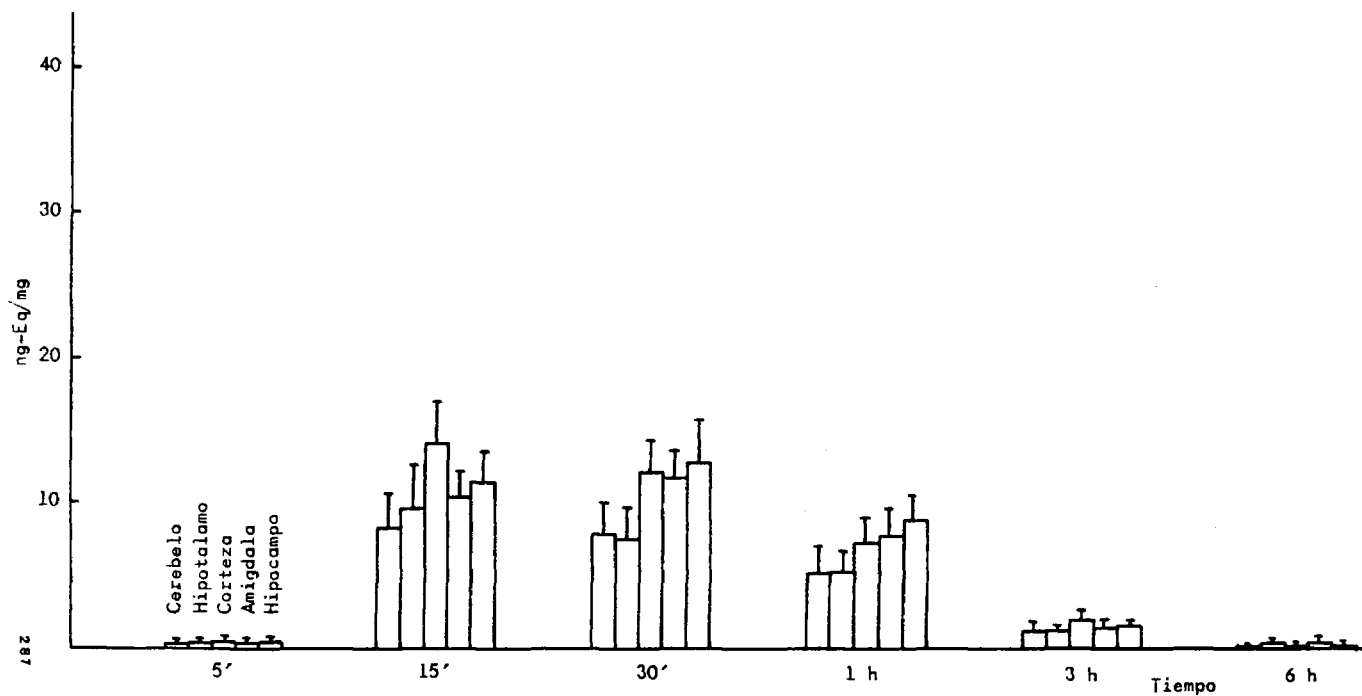


GRAFICO LXVII



GRAFICA LXVIII

CONCENTRACION DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1173) EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION ORAL  
(10 mg/kg)



CONCENTRACION DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1173) EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION ORAL  
(10 mg/kg)

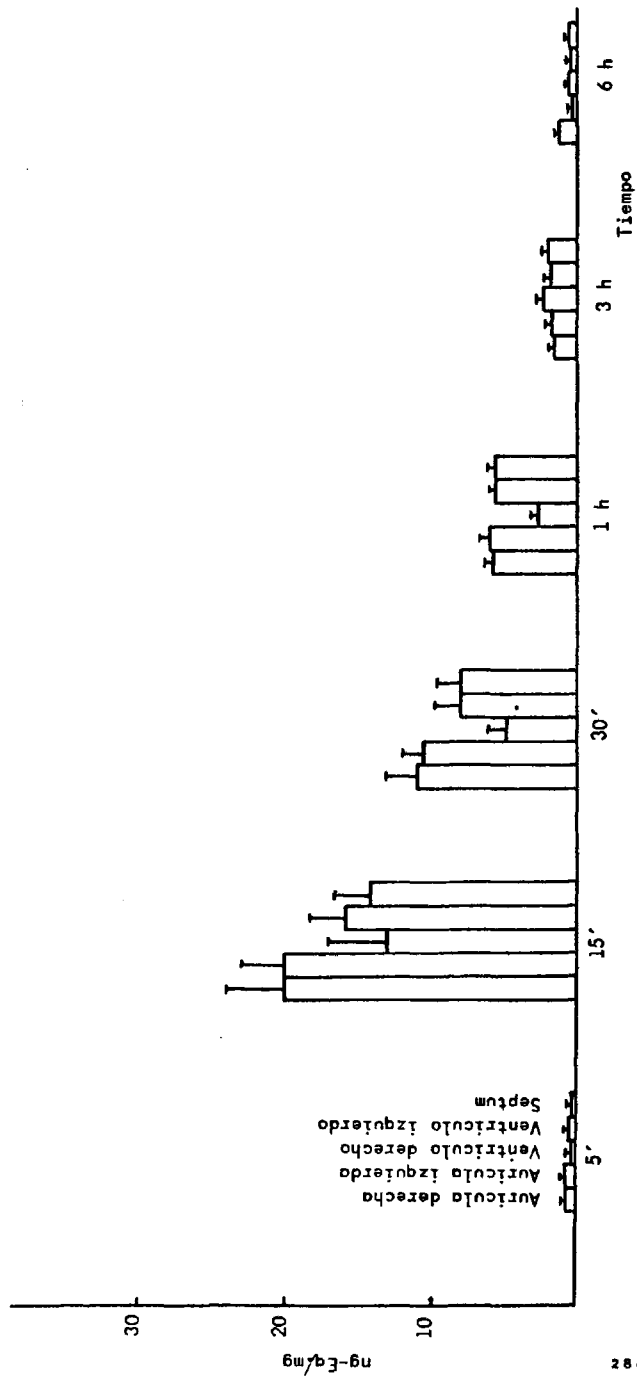


TABLA XLII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1173) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO  
 TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg)

	5'	15'	30'	1 h	3 h	6 h
SANGRE	0.28 ± 0.19	0.62 ± 0.05	0.65 ± 0.04	0.68 ± 0.08	0.81 ± 0.07	0.41 ± 0.02
HIPOFISIS	2.07 ± 1.02	2.77 ± 0.6	2.45 ± 0.4	1.72 ± 0.46	1.75 ± 0.97	0.86 ± 0.17
BAZO	0.19 ± 0.11	4.59 ± 1.39	3.95 ± 2.04	1.31 ± 0.19	0.52 ± 0.21	0.13 ± 0.01
CEREBELO	0.28 ± 0.15	1.78 ± 0.89	1.16 ± 0.60	0.89 ± 0.51	0.44 ± 0.20	0.15 ± 0.08
BULBO	0.24 ± 0.09	1.89 ± 0.4	2.31 ± 0.27	0.83 ± 0.23	0.45 ± 0.13	0.21 ± 0.03
HIPOTALAMO	0.32 ± 0.12	1.99 ± 0.75	1.11 ± 0.54	0.75 ± 0.30	0.44 ± 0.20	0.26 ± 0.13
CORTEZA	0.58 ± 0.21	2.87 ± 1.21	1.79 ± 0.38	1.05 ± 0.44	0.65 ± 0.25	0.19 ± 0.09
AMIGDALA	0.42 ± 0.18	2.08 ± 0.98	1.71 ± 0.77	1.13 ± 0.51	0.49 ± 0.24	0.27 ± 0.11
HIPOCAMPO	0.46 ± 0.19	2.34 ± 1.11	1.89 ± 0.65	1.29 ± 0.66	0.52 ± 0.33	0.17 ± 0.09
M. ESPINAL	0.15 ± 0.07	1.41 ± 0.89	1 ± 0.30	1.07 ± 0.44	0.36 ± 0.18	0.11 ± 0.06

TABLA XLIII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^3\text{H}$ -MEXILETINE (KOE 1173) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO  
 TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg)

	5'	15'	30'	1 h	3 h	6 h
G. SUPRARRENAL	2.31 $\pm$ 1.75	8.25 $\pm$ 1.93	3.14 $\pm$ 0.61	1.38 $\pm$ 0.16	1.21 $\pm$ 0.37	1.13 $\pm$ 0.02
AUR. DERECHA	0.92 $\pm$ 0.39	4.14 $\pm$ 0.73	1.61 $\pm$ 0.21	0.88 $\pm$ 0.08	0.48 $\pm$ 0.05	0.68 $\pm$ 0.09
AUR. IZQUIERDA	1.06 $\pm$ 0.41	4.04 $\pm$ 1.52	1.55 $\pm$ 0.55	0.86 $\pm$ 0.39	0.52 $\pm$ 0.26	0.17 $\pm$ 0.14
VENTR. DERECHO	0.62 $\pm$ 0.4	2.67 $\pm$ 0.68	0.73 $\pm$ 0.16	0.41 $\pm$ 0.08	0.77 $\pm$ 0.16	0.29 $\pm$ 0.02
VENTR. IZQUIERDO	0.59 $\pm$ 0.28	3.96 $\pm$ 1.21	1.20 $\pm$ 0.48	0.82 $\pm$ 0.38	0.56 $\pm$ 0.18	0.24 $\pm$ 0.16
SEPTUM	0.45 $\pm$ 0.16	2.86 $\pm$ 0.99	1.19 $\pm$ 0.52	0.81 $\pm$ 0.44	0.60 $\pm$ 0.24	0.25 $\pm$ 0.14
HIGADO	30.11 $\pm$ 7.41	26.71 $\pm$ 8.61	19.25 $\pm$ 2.80	6.41 $\pm$ 0.75	5.26 $\pm$ 0.89	3.19 $\pm$ 0.52
RIÑON	0.95 $\pm$ 0.42	12.74 $\pm$ 2.04	7.25 $\pm$ 0.99	5.07 $\pm$ 0.8	2.58 $\pm$ 0.3	2.32 $\pm$ 0.54
PULMON	2.78 $\pm$ 1.46	19.14 $\pm$ 5.46	8.25 $\pm$ 2.08	5.03 $\pm$ 1.55	2.38 $\pm$ 0.09	0.78 $\pm$ 0.13
PANCREAS	1.54 $\pm$ 0.68	3.66 $\pm$ 0.65	1.71 $\pm$ 0.25	1.05 $\pm$ 0.18	1.24 $\pm$ 0.44	0.81 $\pm$ 0.12

TABLA XLIV

PARAMETROS DE DISTRIBUCION DE <sup>3</sup>H-MEXILETINA ORAL

	r	K <sub>d</sub>	C <sub>o</sub>	T <sub>d<sub>1/2</sub></sub> (h)
HIPOFISIS	0.99	0.433	17.14	1.60
CEREBELO	0.99	0.604	9.87	1.15
BULBO	0.99	0.549	9.70	1.26
HIPOTALAMO	0.99	0.514	9.34	1.35
CORTEZA	0.99	0.635	15.53	1.09
AMIGDALA	0.98	0.570	13.16	1.21
HIPOCAMPO	0.99	0.670	16.61	1.03
MED. ESP.	0.99	0.655	9.95	1.06

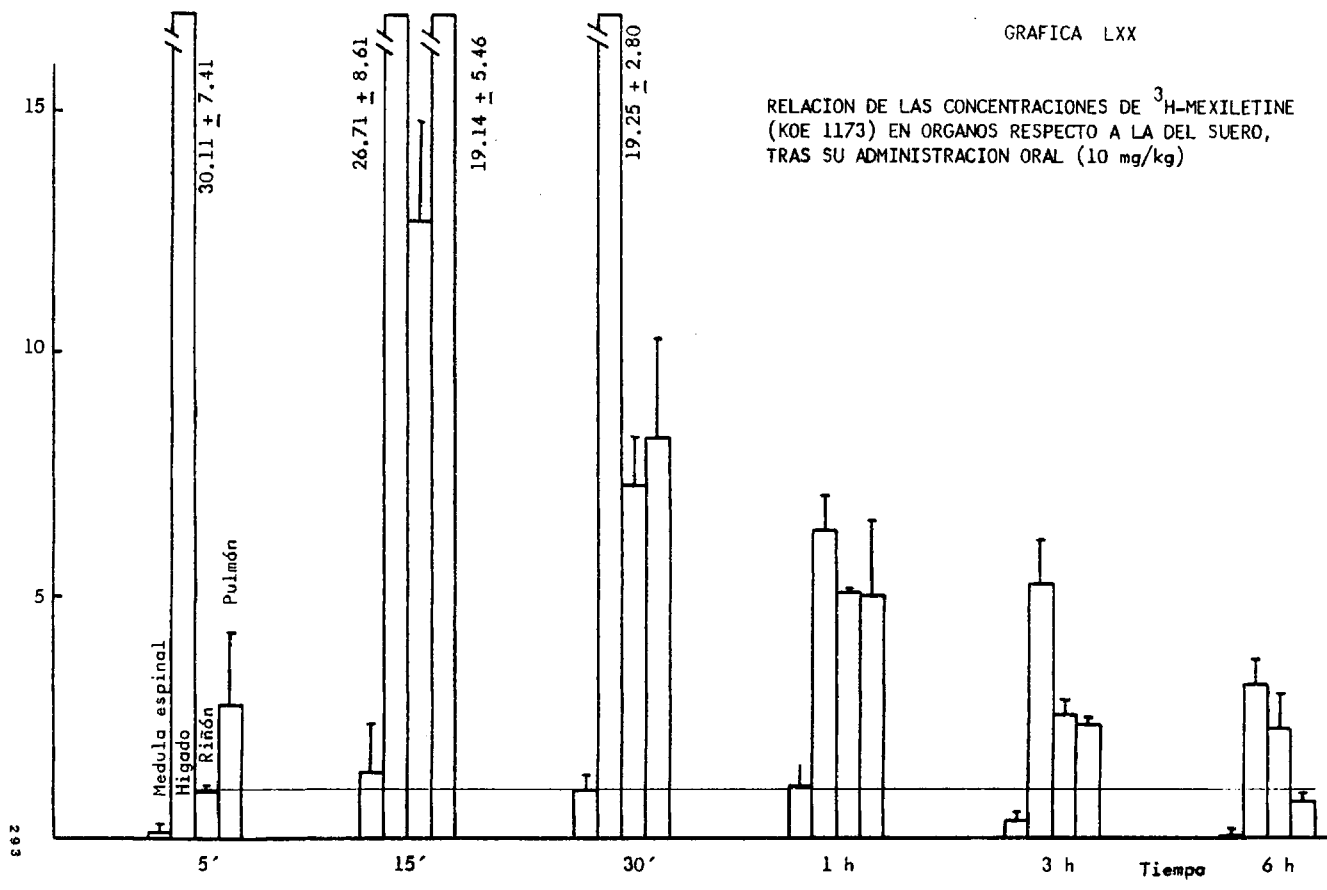
TABLA XLV

PARAMETROS DE DISTRIBUCION DE LA RELACION DE CONCENTRACION  
TEJIDOS/CONCENTRACION EN SUERO DE <sup>3</sup>H-MEXILETINA ORAL

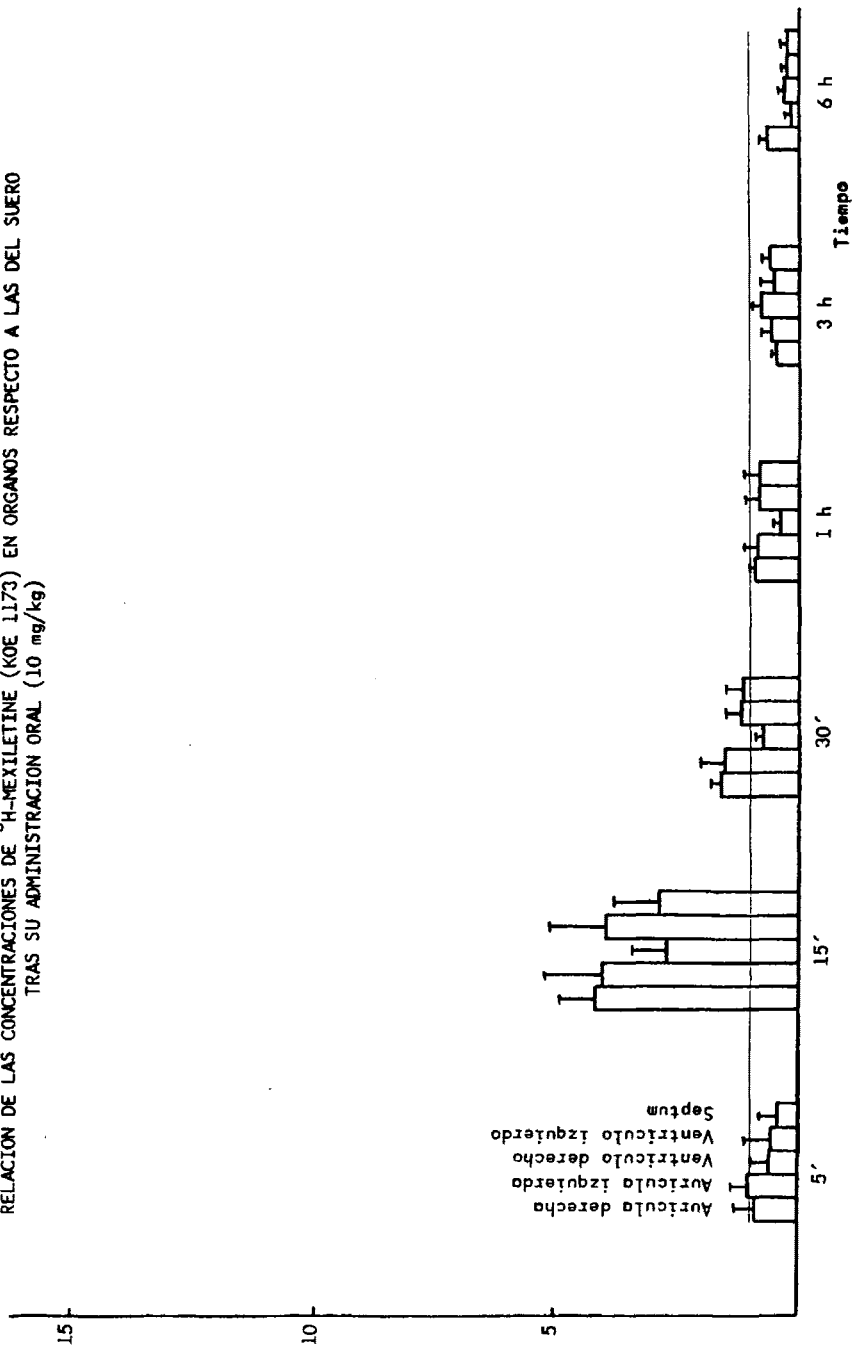
	r	K <sub>d</sub>	C.E (t→0)
HIPOFISIS	0.95	0.179	2.60
CEREBELO	0.99	0.397	1.54
BULBO	0.93	0.377	1.75
HIPOTALAMO	0.92	0.303	1.38
CORTEZA	0.97	0.422	2.28
AMIGDALA	0.97	0.347	1.86
HIPOCAMPO	0.99	0.445	2.27
MED. ESPINAL	0.99	0.435	1.45

GRAFICA LXX

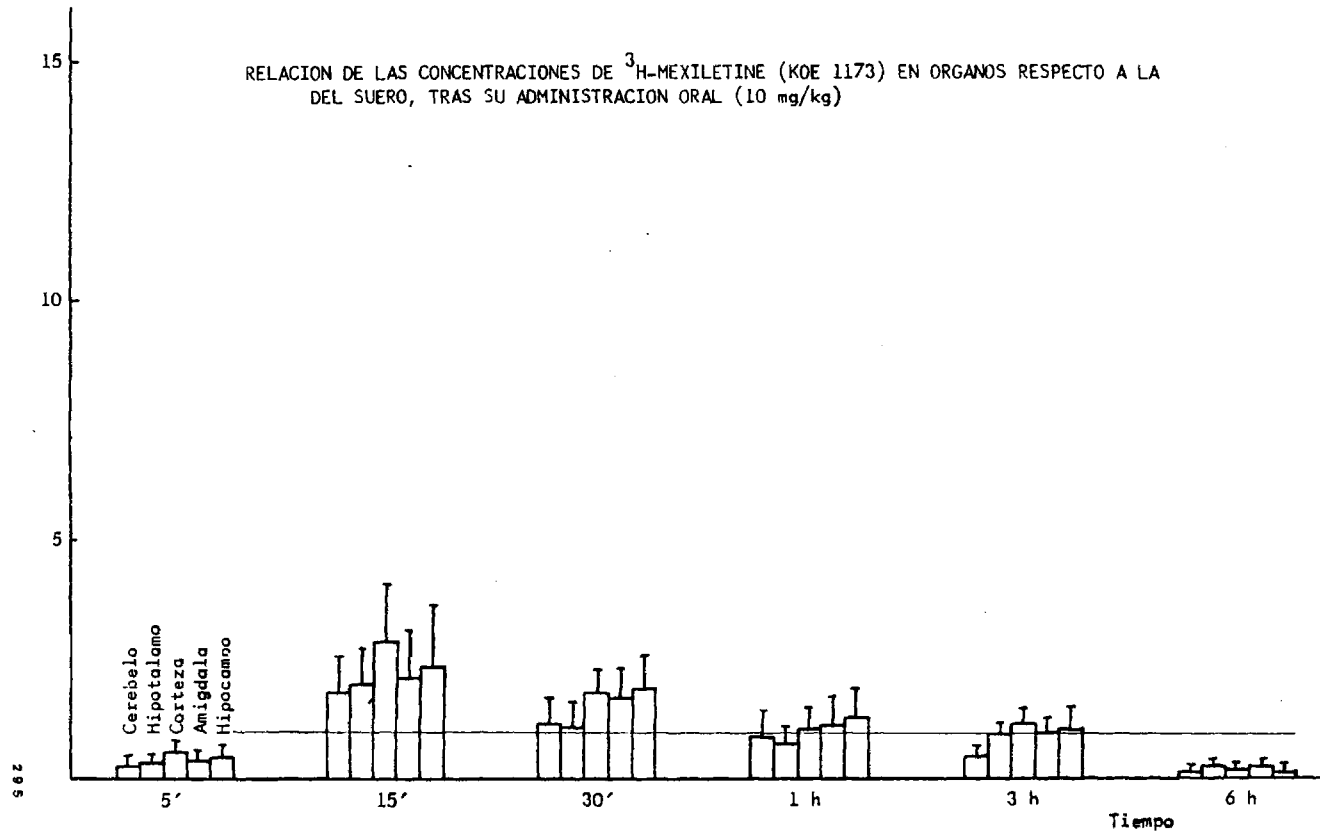
RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1173) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg)



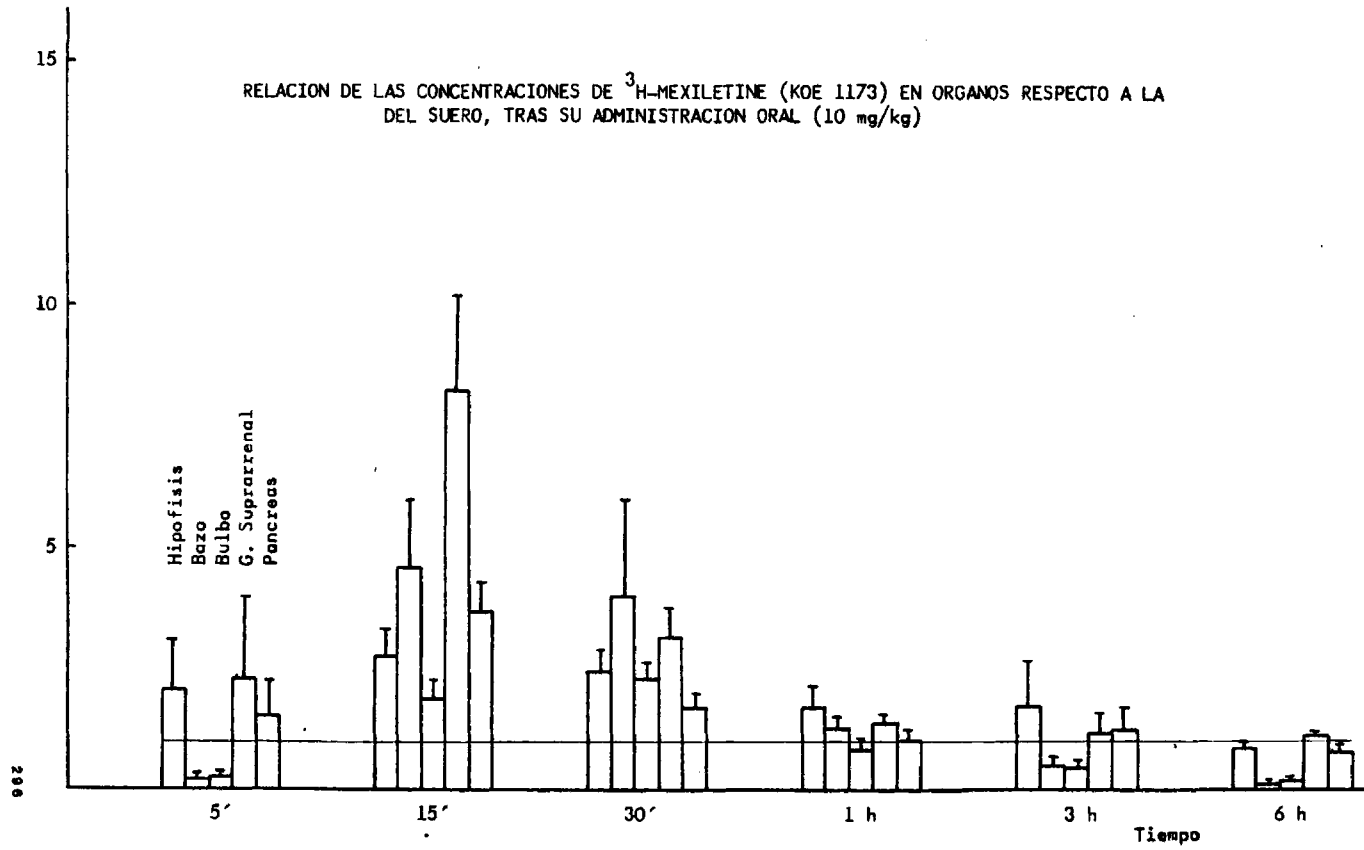
RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1173) EN ORGANOS RESPECTO A LAS DEL SUERO  
 TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg)



GRAFICA LXXII



RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>3</sup>H-MEXILETINE (KOE 1173) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg)



### III.6.10.- DISTRIBUCION DE $^{14}\text{C}$ -DIFENILHIDANTOINA POR VIA INTRA- VENOSA.

La representación de los niveles plasmáticos de difenilhidantoína frente a tiempo, tras la administración de ésta por vía intravenosa (gráfica LXXIV) muestra que ésta se ajusta a un modelo bicompartimental definido por una constante de disposición rápida  $\alpha = 1.211 \text{ h}^{-1}$  y otra lenta  $\beta$  de  $0.12 \text{ h}^{-1}$ . Las constantes de transferencia desde un compartimiento a otro indican una tendencia del fármaco a estar en compartimiento periférico, siendo la velocidad de eliminación similar a la de transferencia desde compartimiento periférico a central.

Las concentraciones en órganos (tablas XLVI y XLVII) y su representación gráfica (gráficas LXXVI, LXXVII, LXXVIII y LXXIX) muestran no existen grandes diferencias entre las diversas partes del S.N.C., salvo la corteza del cerebelo, que muestra una captación mayor, a todos los tiempos considerados. La hipófisis tiene niveles comparables a los encontrados en miocardio, sin existir diferencias significativas entre las diversas partes de éste, a lo largo de todos los tiempos estudiados.

Pulmón, páncreas y glándula suprarrenal tienen unos

valores similares de captación.

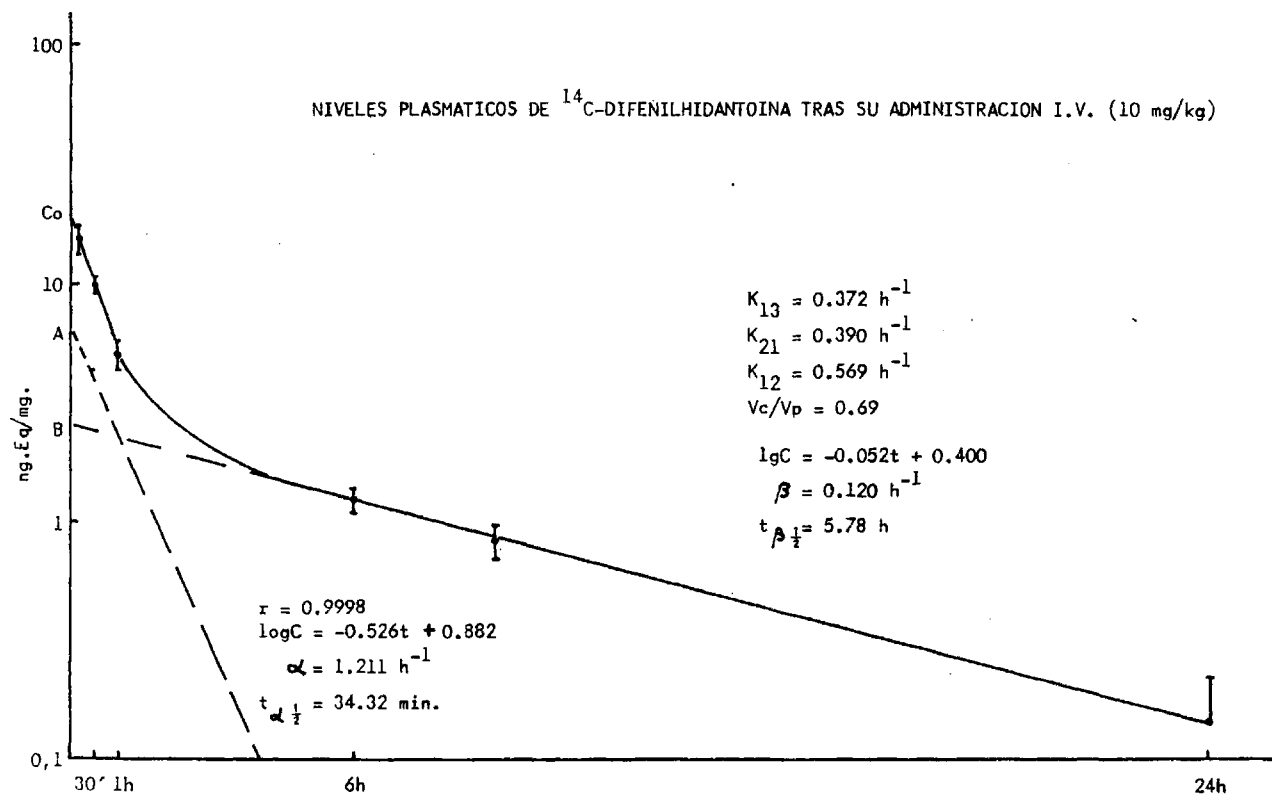
El hígado mostró las concentraciones mayores a todos los tiempos estudiados, encontrándose un 20% de la dosis en el mismo a los 10 minutos de su administración.

La relación de concentraciones respecto a suero (tablas XLVIII y XLIX y gráficas LXXX, LXXXI, LXXXII, LXXXIII) indican que el sistema nervioso central presenta una concentración mitad de la del suero y el miocardio ligeramente superior, a lo largo de los tres primeros tiempos.

El hígado la mantiene estable, lo que indica que la eliminación corre pareja con la del suero.

El riñón la aumenta con el tiempo, lo que sugiere algún mecanismo de distribución distinto al de difusión para este órgano.

GRAFICA LXXIV



NIVELES PLASMATICOS Y GRADO DE ABSORCION DE LA <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg)

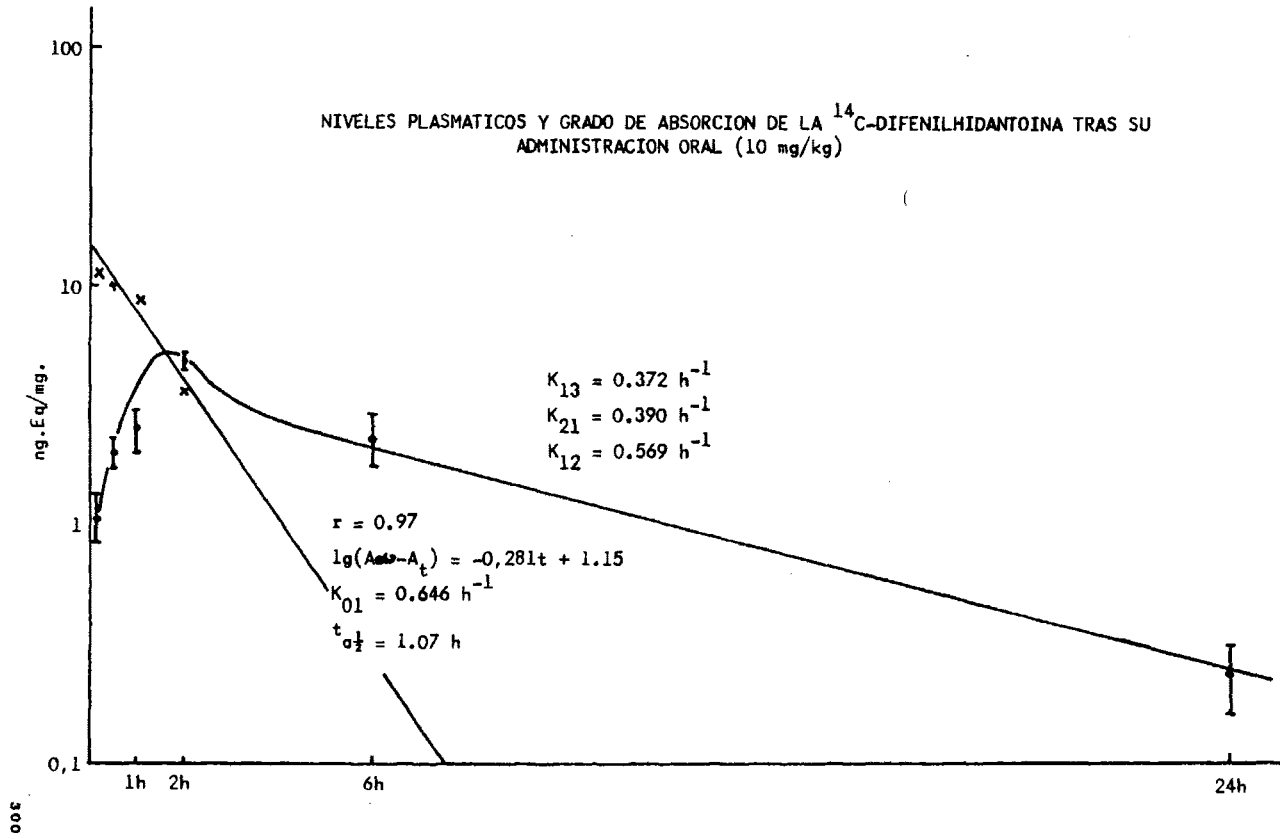


TABLA XLVI

CONCENTRACION EN ORGANOS DE <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)  
EXPRESADA EN ng.Eq/mg CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

	10'	30'	1h	6h	24h
SANGRE	13.48 ± 0.76	7.58 ± 0.6	4.26 ± 0.67	0.80 ± 0.24	0.14 ± 0.07
HIPOFISIS	17.56 ± 3.12	8.69 ± 1.18	3.88 ± 0.92	0.18 ± 0.18	-----
CEREBELO	11.44 ± 0.86	8.30 ± 2.04	3.21 ± 0.64	0.35 ± 0.09	-----
BAZO	7.61 ± 0.45	5.48 ± 0.39	2.35 ± 0.7	0.11 ± 0.04	-----
BULBO	8.23 ± 0.47	6.60 ± 0.47	3.01 ± 0.74	0.14 ± 0.03	-----
HIPOTALAMO	7.26 ± 0.38	5.75 ± 0.41	2.45 ± 0.62	0.04 ± 0.04	-----
CORTEZA	9.14 ± 0.38	5.59 ± 0.55	2.19 ± 0.68	0.10 ± 0.06	-----
AMIGDALA	7.85 ± 0.99	6.49 ± 0.95	2.52 ± 0.69	0.1 ± 0.01	-----
HIPOCAMPO	6.35 ± 0.85	6.54 ± 1.33	2.53 ± 0.67	0.13 ± 0.03	-----
M. ESPINAL	5.13 ± 0.35	4.71 ± 0.31	3.07 ± 0.61	0.11 ± 0.03	-----

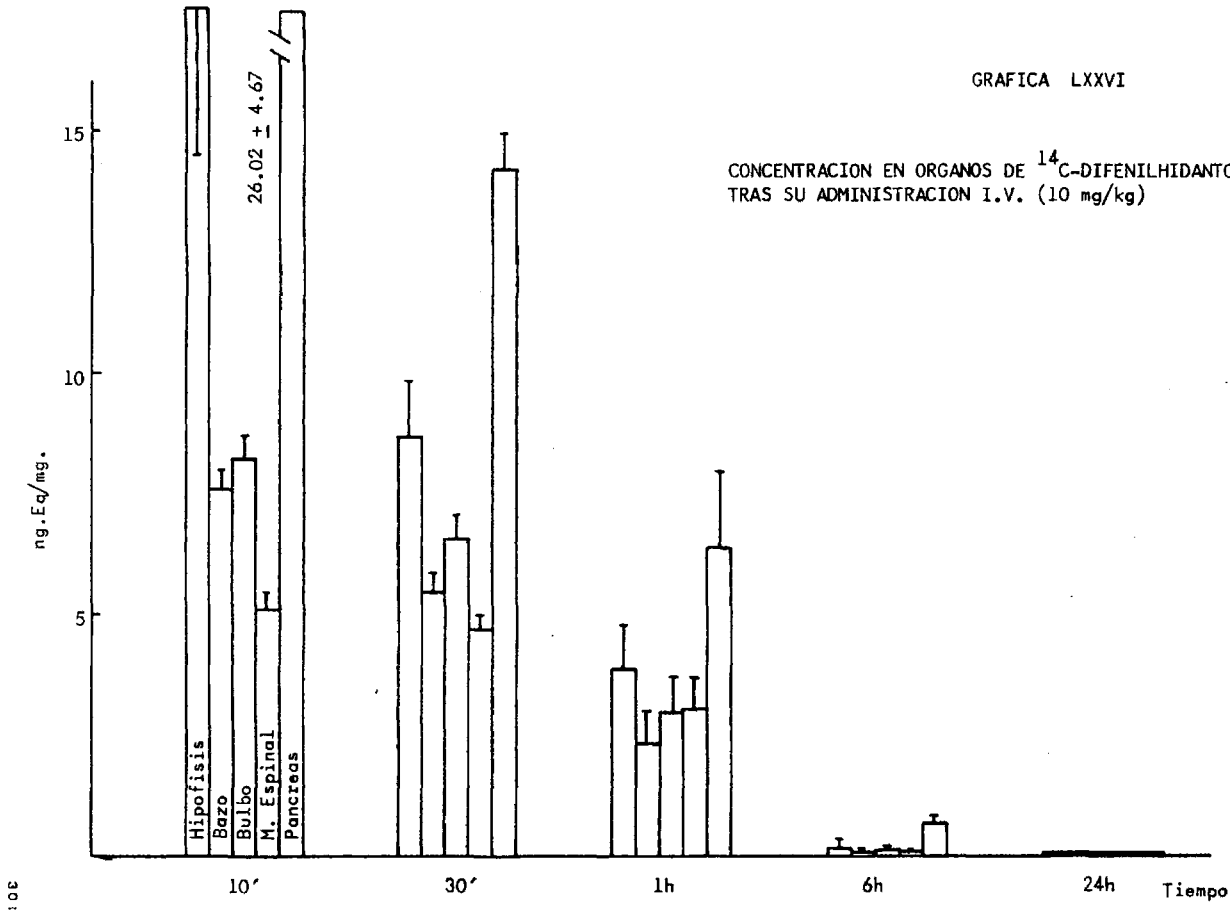
TABLA XLVII

CONCENTRACION DE ORGANOS DE  $^{14}\text{C}$ -DIFENILHIDANTOINA TRAS SU ADMINISTRACION I.V.  
 (10 mg/kg) EXPRESADA EN ng.Eq/mg CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

	10'	30'	1h	6h	24h
G. SUPRARRENAL	26.09 ± 1.32	12.11 ± 1.59	6.32 ± 1.32	0.56 ± 0.09	-----
AUR. DERECHA	17.34 ± 1.87	10.28 ± 0.85	4.79 ± 1.3	0.78 ± 0.14	0.054 ± 0.03
AUR. IZQUIERDA	15.35 ± 1.17	8.44 ± 0.86	4.39 ± 0.92	0.74 ± 0.15	0.048 ± 0.03
VENT. DERECHO	18.89 ± 1.39	11.03 ± 0.78	5.23 ± 1.05	0.8 ± 0.13	0.048 ± 0.03
VENT. IZQUIERDO	17.95 ± 1.43	10.79 ± 0.7	5.16 ± 0.95	0.86 ± 0.14	0.197 ± 0.07
SEPTUM	19.36 ± 1.34	11.05 ± 0.9	4.94 ± 1.02	0.64 ± 0.19	0.040 ± 0.03
HIGADO	47.69 ± 4.15	30.21 ± 1.17	14.94 ± 2.86	2.45 ± 0.07	0.675 ± 0.11
RIÑON	10.55 ± 1.63	12.59 ± 1.03	7.34 ± 1.33	2.34 ± 0.34	0.18 ± 0.09
PULMON	23.82 ± 6.98	14.67 ± 1.75	5.82 ± 1.1	0.87 ± 0.11	0.11 ± 0.03
SUERO	15.43 ± 1.71	9.68 ± 0.36	5.05 ± 0.68	1.22 ± 0.1	0.14 ± 0.08
PANCREAS	26.02 ± 4.67	14.26 ± 0.73	6.40 ± 1.63	0.7 ± 0.14	-----

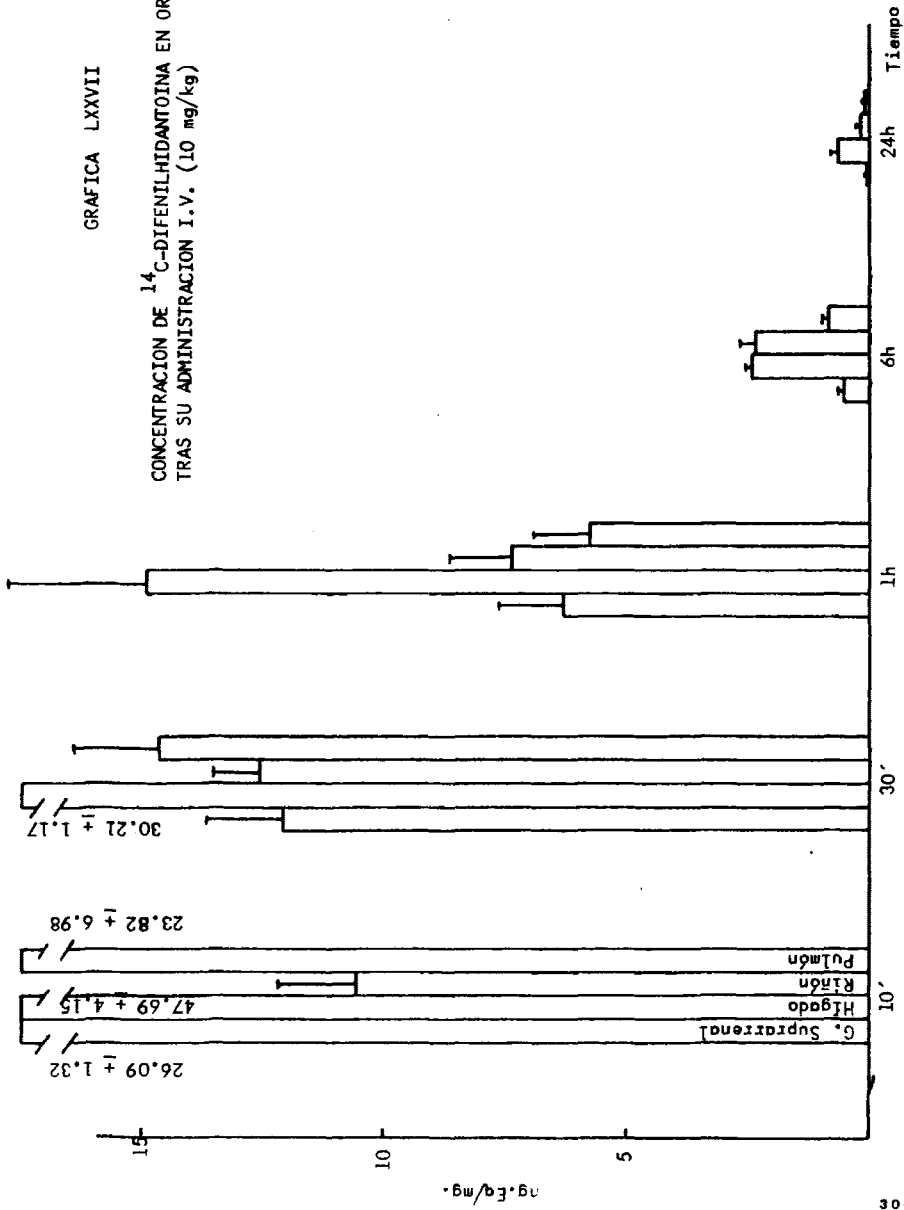
GRAFICA LXXVI

CONCENTRACION EN ORGANOS DE  $^{14}\text{C}$ -DIFENILHIDANTOINA  
TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)



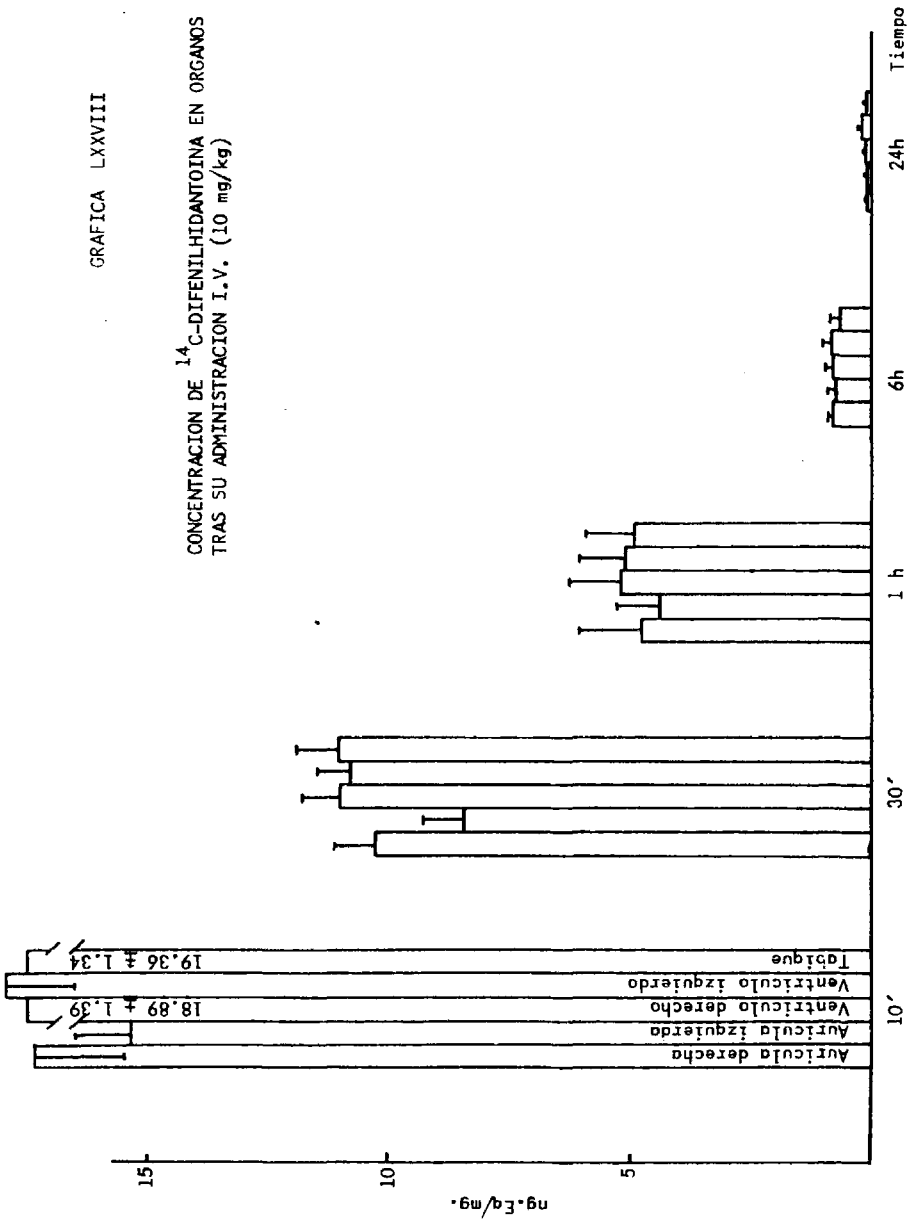
GRAFICA LXXVII

CONCENTRACION DE <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS,  
 TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)



GRAFICA LXXVIII

CONCENTRACION DE <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS  
TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)



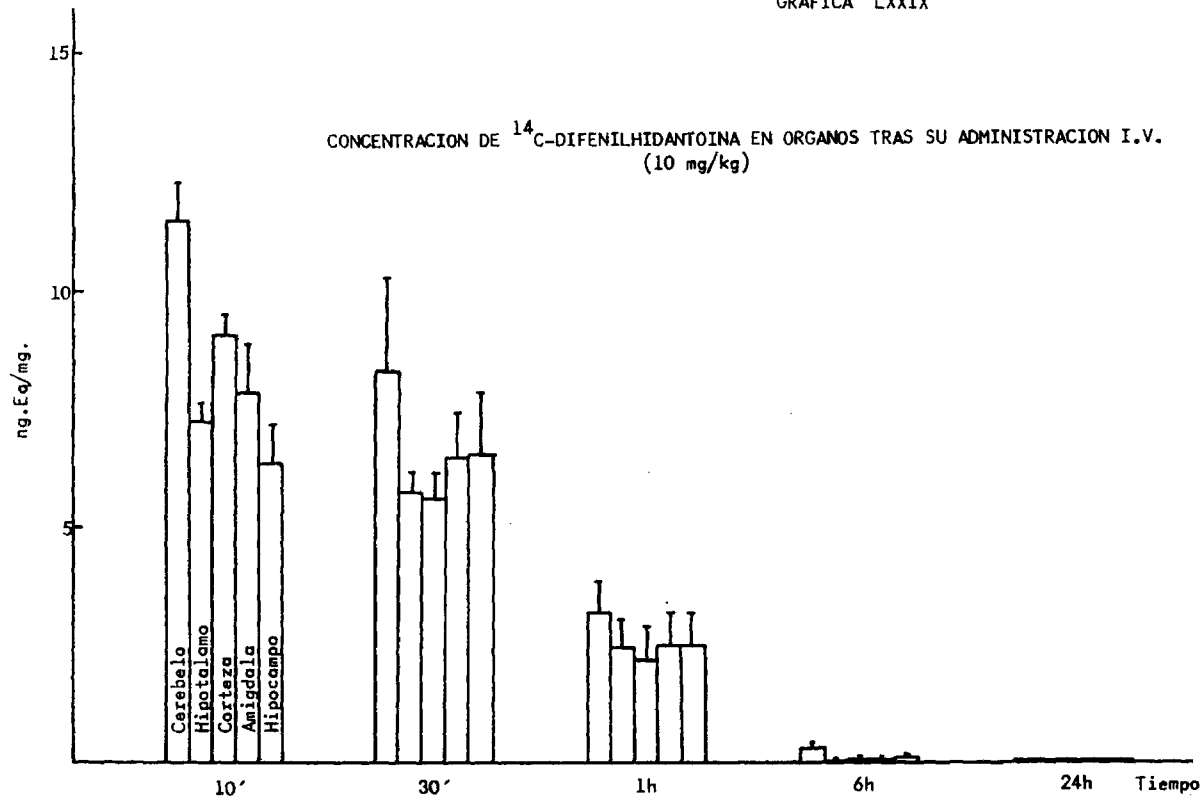


TABLA XLVIII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)

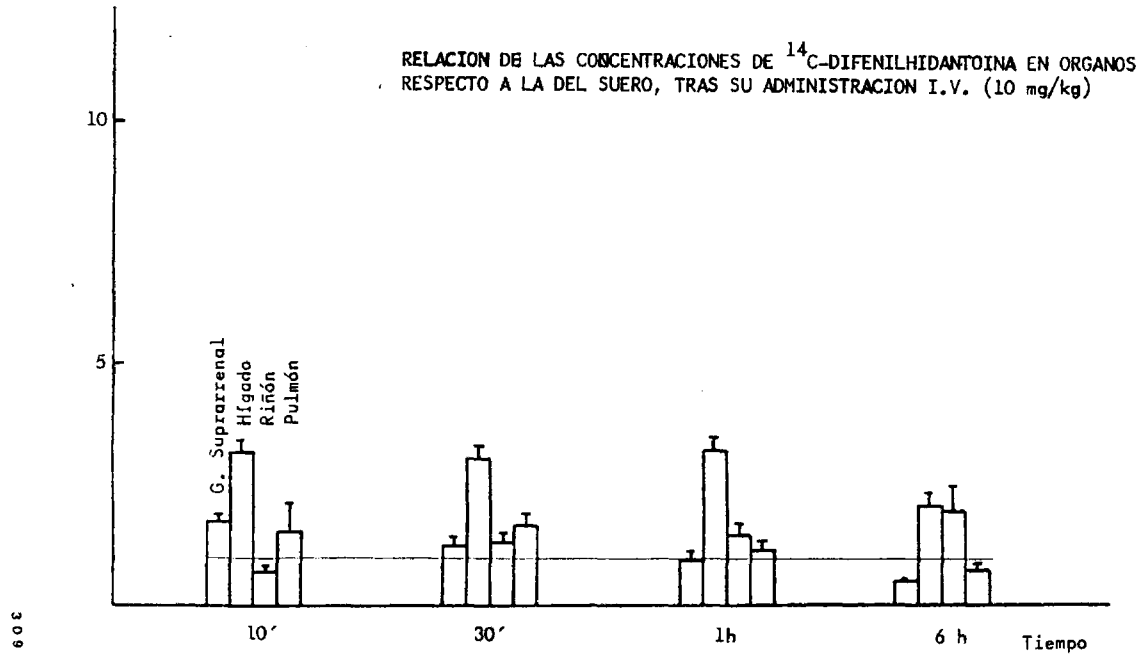
	10'	30'	1h	6h
SANGRE	0.91 $\pm$ 0.08	0.79 $\pm$ 0.07	0.83 $\pm$ 0.04	0.64 $\pm$ 0.16
HIPOFISIS	1.16 $\pm$ 0.20	0.93 $\pm$ 0.12	0.75 $\pm$ 0.12	0.53 $\pm$ 0.10
CEREBELO	0.76 $\pm$ 0.06	0.88 $\pm$ 0.23	0.63 $\pm$ 0.07	0.28 $\pm$ 0.06
BAZO	0.50 $\pm$ 0.03	0.57 $\pm$ 0.03	0.44 $\pm$ 0.09	0.09 $\pm$ 0.04
BULBO	0.55 $\pm$ 0.04	0.68 $\pm$ 0.03	0.58 $\pm$ 0.10	0.11 $\pm$ 0.02
HIPOTALAMO	0.49 $\pm$ 0.04	0.59 $\pm$ 0.03	0.47 $\pm$ 0.08	0.14 $\pm$ 0.01
CORTEZA	0.61 $\pm$ 0.05	0.58 $\pm$ 0.04	0.42 $\pm$ 0.10	0.19 $\pm$ 0.06
AMIGDALA	0.52 $\pm$ 0.07	0.68 $\pm$ 0.11	0.48 $\pm$ 0.10	0.08 $\pm$ 0.01
HIPOCAMPO	0.44 $\pm$ 0.07	0.56 $\pm$ 0.02	0.49 $\pm$ 0.10	0.09 $\pm$ 0.01
M. ESPINAL	0.34 $\pm$ 0.02	0.49 $\pm$ 0.02	0.60 $\pm$ 0.08	0.09 $\pm$ 0.03

TABLA XLIX

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS RESPECTO A LA  
DEL SUERO TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)

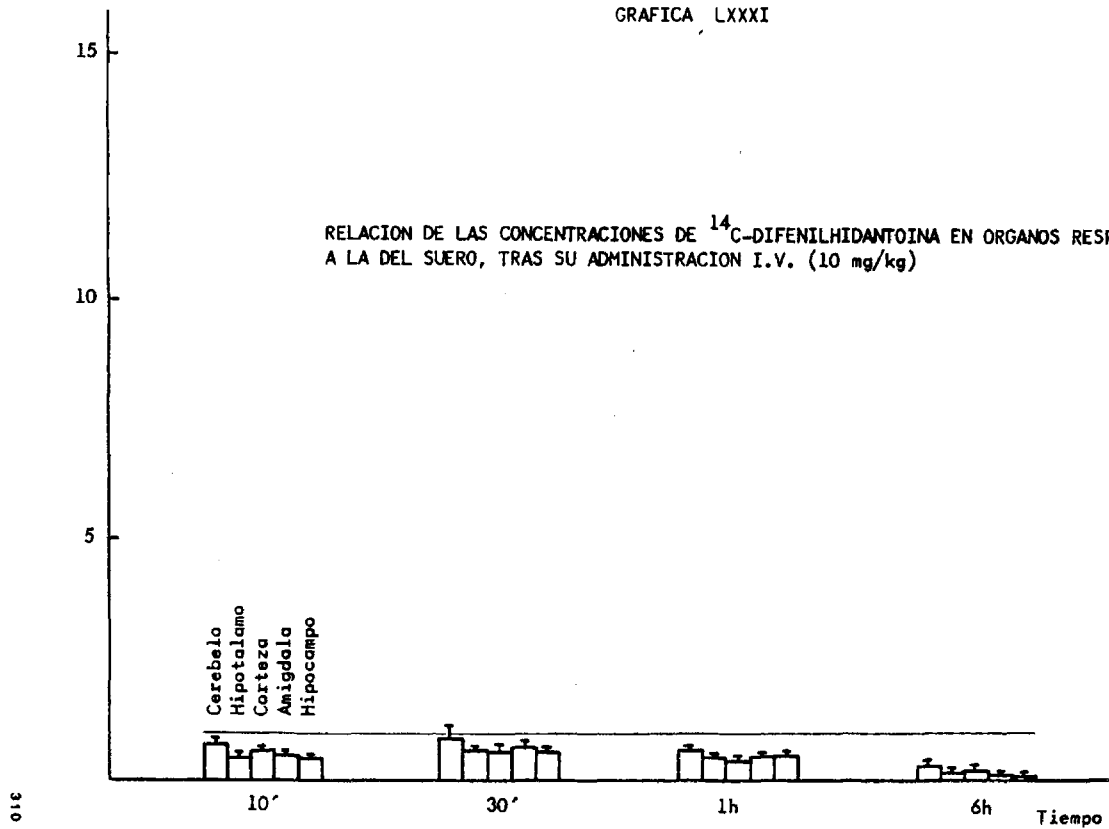
	10'	30'	1h	6h
G. SUPRARRENAL	1.75 $\pm$ 0.16	1.25 $\pm$ 0.15	0.93 $\pm$ 0.18	0.46 $\pm$ 0.06
AUR. DERECHA	1.14 $\pm$ 0.13	1.06 $\pm$ 0.07	1.01 $\pm$ 0.15	0.63 $\pm$ 0.09
AUR. IZQUIERDA	1.01 $\pm$ 0.10	0.87 $\pm$ 0.08	0.86 $\pm$ 0.12	0.59 $\pm$ 0.09
VENT. DERECHO	1.25 $\pm$ 0.10	1.11 $\pm$ 0.06	0.98 $\pm$ 0.08	0.65 $\pm$ 0.08
VENT. IZQUIERDO	1.19 $\pm$ 0.11	1.12 $\pm$ 0.07	1.01 $\pm$ 0.10	0.70 $\pm$ 0.08
SEPTUM	1.29 $\pm$ 0.12	1.15 $\pm$ 0.09	0.96 $\pm$ 0.12	0.51 $\pm$ 0.13
HIGADO	3.15 $\pm$ 0.25	3.14 $\pm$ 0.14	3.21 $\pm$ 0.21	2.05 $\pm$ 0.22
RIÑON	0.71 $\pm$ 0.12	1.32 $\pm$ 0.12	1.45 $\pm$ 0.2	1.92 $\pm$ 0.54
PULMON	1.53 $\pm$ 0.55	1.65 $\pm$ 0.21	1.16 $\pm$ 0.15	0.71 $\pm$ 0.08
PANCREAS	1.74 $\pm$ 0.33	1.48 $\pm$ 0.09	1.36 $\pm$ 0.17	0.56 $\pm$ 0.18

GRAFICA LXXX

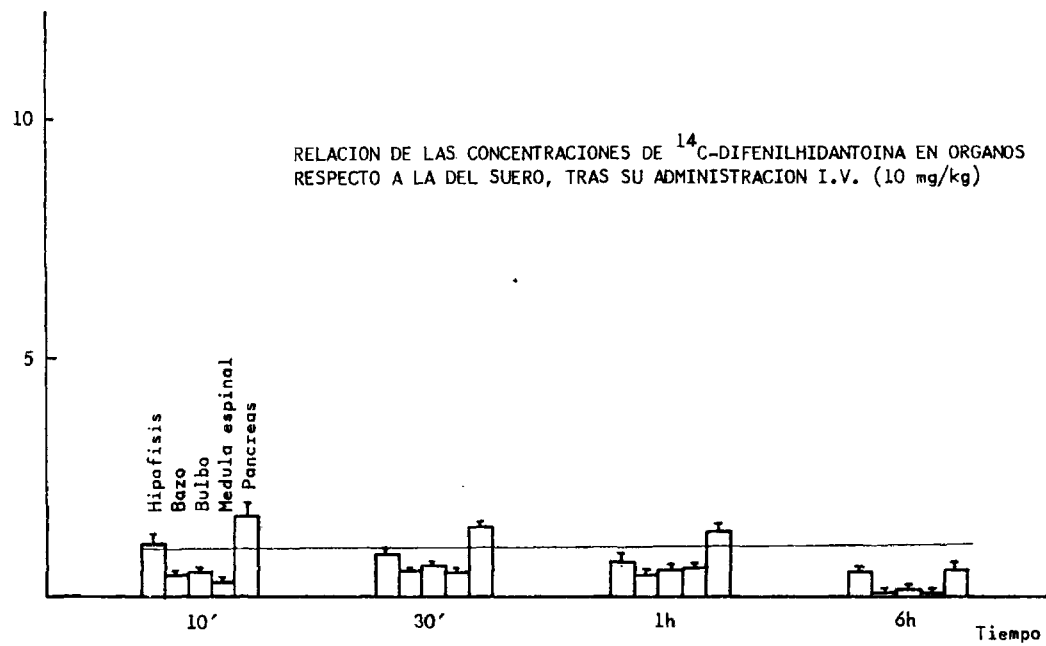


GRAFICA LXXXI

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)

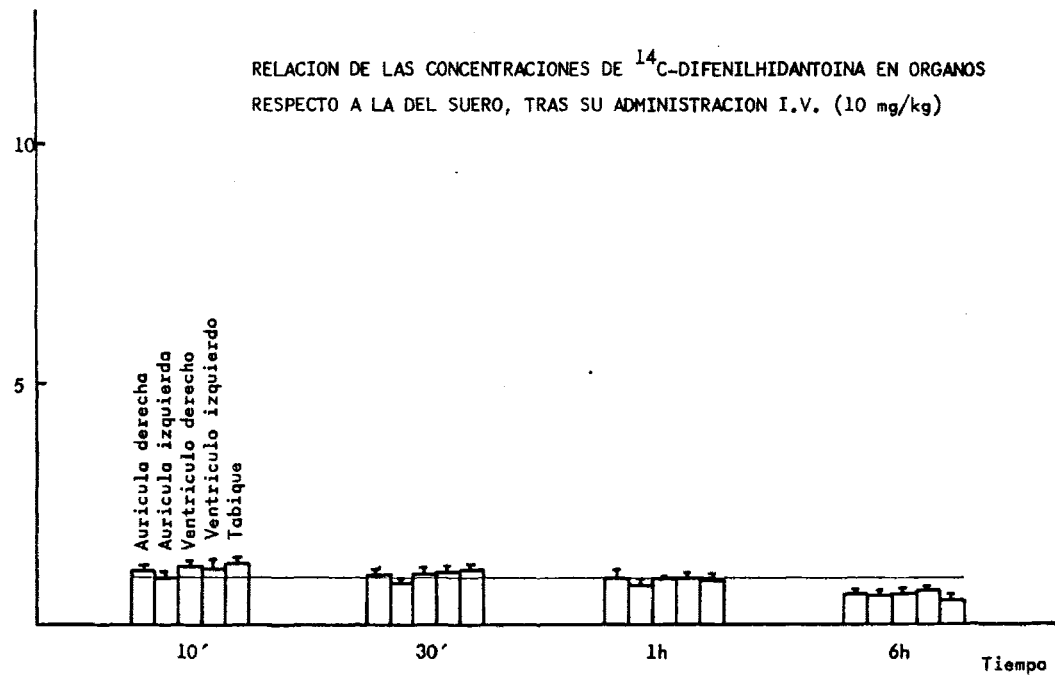


GRAFICA LXXXII



GRAFICA LXXX III

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS  
RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (10 mg/kg)



### III.6.11.- DISTRIBUCION DE <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA POR VIA ORAL.

Los niveles en plasma, tras la administración por vía oral (gráfica LXXV) muestran una constante de incorporación a plasma, calculada por el método del grado de absorción, muy lenta ( $0.646 \text{ h}^{-1}$ ). La biodisponibilidad por el método del área bajo la curva muestra ser total para la vía oral. Este retardo en la incorporación está en relación con una incorporación muy lenta a hígado (tabla LI y LII y gráficas LXXXIV, LXXXV, LXXXVI y LXXXVII) que es el órgano que tiene una mayor incorporación a lo largo de los tiempos estudiados. Los niveles de éste son 10 veces superiores (6 h) que por vía intravenosa, aunque menores a la primera hora. El pico de máxima captación está situado a las dos horas, tiempo al que está situado el máximo para todos los órganos estudiados.

Los máximos valores para S.N.C. resultan 8 veces inferiores para los máximos encontrados para vía intravenosa. El pulmón muestra unos valores intermedios entre bazo y páncreas, el cual los tiene más elevados, El miocardio 5 veces inferiores que los correspondientes a la máxima concentración por vía intravenosa.

La relación de concentraciones frente a suero (tabla LIII y LIV y gráficos LXXXVIII, LXXXIX, XC y XCI) muestra que los niveles en S.N.C. son menores que los correspondientes a la vía intravenosa. El miocardio los presenta sensiblemente iguales, mostrando el hígado una disminución en relación con el tiempo. El pulmón los mantiene por esta vía.

TABLA LI

CONCENTRACION EN ORGANOS DE <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL  
(10 mg/kg), EXPRESADA EN ng.Eq/mg. CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

	10'	30'	1h	2h	6h	24h
SANGRE	0.85 ± 0.21	1.59 ± 0.38	1.68 ± 0.25	3.25 ± 0.16	1.41 ± 0.37	0.05
HIPOFISIS	1.56 ± 0.40	2.48 ± 0.25	2.41 ± 0.40	3.59 ± 0.90	2.11 ± 0.11	0.19
CEREBELO	0.31 ± 0.09	0.57 ± 0.15	0.61 ± 0.14	1.68 ± 0.53	0.73 ± 0.25	0.09
BAZO	0.83 ± 0.2	1.18 ± 0.18	1.65 ± 0.19	2.42 ± 0.38	1.08 ± 0.26	0.18
BULBO	0.22 ± 0.08	0.53 ± 0.02	0.57 ± 0.13	1.11 ± 0.10	0.29 ± 0.01	0.08
HIPOTALAMO	0.19 ± 0.08	0.40 ± 0.08	0.46 ± 0.21	0.92 ± 0.11	0.08 ± 0.03	
CORTEZA	0.25 ± 0.07	0.35 ± 0.09	0.42 ± 0.15	1.01 ± 0.20	0.21 ± 0.04	
AMIGDALA	0.19 ± 0.06	0.42 ± 0.19	0.44 ± 0.11	1.11 ± 0.19	0.20 ± 0.06	
HIPOCAMPO	0.17 ± 0.05	0.51 ± 0.14	0.47 ± 0.09	0.98 ± 0.16	0.28 ± 0.14	
M. ESPINAL	0.14 ± 0.06	0.38 ± 0.11	0.58 ± 0.10	0.87 ± 0.14	0.23 ± 0.08	

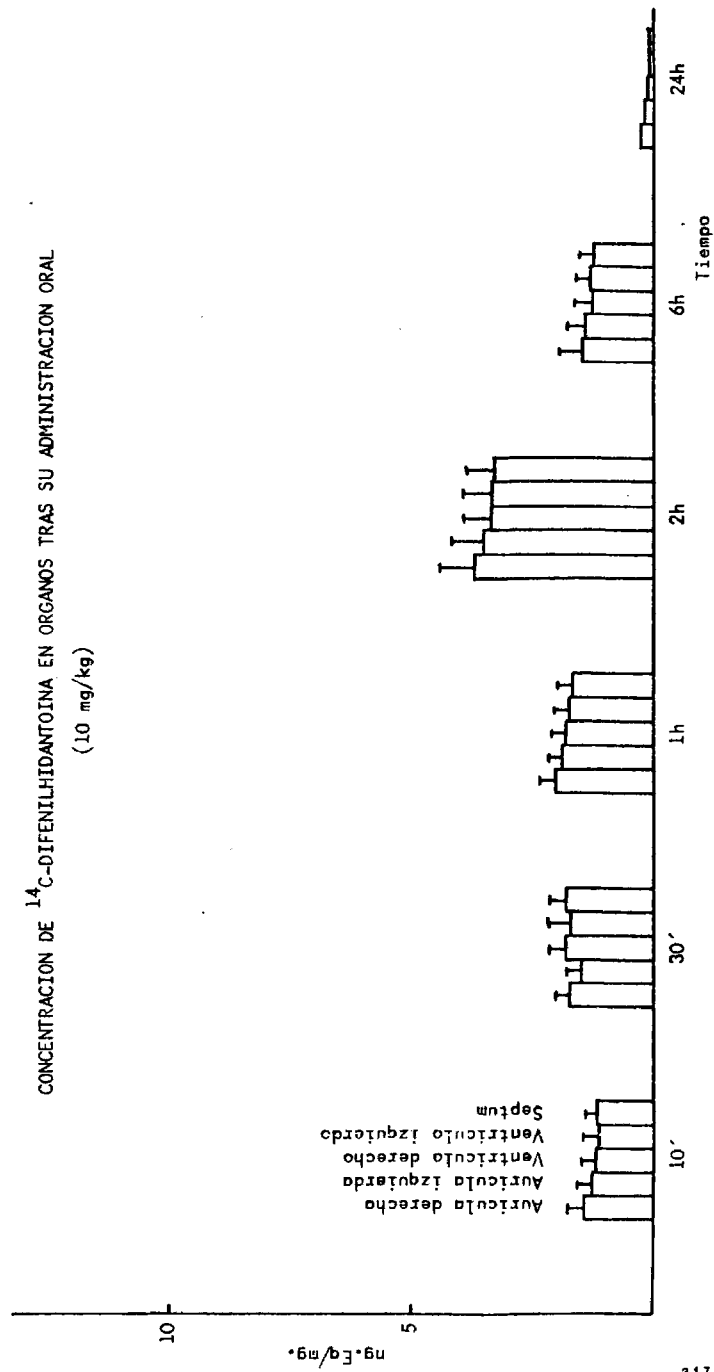
TABLA LII

CONCENTRACION EN ORGANOS DE  $^{14}\text{C}$ -DIFENILHIDANTOINA TRAS SU ADMINISTRACION ORAL  
(10 mg/kg), EXPRESADA EN ng.Eq/mg. CORREGIDA PARA SANGRE REMANENTE

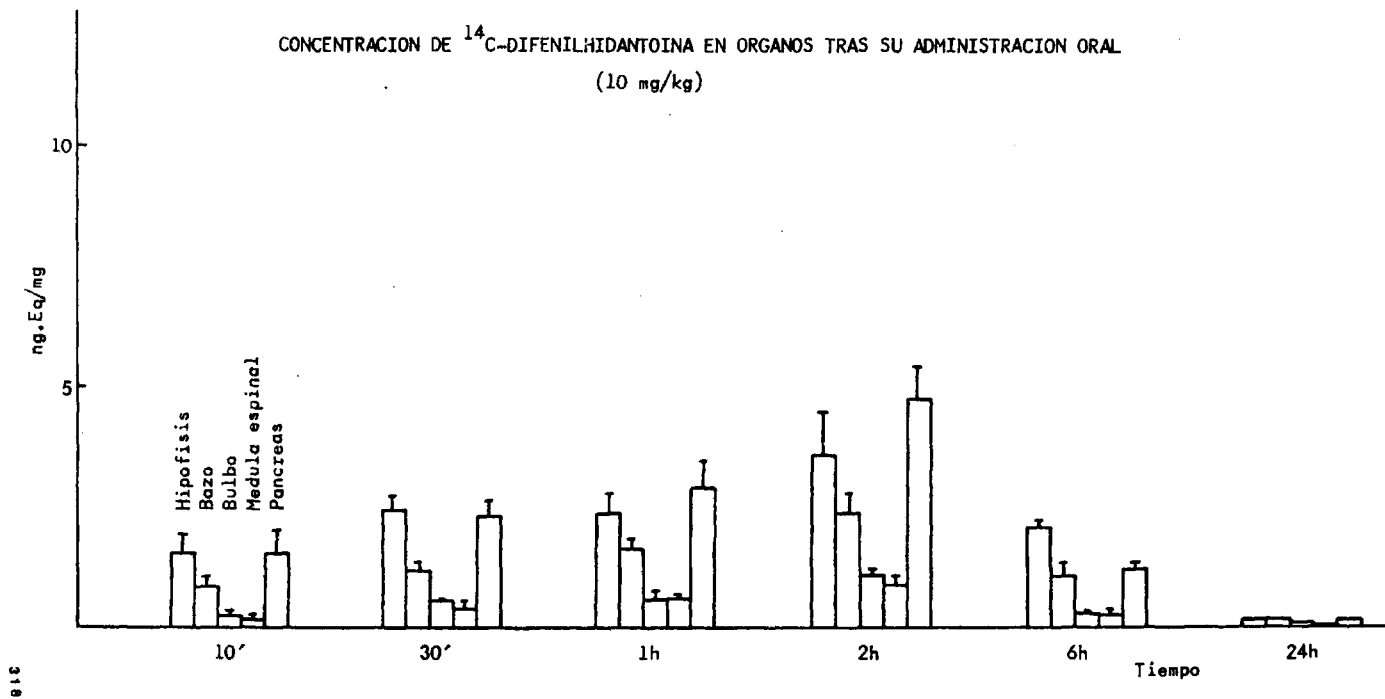
	10'	30'	1h	2h	6h	24h
G. SUPRARRENAL	1.55 ± 0.52	2.39 ± 0.39	2.96 ± 0.87	4.55 ± 0.77	1.65 ± 0.36	0.15
AUR. DERECHA	1.45 ± 0.30	1.78 ± 0.27	2.10 ± 0.32	3.75 ± 0.69	1.51 ± 0.46	0.28
AUR. IZQUIERDA	1.28 ± 0.29	1.46 ± 0.31	1.92 ± 0.22	3.56 ± 0.77	1.43 ± 0.29	0.18
VENT. DERECHO	1.20 ± 0.32	1.84 ± 0.36	1.87 ± 0.29	3.41 ± 0.57	1.32 ± 0.34	0.15
VENT. IZQUIERDO	1.17 ± 0.24	1.76 ± 0.42	1.79 ± 0.31	3.39 ± 0.62	1.35 ± 0.29	0.14
SEPTUM	1.21 ± 0.18	1.81 ± 0.32	1.72 ± 0.30	3.36 ± 0.51	1.30 ± 0.24	0.12
HIGADO	6.22 ± 1.21	8.00 ± 1.60	8.69 ± 1.77	13.44 ± 3.13	6.35 ± 2.16	0.64
RIÑON	1.98 ± 0.9	1.53 ± 0.19	2.43 ± 0.38	4.39 ± 0.72	2.49 ± 0.5	0.17
PULMON	0.87 ± 0.15	1.36 ± 0.15	1.76 ± 0.38	3.01 ± 0.51	1.50 ± 0.58	0.15
SUERO	1.11 ± 0.26	1.99 ± 0.3	2.46 ± 0.54	4.78 ± 0.21	2.30 ± 0.56	0.24
PANCREAS	1.55 ± 0.49	2.35 ± 0.3	2.93 ± 0.57	4.78 ± 0.68	1.20 ± 0.15	0.16

GRAFICA LXXXIV

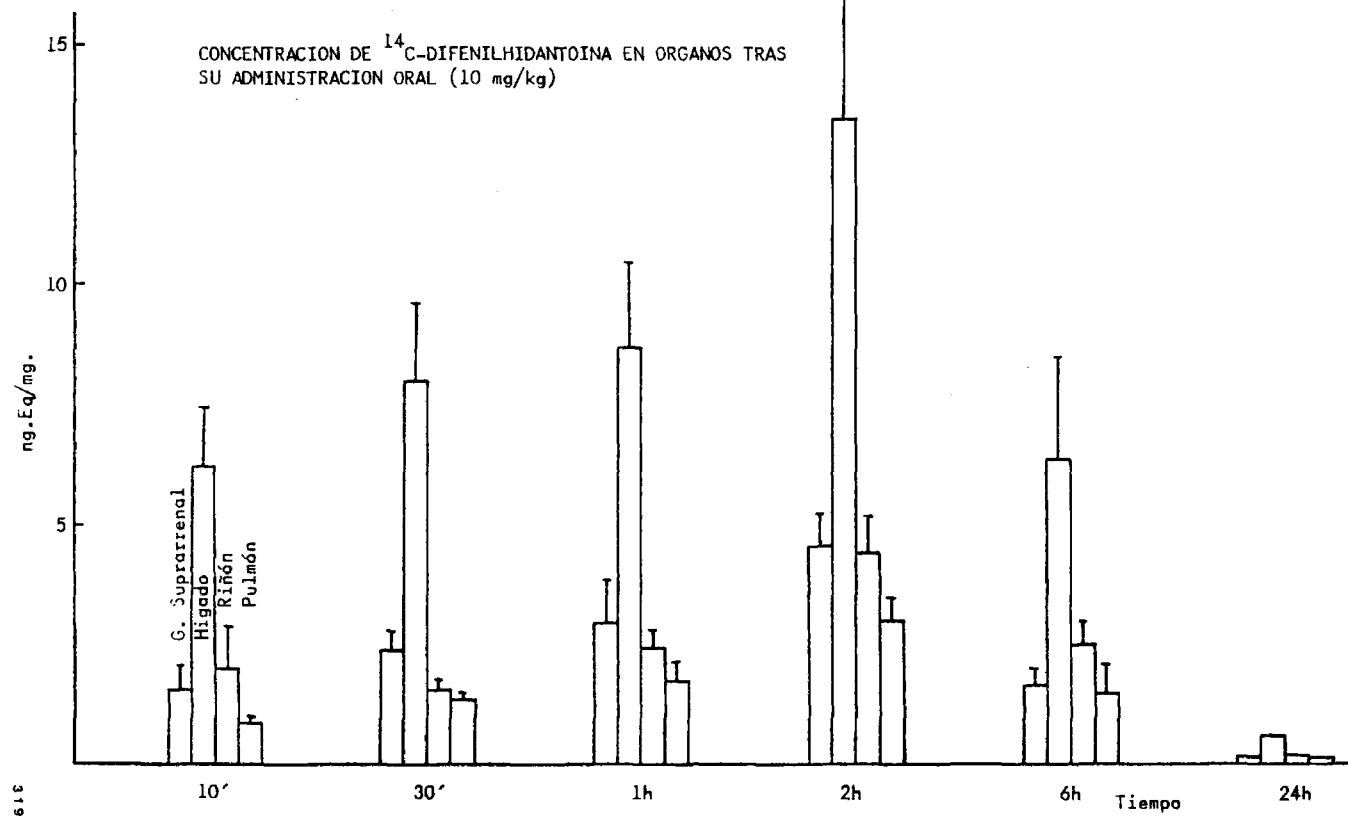
CONCENTRACION DE <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION ORAL  
(10 mg/kg)



CONCENTRACION DE <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION ORAL  
(10 mg/kg)



GRAFICA LXXXVI



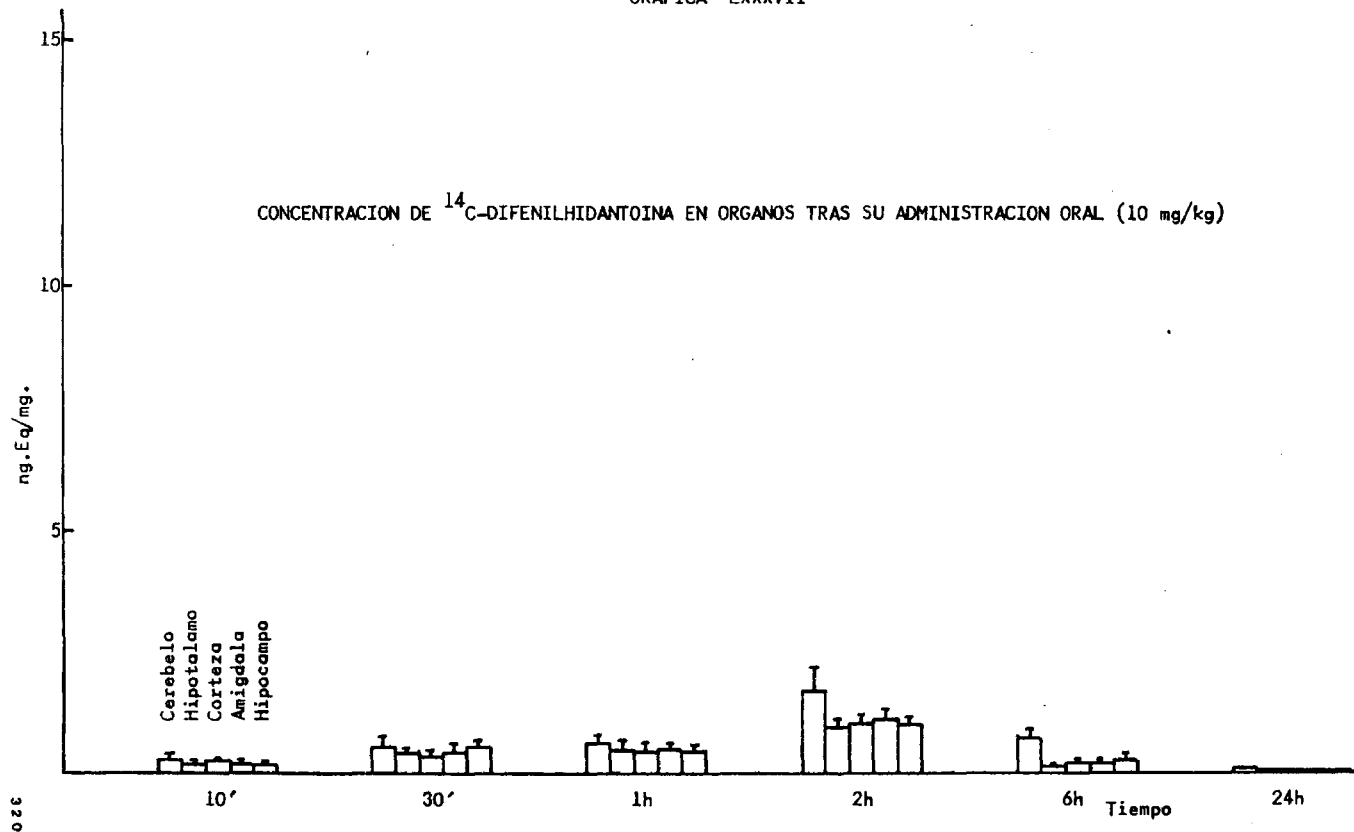


TABLA LIII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>14</sup>C-DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg)

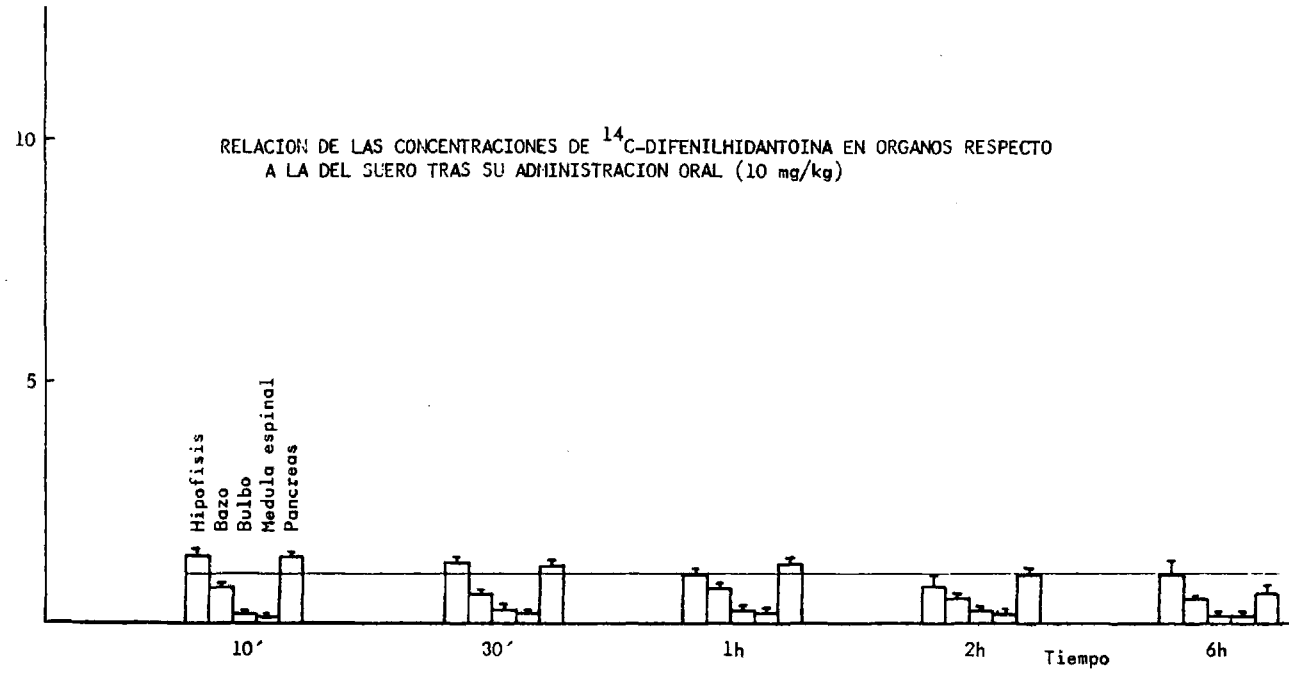
	10'	30'	1h	2h	6h
SANGRE	0.76 ± 0.02	0.78 ± 0.07	0.71 ± 0.06	0.68 ± 0.01	0.61 ± 0.01
HIPOFISIS	1.39 ± 0.1	1.26 ± 0.07	1.01 ± 0.10	0.74 ± 0.17	0.99 ± 0.29
CEREBELO	0.28 ± 0.07	0.31 ± 0.05	0.26 ± 0.07	0.35 ± 0.08	0.20 ± 0.14
BAZO	0.74 ± 0.03	0.59 ± 0.01	0.71 ± 0.08	0.50 ± 0.06	0.47 ± 0.01
BULBO	0.19 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.23 ± 0.01	0.14 ± 0.03
HIPOTALAMO	0.17 ± 0.05	0.21 ± 0.04	0.19 ± 0.05	0.17 ± 0.03	0.06 ± 0.04
CORTEZA	0.23 ± 0.07	0.24 ± 0.13	0.17 ± 0.09	0.18 ± 0.05	0.10 ± 0.04
AMIGDALA	0.18 ± 0.06	0.20 ± 0.04	0.18 ± 0.06	0.16 ± 0.04	0.08 ± 0.03
HIPOCAMPO	0.16 ± 0.05	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.17 ± 0.05	0.07 ± 0.03
M. ESPINAL	0.12 ± 0.03	0.19 ± 0.05	0.21 ± 0.04	0.20 ± 0.06	0.13 ± 0.04

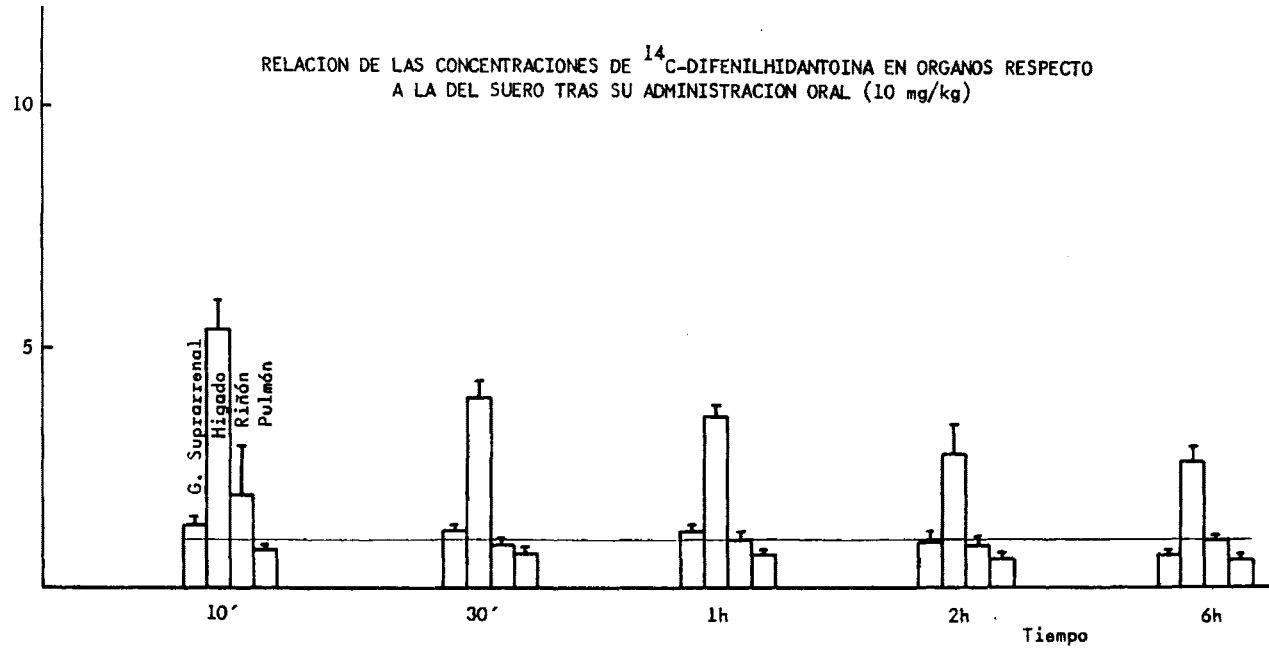
TABLA LIV

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS RESPECTO A LA  
DEL SUERO TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg)

	10'	30'	1h	2h	6h
G. SUPRARRENAL	1.34 $\pm$ 0.14	1.20 $\pm$ 0.07	1.17 $\pm$ 0.11	0.94 $\pm$ 0.13	0.72 $\pm$ 0.02
AUR. DERECHA	1.32 $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.04	0.90 $\pm$ 0.13	0.78 $\pm$ 0.12	0.65 $\pm$ 0.05
AUR. IZQUIERDA	1.20 $\pm$ 0.06	0.74 $\pm$ 0.06	0.84 $\pm$ 0.07	0.75 $\pm$ 0.09	0.59 $\pm$ 0.07
VENT. DERECHO	1.07 $\pm$ 0.06	0.91 $\pm$ 0.04	0.79 $\pm$ 0.05	0.71 $\pm$ 0.09	0.57 $\pm$ 0.01
VENT. IZQUIERDO	1.04 $\pm$ 0.07	0.90 $\pm$ 0.06	0.77 $\pm$ 0.06	0.70 $\pm$ 0.08	0.50 $\pm$ 0.06
SEPTUM	1.1 $\pm$ 0.04	0.92 $\pm$ 0.04	0.74 $\pm$ 0.05	0.09 $\pm$ 0.04	0.55 $\pm$ 0.04
HIGADO	5.41 $\pm$ 0.63	3.96 $\pm$ 0.32	3.57 $\pm$ 0.19	2.78 $\pm$ 0.59	2.69 $\pm$ 0.28
RIÑON	1.94 $\pm$ 1.01	0.90 $\pm$ 0.09	1.02 $\pm$ 0.07	0.91 $\pm$ 0.11	1.09 $\pm$ 0.05
PULMON	0.80 $\pm$ 0.05	0.71 $\pm$ 0.13	0.72 $\pm$ 0.03	0.62 $\pm$ 0.09	0.63 $\pm$ 0.1
PANCREAS	1.34 $\pm$ 0.11	1.19 $\pm$ 0.1	1.21 $\pm$ 0.09	0.99 $\pm$ 0.11	0.58 $\pm$ 0.21

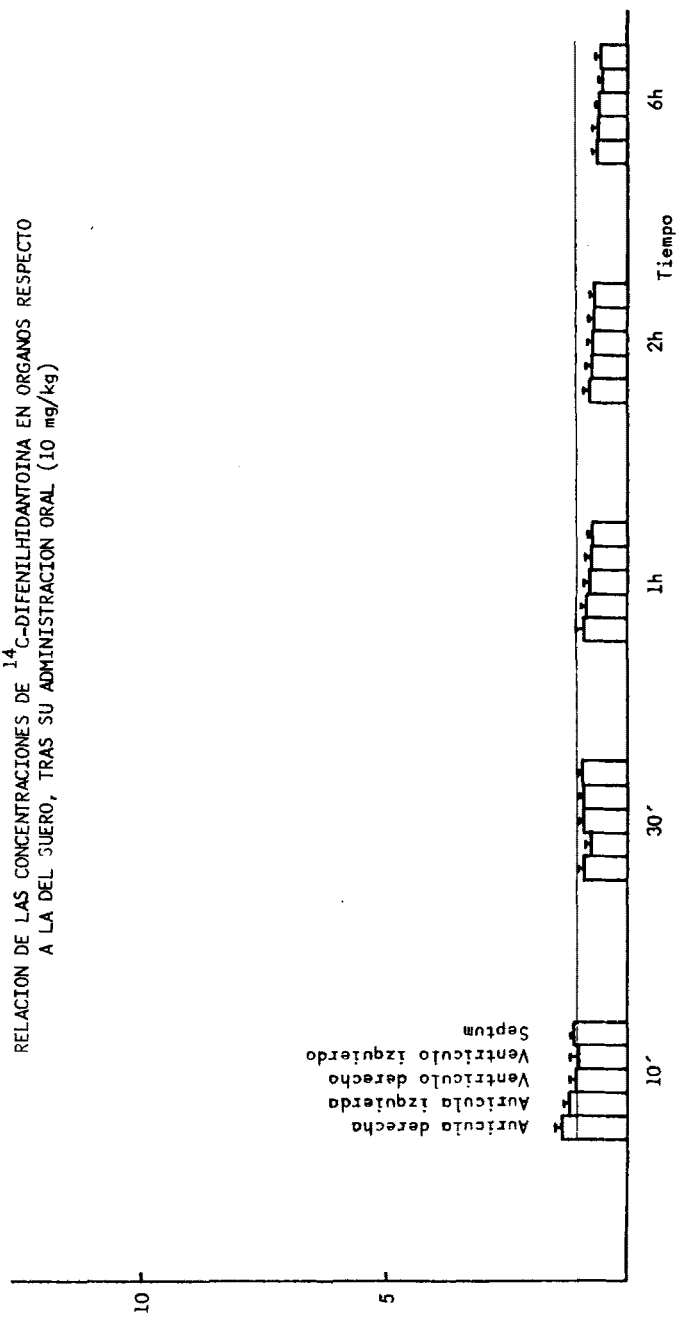
GRAFICA LXXXVIII



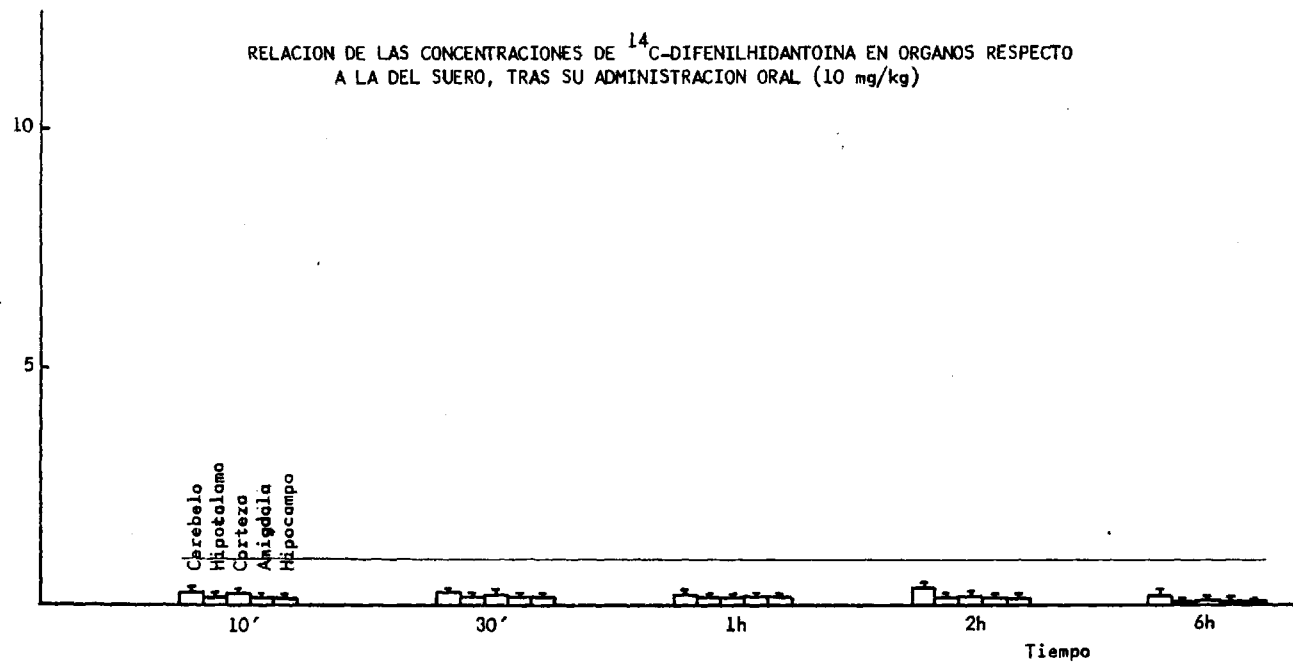


GRAFICA XC

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -DIFENILHIDANTOINA EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (10 mg/kg)



GRAFICA XCI



326

### III.6.12.- DISTRIBUCION DEL $^{14}\text{C}$ -VERAPAMIL INTRAVENOSO.

La representación de las concentraciones plasmáticas del verapamil frente a tiempo (grafico XCII) tras la administración por vía intravenosa muestra que el fármaco sigue una cinética de primer orden, definida por una constante de eliminación de  $0.610 \text{ h}^{-1}$ .

Las concentraciones en órganos (tabla LVI y LVII y gráficas XCIII, XCIV, XCV y XCVI) muestran al pulmón como órgano de mayor captación, a lo largo de todos los tiempos estudiados. La glándula suprarrenal le sigue en captación siendo mayor que la de páncreas y riñón, que la presentan similar. No existe diferencia entre las distintas partes del corazón, mostrando unos valores de uptake 4 veces mayores que los del S.N.C.. En éste después de la hipófisis, los valores mayores corresponden a corteza, los menores a cerebelo y bulbo, e intermedios en el resto de las partes estudiadas. La hipófisis muestra una captación muy elevada, con un máximo a los 30 minutos.

La relación de concentración respecto a suero (tabla LVIII y LIX), (gráficos XCVII, XCVIII, XCIX y C) muestra ser constante para el miocardio, suprarrenal, riñón y pulmón, lo que

significa que la salida desde éstos es parecida a la de plasma.

Hipófisis, hígado y páncreas tienen aumento de relación con el tiempo.

El ajuste de las concentraciones en órganos a una cinética de primer orden (tabla LX), muestra una eliminación desde S.N.C. muy rápida, menor que la de miocardio ( $t_{1/2} = 26.4$  min). El hígado muestra una velocidad de eliminación muy lenta ( $3.43$  h<sup>-1</sup>), seguida de hipófisis y riñón ( $1.45$  h<sup>-1</sup>) y pulmón ( $0.81$ ).

El estudio autorradiográfico muestra (fig. II) a los 30 minutos la máxima concentración en masa intestinal y grasa pericocular, siguiendo en intensidad pulmón e hígado, siendo la concentración en riñón no homogénea, situándose preferentemente en médula.

GRAFICA XCII

NIVELES PLASMATICOS DE <sup>14</sup>C-VERAPAMIL, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (3 mg/kg)

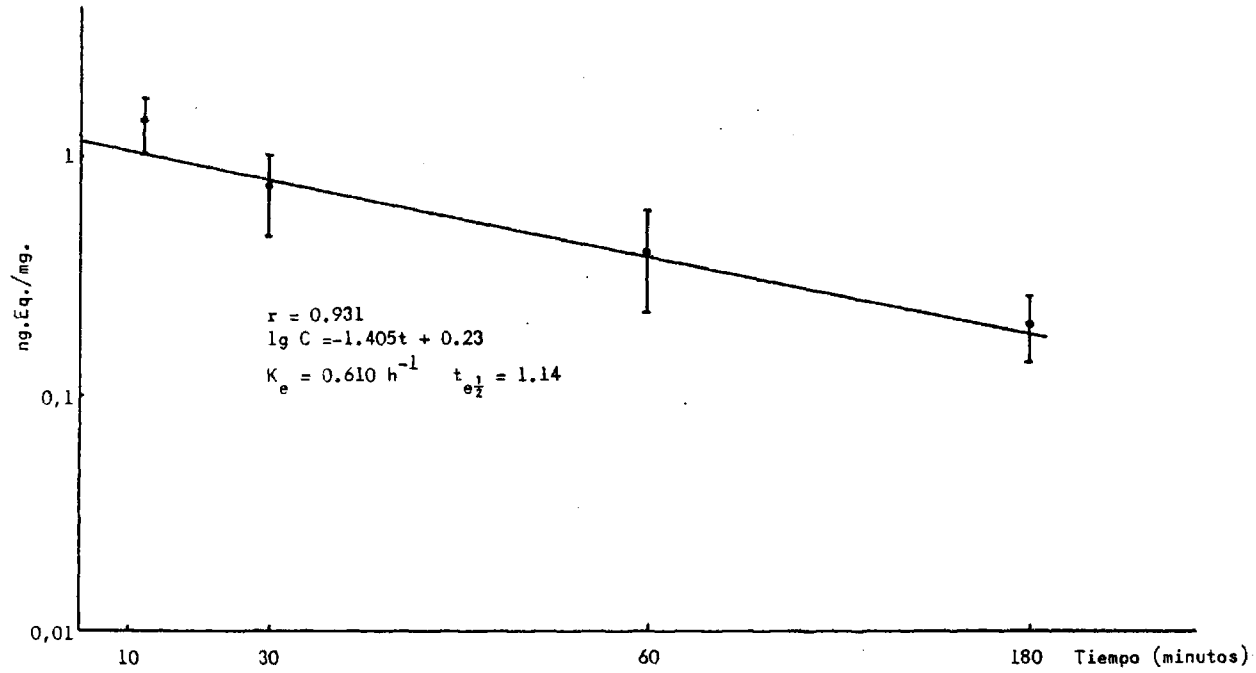


TABLA LVI

CONCENTRACION EN ORGANOS DE <sup>14</sup>C-VERAPAMIL, TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (3 mg/kg)  
 EXPRESADA EN ng.Eq. POR mg. Y CORREGIDA PARA LA SANGRE REMANENTE

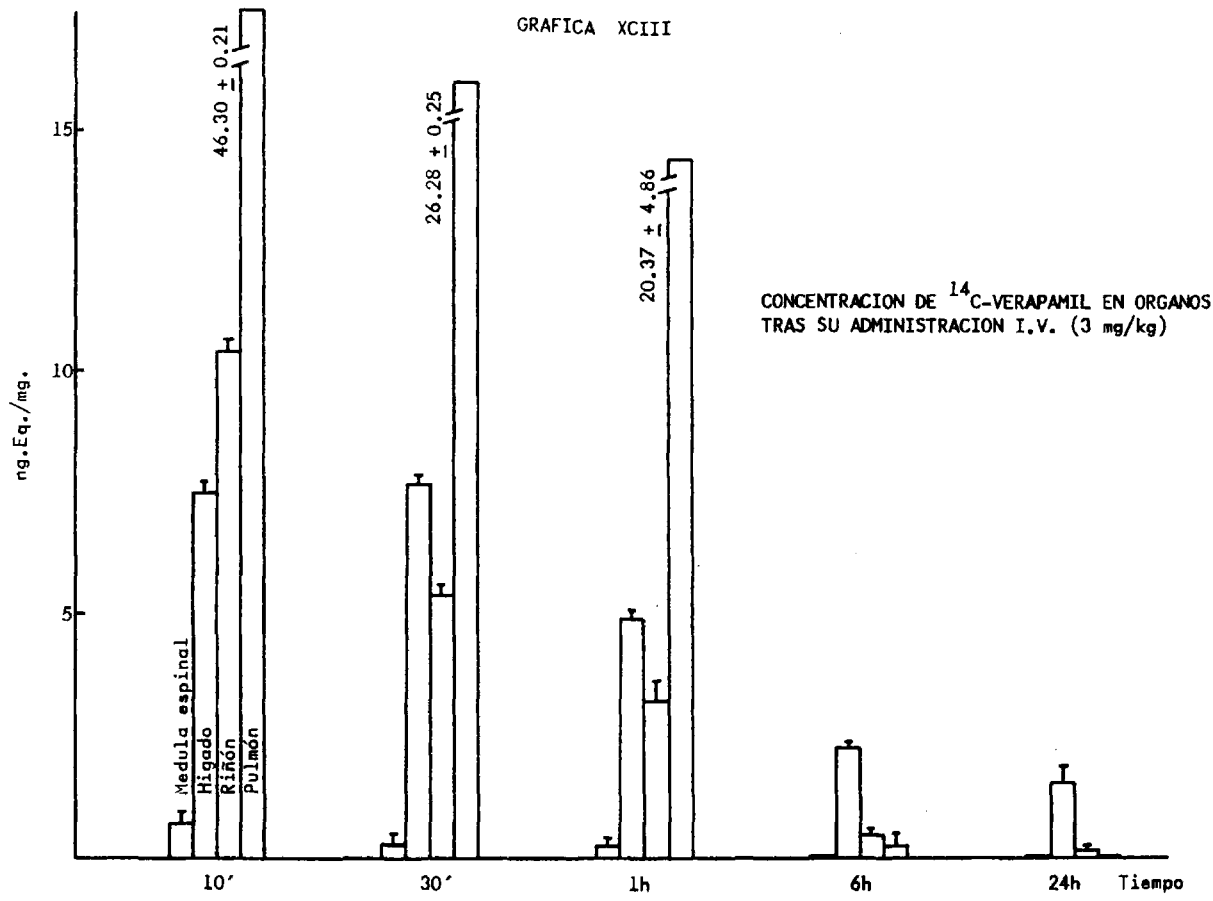
	10'	30'	1h	6h
SANGRE	0.99 ± 0.11	1.05 ± 0.60	0.57 ± 0.33	
HIPOFISIS	10.81 ± 0.15	13.30 ± 0.14	9.09 ± 0.31	0.76 ± 0.23
CEREBELO	0.58 ± 0.23	0.12 ± 0.08	0.03 ± 0.01	-----
BULBO	0.80 ± 0.26	0.25 ± 0.17	0.14 ± 0.12	
HIPOTALAMO	1.15 ± 0.27	0.29 ± 0.19	0.17 ± 0.12	
CORTEZA	1.31 ± 0.31	0.42 ± 0.27	0.23 ± 0.19	
AMIGDALA	1.19 ± 0.40	0.35 ± 0.25	0.21 ± 0.18	
HIPOCAMPO	1.24 ± 0.25	0.45 ± 0.16	0.20 ± 0.16	
M. ESPINAL	0.71 ± 0.15	0.29 ± 0.21	0.21 ± 0.19	

TABLA LVII

CONCENTRACION EN ORGANOS DE <sup>14</sup>C-VERAPAMIL TRAS SU ADMINISTRACION I.V. (3 mg/kg)  
 EXPREADA EN ng.Eq. POR mg. Y CORREGIDA PARA LA SANGRE REMANENTE

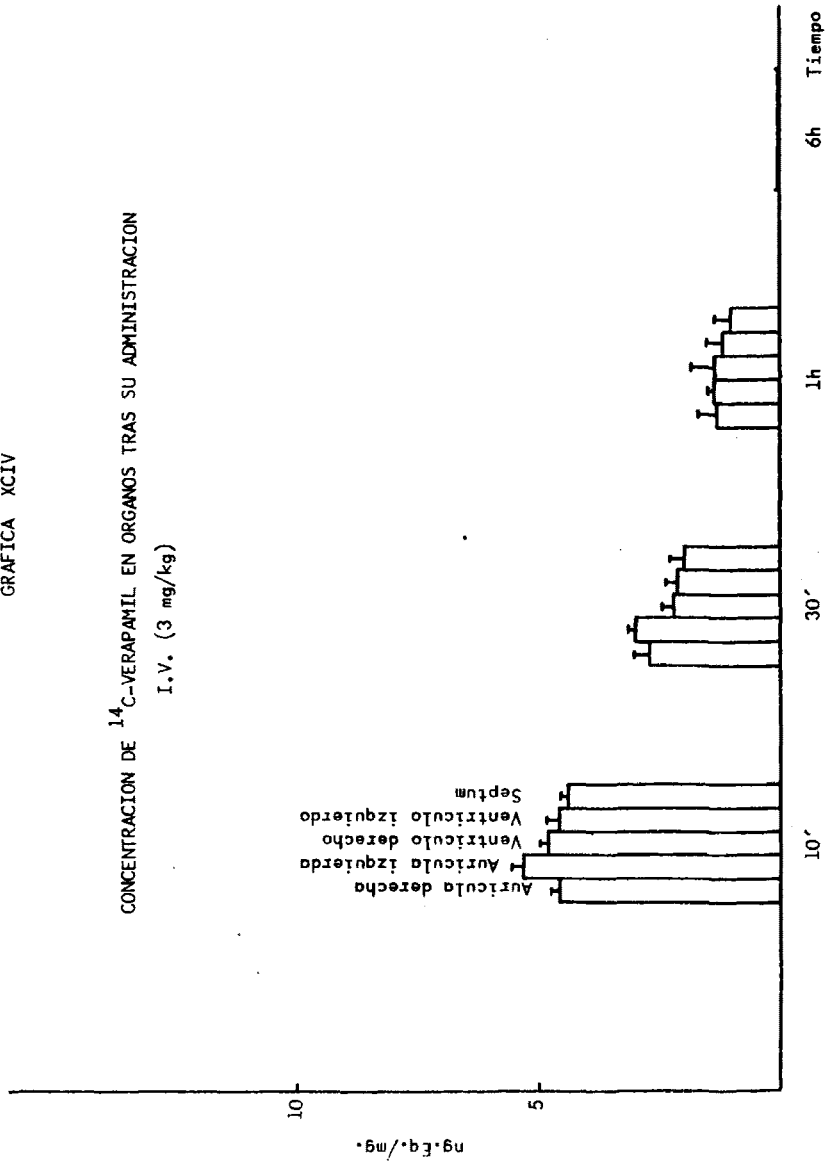
	10'	30'	1h	6h	24h
G. SUPRARRENAL	17.79 ± 0.30	8.81 ± 0.15	4.75 ± 0.30	0.18 ± 0.15	
AUR. DERECHA	4.55 ± 0.10	2.68 ± 0.32	1.31 ± 0.39		
AUR. IZQUIERDA	5.31 ± 0.16	1.98 ± 0.06	1.36 ± 0.06		
VENT. DERECHO	4.79 ± 0.13	2.21 ± 0.20	1.36 ± 0.38		
VENT. IZQUIERDO	4.58 ± 0.11	2.08 ± 0.14	1.19 ± 0.34		
SEPTUM	4.38 ± 0.12	1.99 ± 0.24	1.02 ± 0.35		
HIGADO	7.49 ± 0.17	7.66 ± 0.18	4.88 ± 0.07	2.24 ± 0.05	1.52 ± 0.34
RIÑON	10.39 ± 0.16	5.42 ± 0.15	3.19 ± 0.37	0.48 ± 0.10	0.15 ± 0.13
PULMON	46.30 ± 0.21	26.28 ± 0.25	20.37 ± 4.86	0.28 ± 0.23	
SUERO	1.39 ± 0.35	0.76 ± 0.30	0.41 ± 0.19		
PANCREAS	11.87 ± 0.11	6.88 ± 0.26	4.65 ± 0.31	0.02 ± 0.01	

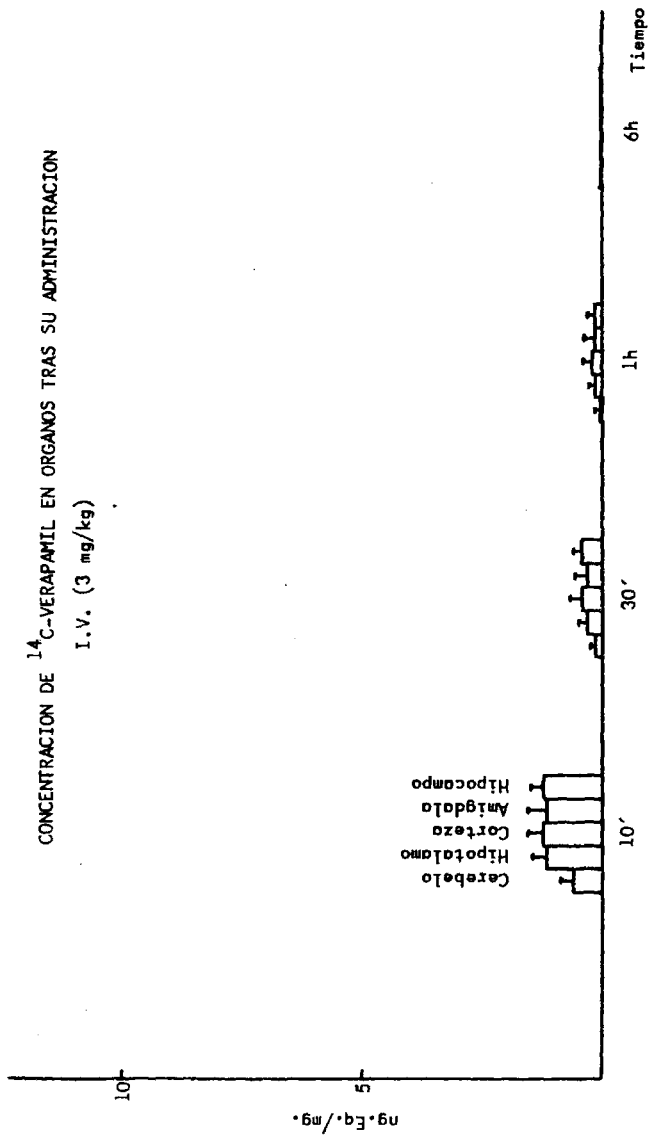
GRAFICA XCIII



GRAFICA XCIV

CONCENTRACION DE <sup>14</sup>C-VERAPAMIL EN ORGANOS TRAS SU ADMINISTRACION  
I.V. (3 mg/kg)





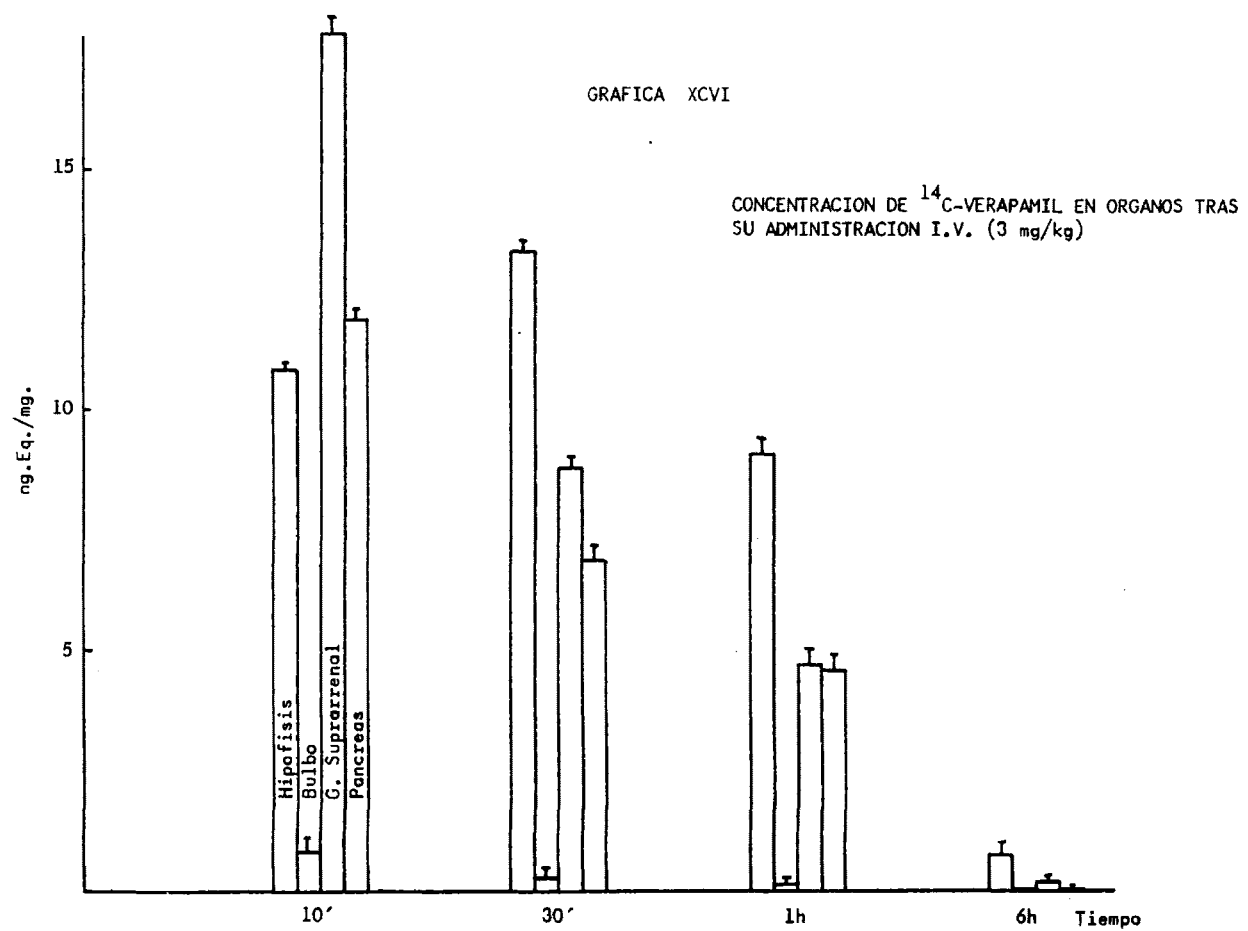


TABLA LVIII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -VERAPAMIL (3 mg/kg) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V.

	10'	30'	1h
SANGRE	0.72 $\pm$ 0.03	1.31 $\pm$ 0.26	1.20 $\pm$ 0.19
HIPOFISIS	7.75 $\pm$ 0.66	18.95 $\pm$ 1.24	26.10 $\pm$ 5.82
BULBO	0.81 $\pm$ 0.25	0.71 $\pm$ 0.38	0.34 $\pm$ 0.08
HIPOTALAMO	1.07 $\pm$ 0.32	0.36 $\pm$ 0.08	0.39 $\pm$ 0.15
CORTEZA	1.73 $\pm$ 0.80	0.55 $\pm$ 0.1	0.68 $\pm$ 0.28
AMIGDALA	0.81 $\pm$ 0.11	0.78 $\pm$ 0.31	0.43 $\pm$ 0.13
HIPOCAMPO	0.87 $\pm$ 0.06	0.63 $\pm$ 0.09	0.22 $\pm$ 0.11
M. ESPINAL	0.49 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.08	0.59 $\pm$ 0.16
G. SUPRARRENAL	14.63 $\pm$ 3.74	12.09 $\pm$ 1.54	12.6 $\pm$ 2.41

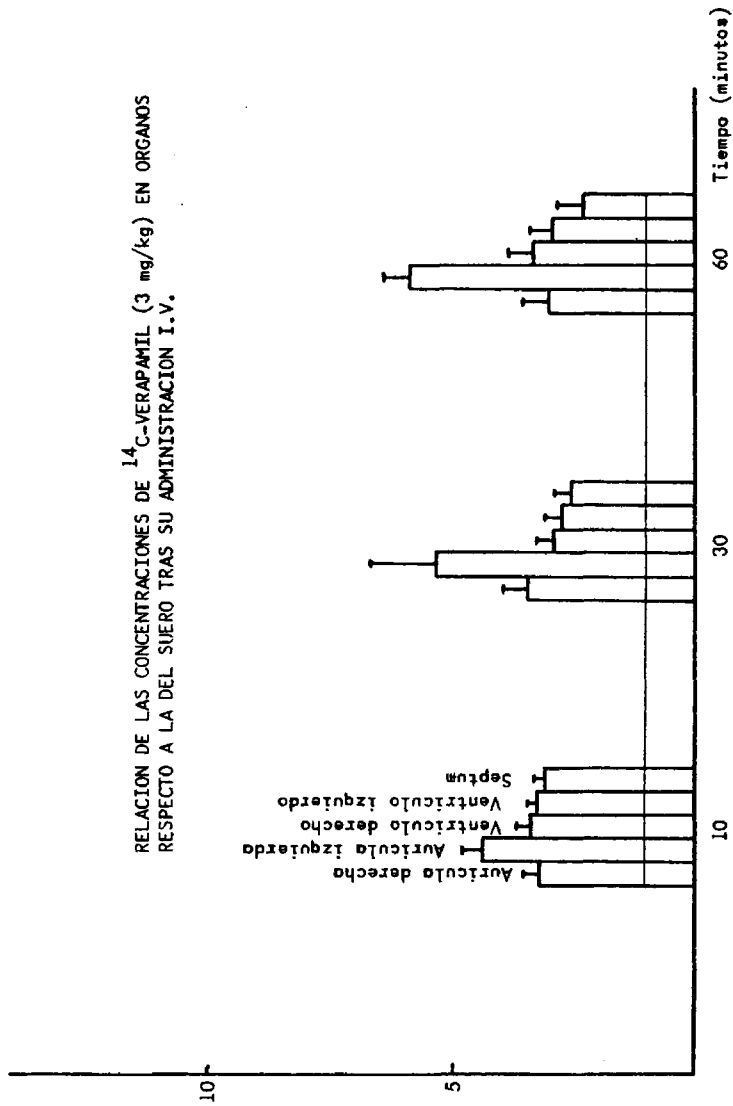
TABLA LIX

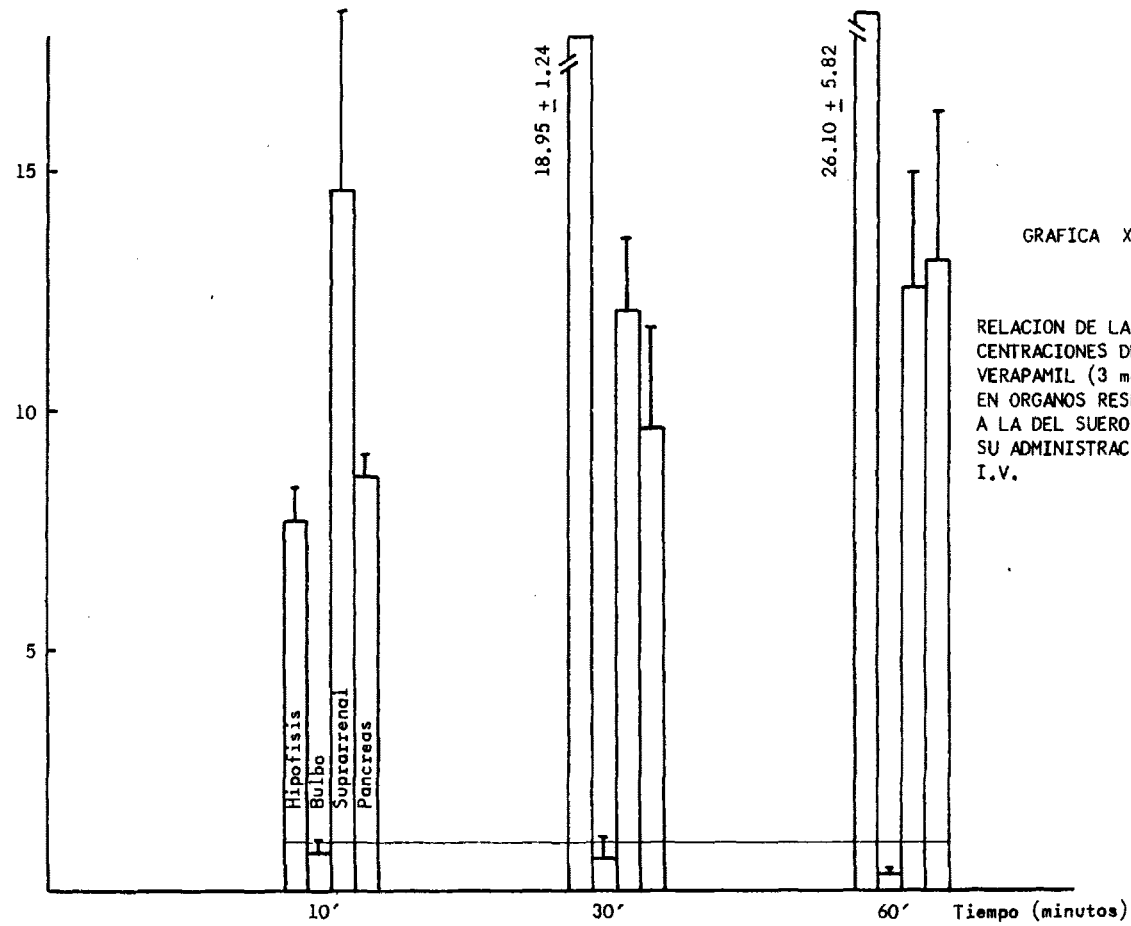
RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -VERAPAMIL (3 mg/kg) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO, TRAS SU ADMINISTRACION I.V.

	10'	30'	1h
AURICULA DERECHA	3.22 $\pm$ 0.25	3.43 $\pm$ 0.50	3.05 $\pm$ 0.49
AURICULA IZQUIERDA	4.35 $\pm$ 0.46	5.35 $\pm$ 1.32	5.88 $\pm$ 0.56
VENTRICULO DERECHO	3.39 $\pm$ 0.21	2.87 $\pm$ 0.35	3.34 $\pm$ 0.49
VENTRICULO IZQUIERDO	3.23 $\pm$ 0.15	2.72 $\pm$ 0.33	2.94 $\pm$ 0.44
SEPTUM	3.09 $\pm$ 0.19	2.54 $\pm$ 0.34	2.27 $\pm$ 0.50
HIGADO	5.26 $\pm$ 0.42	10.64 $\pm$ 1.42	13.80 $\pm$ 2.74
RIÑON	6.60 $\pm$ 0.44	6.50 $\pm$ 0.95	7.28 $\pm$ 1.18
PULMON	40.45 $\pm$ 6.67	37.08 $\pm$ 6.04	45.2 $\pm$ 11.73
PANCREAS	8.65 $\pm$ 0.47	9.66 $\pm$ 2.06	13.15 $\pm$ 3.09

GRAFICA XCVII

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>14</sup>C-VERAPAMIL (3 mg/kg) EN ORGANOS RESPECTO A LA DEL SUERO TRAS SU ADMINISTRACION I.V.



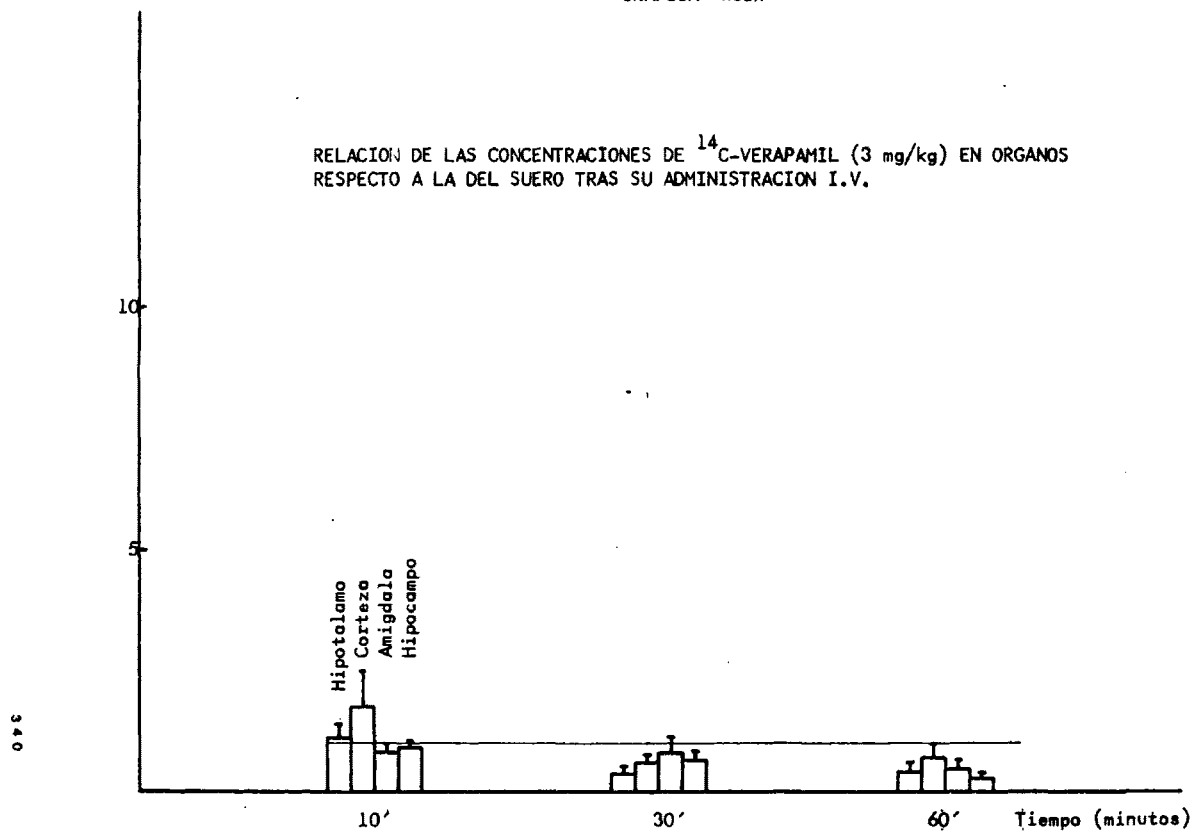


GRAFICA XCVIII

RELACION DE LAS CON-  
CENTRACIONES DE  $^{14}\text{C}$ -  
VERAPAMIL (3 mg/kg)  
EN ORGANOS RESPECTO  
A LA DEL SUERO, TRAS  
SU ADMINISTRACION  
I.V.

GRAFICA XCIX

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES DE <sup>14</sup>C-VERAPAMIL (3 mg/kg) EN ORGANOS  
RESPECTO A LA DEL SUERO TRAS SU ADMINISTRACION I.V.



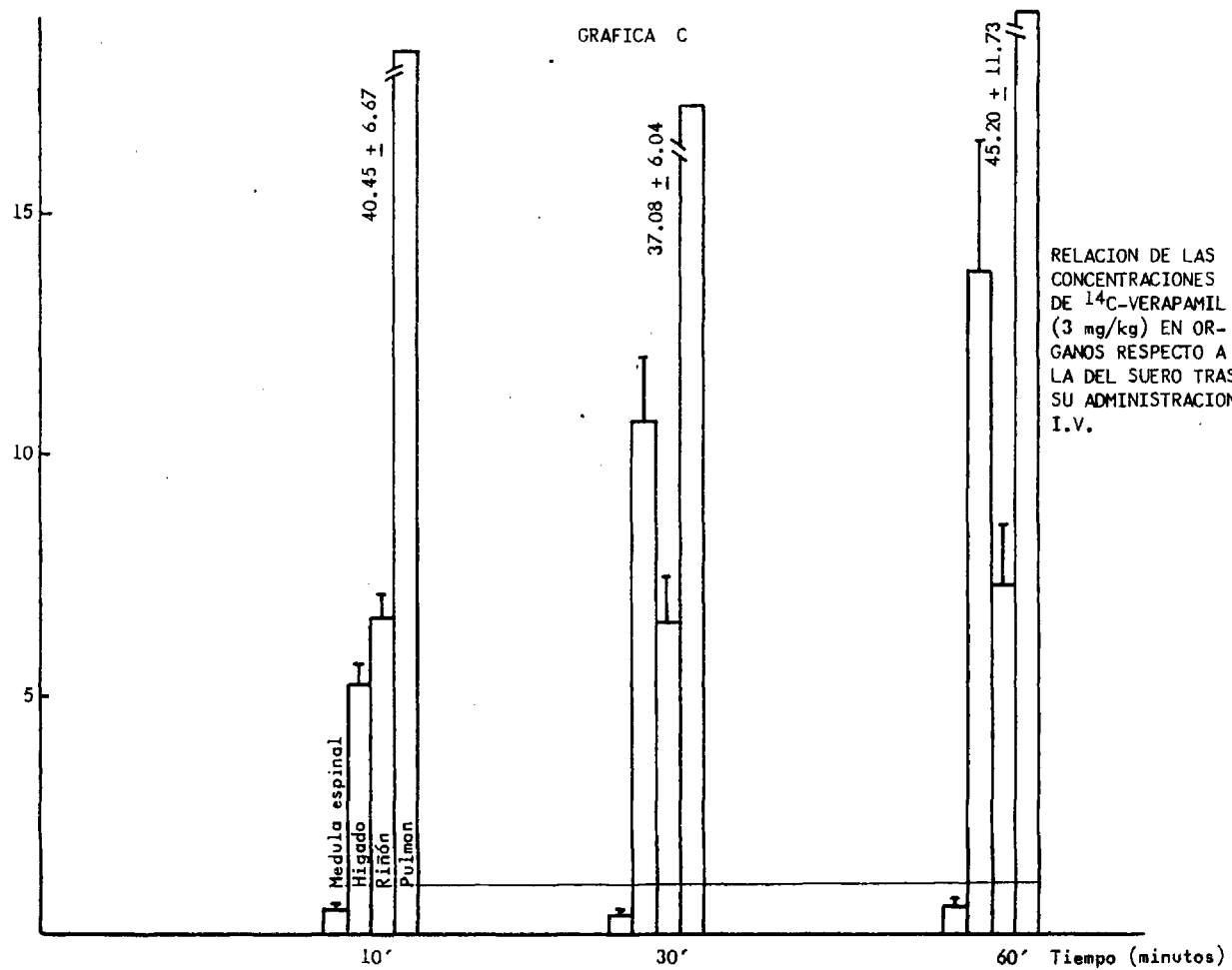


TABLA LX

PARAMETROS DE DISTRIBUCION DE  $^{14}\text{C}$ -VERAPAMIL INTRAVENOSO.

	r	$K_d$	$C_o$	$T_{d\frac{1}{2}}$ (h)
HIPOFISIS	0.993	0.485	14.24	1.429
CEREBELO	0.988	3.492	0.846	0.20
BULBO	0.954	2.018	0.94	0.343
HIPOTALAMO	0.934	2.193	1.30	0.316
CORTEZA	0.958	2.018	1.54	0.343
AMIGDALA	0.940	2.013	1.35	0.344
HIPOCAMPO	0.984	2.073	1.56	0.334
MED. ESP.	0.929	1.382	0.76	0.502
G. SUPRAR.	0.99	1.557	21.52	0.94
AUR. DCHA	0.999	1.488	5.76	0.47
AUR. IZQ.	0.933	1.563	5.79	0.44
VEN. DCH.	0.970	1.471	5.51	0.47
VEN. IZQ.	0.977	1.575	5.40	0.44
SEPTUM	0.987	1.717	5.38	0.40
HIGADO	0.966	0.202	7.37	3.43
RIÑON	0.969	0.463	7.47	1.48
PULMON	0.999	0.854	46.95	0.81
PANCREAS	0.978	1.098	13.32	0.63

### III.6.13.- DISTRIBUCION DE <sup>14</sup>C-VERAPAMIL ORAL.

Las tablas LXI y LXII muestran las concentraciones obtenidas tras la administración oral de verapamil, en el que se observa la mayor captación en hígado, concentraciones similares en pulmón y una captación muy intensa en hipófisis. La glándula suprarrenal capta cantidades apreciables.

TABLA LXI

CONCENTRACION EN ORGANOS DE  $^{14}\text{C}$ -VERAPAMIL, TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (3 mg/kg)  
 EXPRESADA EN ng.Eq. POR mg. Y CORREGIDA PARA LA SANGRE REMANENTE (n = 1)

	10'	30'	1h	3h	6h
SANGRE	0.56	0.83	1.12	0.96	0.47
HIPOFISIS	2.71	8.37	8.30	8.16	4.12
BULBO	0.15	0.23	0.30	0.15	0.13
HIPOTALAMO	0.19	0.31	0.52	0.20	0.17
BAZO	1.46	4.79	1.89	1.64	1.53
CORTEZA	0.25	0.52	0.77	0.29	0.21
AMIGDALA	0.21	0.35	0.60	0.18	0.14

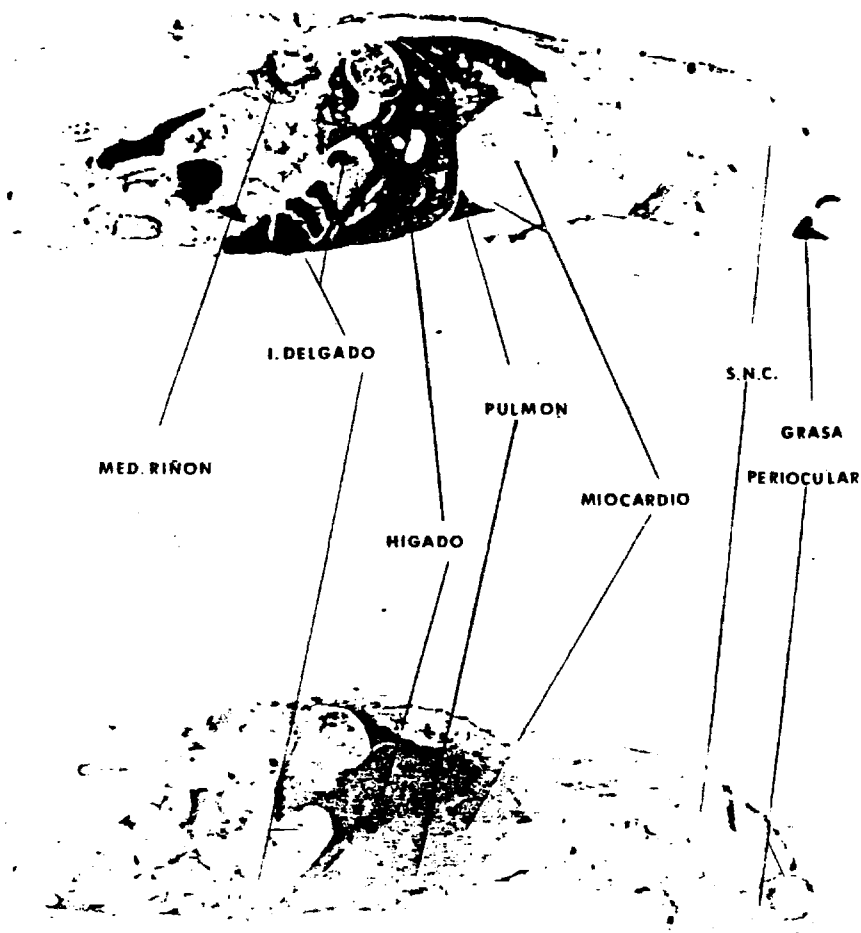
TABLA LXII

CONCENTRACION EN ORGANOS DE  $^{14}\text{C}$ -VERAPAMIL TRAS SU ADMINISTRACION ORAL (3 mg/kg)  
 EXPRESADA EN ng.Eq. POR mg. Y CORREGIDA PARA LA SANGRE REMANENTE (n = 1)

	10'	30'	1h	3h	6h
G. SUPRARRENAL	2.57	1.66	3.79	3.44	1.52
AUR. DERECHA	1.77	3.30	1.46	1.54	1.02
AUR. IZQUIERDA	1.54	1.48	1.32	1.21	0.85
VENT. DERECHO	1.33	0.74	1.07	0.96	0.69
VENT. IZQUIERDO	1.62	1.58	1.20	1.12	0.78
SEPTUM	1.58	1.62	1.30	1.07	0.87
HIGADO	44.71	16.78	9.23	4.43	3.58
RIÑON	2.32	7.64	2.78	1.89	1.13
PULMON	2.48	16.59	7.09	10.68	5.26
SUERO	0.87	1.01	1.42	1.58	0.57
PANCREAS	2.12	4.70	2.53	2.15	1.15

<sup>14</sup>C-VERAPAMIL

FIGURA II



Autoradiograma (parte superior) de un ratón Swiss/c, al que se administró 0,125 µg de <sup>14</sup>C-Verapamil en 0,1 ml. de solución por vía intraperitoneal, obtenido a los 30 minutos después de la inyección.

346 1/2

IV. DISCUSSION.

## IV. DISCUSION

### IV.1. Referente a metodología.

IV.1.1. Técnica radiométrica .....	348
IV.1.2. Marcaje isotópico .....	348
IV.1.3. Preparación de muestras .....	349
IV.1.4. Líquido de centelleo .....	350
IV.1.5. Método de tipificación .....	352
IV.1.6. Proceso de datos .....	352
IV.1.7. Sangre remanente en órganos .....	352
IV.1.8. Aclaramiento hepático .....	353

### IV.2. Referente a la distribución de la medicación

#### antiarrítmica en la rata.

IV.2.1. Características generales que definen la distribución de los fármacos .....	354
IV.2.2. Niveles plasmáticos .....	361
IV.2.3. Distribución en hipófisis .....	363
IV.2.4. Distribución en sistema nervioso C....	365
IV.2.5. Distribución en glándula suprarrenal .	366
IV.2.6. Distribución en miocardio .....	368
IV.2.7. Distribución en hígado .....	368
IV.2.8. Distribución en pulmón .....	368
IV.2.9. Distribución en riñón .....	370
IV.2.10. Distribución en pancreas .....	371

#### IV. DISCUSION.

##### IV.1. Referente a Metodologia.

- a) Técnica radiométrica: Al plantearnos el estudio de la distribución de medicación antiarrítmica en órganos de rata, concluimos que la metodología que mejores cualidades presentaba entre las diferentes posibles, era la utilización de técnicas radiométricas para cuantificar los fármacos estudiados, ya que el tamaño de los órganos (7 mg. en hipófisis) y las cantidades totales a determinar no permiten la utilización de otras técnicas analíticas.
- b) Marcaje isotópico: El isomero l- del propranolol fue marcado isotópicamente por intercambio catalítico de hidrogeniones en medio acuoso (267). En general esta metodología supone la descomposición del 90% de las sustancias que se ensayan, perdiendo muchas de ellas sus características de isomería (267).

Sin embargo en el caso del levo-propranolol tras simulación de marcaje en idénticas condiciones a las

señaladas, el desarrollo en capa fina del producto obtenido, mostró que no existen alteraciones apreciables de la estructura de la molécula estudiada, por lo que este método de marcaje isotópico puede ser empleado. La desviación del haz de luz polarizada, no mostró pérdida de actividad óptica, confirmando los datos polarimétricos aportados por HOWE y SHANKS en 1966 (268).

- c) Preparación de muestras: El método utilizado por nosotros en la preparación de las muestras para el contaje por espectrometría en centelleo líquido, dió buenos resultados ya que se consiguieron muestras incoloras, homogéneas, de volumen uniforme y con poca extinción relativa. La digestión de las muestras fue conseguida con una solución más diluida de la que habitualmente se utiliza del solubilizador (Solueno-100), manteniendo las muestras en estufa a 50°C. La decoloración fue suficiente con la adición de la cantidad peróxido de hidrógeno utilizada y la neutralización disminuyó muy favorablemente la quimioluminiscencia (261).

d) Líquido de centelleo: Para el contaje de muestras heterogéneas, se han propuesto varios líquidos de centelleo, siendo el más utilizado el de BRAY (269), pero éste presenta los inconvenientes de formación de peróxidos que aumentan la quimioluminiscencia, tendencia a la precipitación de sales cuando se utiliza con muestras con muchas impurezas, y la vida media del 1-4-dioxano empleado en su confección es pequeña (270).

Las condiciones de nuestro trabajo requirieron un líquido de centelleo que, además de cumplir las especificaciones expuestas por NEAME (270), fuese capaz de conseguir una solución homogénea con pequeñas cantidades de agua (suero), mantener en solución lo más estable posible hasta 50 mg. de material biológico, que no interaccionase con los solubilizadores tisulares y que fuese útil para el contaje de muestras de baja actividad radiactiva. Para ello, utilizamos tolueno por ser el solvente primario que presenta mayor eficacia de contaje a menor coste. Como centelleador primario se utilizó P.P.O. en lugar de butil-P.B.D. porque, a pesar de que este último tiene una mayor eficiencia de contaje,

el empleo de un solubilizador de tejidos desaconseja su uso por la formación de color que éste provoca (271).

La heterogeneidad de las muestras que debían ser contadas obligó al empleo de Tritón-X-100 como agente surfactante. La adición de 1 ml. de alcohol permitió la transparencia precisa para la realización del contaje (270).

La estabilidad de este líquido de centelleo permitió preparar grandes cantidades del mismo, con lo que se eliminaron las variaciones de pureza y estabilidad, siendo las condiciones de contaje idénticas para un mismo fármaco.

A causa de su difusión el uso de un líquido basado en tolueno, impidió la utilización de viales de contaje de plástico, por lo que nos vimos obligados a utilizar viales de vidrio de bajo fondo.

El tiempo en que estuvieron en la oscuridad antes de su contaje, dentro del espectrómetro de centelleo fue suficiente para contrarrestar los efectos de quimio-luminiscencia.

El rendimiento obtenido fue mayor que el del líquido de BRAY.

e) Método de tipificación: El cálculo del rendimiento de conteaje en función de la extinción con standars de actividad conocida y quimioextinción progresiva con tetracloruro de carbono, según proceder de PENG 1973 (261) que fue usado resultó aceptable, al ser previamente decoloradas las muestras destinadas a su medición.

El método de tipificación usado (por estandarización externa con relación de canales) fue el adecuado pues corrige la extinción química (251) y dentro de un cierto límite (un cambio aproximado de 20% en eficiencia) corrige la extinción por color (270).

f) Proceso de datos: Para el tratamiento de datos, hicimos un programa de ordenador para el ajuste de la relación eficacia/extinción de los standars, y la transformación de cuentas a actividades radioactivas, porque el tratamiento de datos por ordenador es más preciso, rápido y fiable que los cálculos manuales a partir de las representaciones gráficas.

g) Sangre remanente en órganos: Dado que la concentración de fármaco existente en un tejido es, en parte, la contenida en la sangre que queda en el mismo y esta varía

entre amplios límites para los diversos tejidos objeto de estudio procedimos a la corrección de la concentración en tejido. Para ello, calculamos el porcentaje de sangre remanente respecto al peso, por medio de  $^3\text{H}$ -dextrano, de un peso molecular medio de 75.000, dado que el diámetro de éste es mayor que el de la albúmina y no se elimina por filtración glomerular.

Esta corrección careció de significado cuando los valores de concentración en tejido frente a los de suero fueron muy grandes, pero tuvieron una importancia decisiva cuando esta relación fue pequeña.

- h) Aclaramiento hepático: Dada la importancia del hígado en los fenómenos de distribución, procedimos al estudio del flujo hepático mediante oro coloidal, con un diámetro medio de partícula de 200-300  $\text{Å}$ , ya que partículas de este tamaño son fagocitadas en el sistema retículo endotelial, y, en nuestra experiencia, al menos un 85% de la dosis administrada pasó a hígado, por lo que, la eliminación desde plasma nos define la vida media de aclaramiento de la sangre por parte del hígado (266).

IV. 2.- Referente a la distribución de la medicación antiarritmica en la rata.

IV.2.1.- Características generales que definen la distribución de un fármaco.

Es curioso que ningún tratado de farmacocinética actual halla recogido los estudios farmacocinéticos realizados por primera vez con los medicamentos arsenicales, llevado a cabo por MILIAN antes de 1927 (272).

Ya en 1930 (el concepto de farmacocinética de DOST es de 1953) el Prof. B. Lorenzo-Velazquez (273) afirmaba que "el pulmón como primer sistema capilar encontrado por el arsenical en su camino, es el que retiene mayor cantidad de arsénico", poniendo de manifiesto la importancia que tiene la vía de administración sobre los procesos de distribución.

También afirmaba textualmente que: "se cree por muchos en una electividad del arsénico para el hígado debido a la riqueza arsenical de éste órgano cuando se investiga en las autopsias. MILIAN indica juiciosamente que la mayoría de estas autopsias recaen en sujetos que han muerto por ingestión de arsenicales, en cuyo caso no es de extrañar la existencia de un gran

depósito de arsénico en éste órgano".

Por último recogía una frase de MILIAN que decía: "más que la afinidad química -de escasa importancia- es la mecánica circulatoria la que regula la distribución del arsénico en el organismo".

La primera red capilar que encuentra un fármaco inyectado intravenosamente es el pulmón. Este se caracteriza por ser el órgano cuyo flujo específico 4.5 ml/g. min (Tabla LXIII con datos de LEVINE (274)) es el mayor del organismo, por lo que, en él los procesos de eliminación serán muy rápidos y el hecho de que sea el órgano que mayor captación tenga a lo largo del tiempo va a estar relacionado fundamentalmente con el grado de afinidad que tenga el fármaco hacia el parenquima pulmonar.

El grado de afinidad hacia los distintos tejidos varía dentro de amplios márgenes en función de las características estructurales y funcionales de los mismos que, incluso, cambia para distintas estructuras dentro de un mismo órgano. Este grado de afinidad es la resultante de características físico-químicas del fármaco que condicionan el coeficiente de partición y la proteinopexia plasmática e histica con distintos grados de afinidad.

TABLA LXIII

CARACTERISTICAS CONSTITUTIVAS Y CIRCULATORIAS DE ALGUNOS

TEJIDOS

	% Agua	% Grasa	% flujo sang.	Flujo sang. ml/g.min.
Suero	92	0.6	-----	-----
Hematie	65	0.6	-----	-----
Cerebro	90	12.6	14	0.47
Higado	79	21.3	29	0.55
Pulmón	78	1.7	100	4.5
Riñón	80	5.2	22	3
Corazón	77	8.3	4.8	0.63
Músculo	79	7.5	15	0.021

El pulmón va a comportarse como un sistema de perfusión de fármaco hacia el resto del organismo. (de primer filtro capilar) para aquellos fármacos que tienen gran afinidad hacia su parenquima, como la lidocaina en la que evitan que lleguen grandes cantidades al miocardio y alteren profundamente la función de éste.

Por otra parte, este aspecto hemodinámico de la circulación pulmonar favorece la biotransformación por parte de éste de algunos medicamentos y autacoides, como las prostaglandinas, que son inactivadas totalmente en el primer paso por éste órgano (275).

En nuestras condiciones experimentales, la mexiletina, levo-propranolol y verapamil, que muestran gran afinidad hacia el pulmón (Tabla LXV) son los fármacos que a lo largo de todos los ensayos mostraron mayor concentración en el mismo. Por el contrario, visken, cuya afinidad hacia éste es pequeña, ya a los 10 minutos muestra una mayor concentración en riñón, que es el órgano que sigue al pulmón en perfusión hística.

En el caso de difenilhidantóina se observa (Tabla XLVII) como la eliminación desde pulmón es más rápida que desde hígado, debido a la mayor afinidad de éste, como se evidencia porque

TABLA LXV

		Organo mayor captación	Concentracion S.N.C./concentración suero	Concentracion miocardio/concentración suero	Concentrac organo ma captación concentrac suero
l-propranolol	i.v.	pulmón	4.2-2.4	2.8	45
	oral	hígado		0.41	8.7
	i.p.	hígado	2.2-1.4	1.1	14.7
d-l-propranolol	i.v.	pulmón	9.6-5.6	9	42.3
	oral	hígado		0.5	13.7
Visken	i.v.	riñón	0.19-0.12	1-0.5	3.8
	oral	hígado	0.10	0.8-0.5	35.5
Difenilhidantoina	i.v.	hígado	0.7-0.4	1.1	3.15
	oral	hígado	0.3-0.2	1.2	5.4
Mexiletina	i.v.	pulmón	23.8-11.7	6	32.7
	oral	hígado	2.3-1.1	4	30
Verapamil	i.v.	pulmón	1	3.5	40
	oral	hígado	0.3	2	55

a los 10 minutos es el órgano de mayor captación.

La administración de un fármaco por vía oral conlleva el paso por los sinusoides hepáticos en primer lugar, lo que se traduce en un equilibrio de difusión entre éste y la dosis administrada de fármaco, suma de los complejos procesos que a este nivel ocurren. La eliminación desde hígado va a ser un proceso mucho más lento (Tabla LXIII) dado que el flujo específico de éste órgano es 8 veces inferior a la del pulmón y 5 veces inferior que la del miocardio.

Así pues, la captación total de fármaco a nivel hepático en nuestros estudios, va a ser mayor por vía oral que por vía intravenosa (Tabla LXIV), dado que el equilibrio de distribución por vía oral va a resultar del reparto entre toda la dosis y el parénquima hepático, mientras que por vía intravenosa el equilibrio de distribución se realiza con menos de un 29% de la dosis (% de flujo hepático) ya que el pulmón, para los fármacos que tienen afinidad por él, reduce la dosis de fármaco puesta a disposición del resto del organismo. Por ello se ve como en los fármacos estudiados con gran afinidad hacia el pulmón el equilibrio de distribución con hígado tarda más de 15 minutos en establecerse, frente a menos de 10 minutos para los de afinidad:

TABLA LXIV

RELACION DE LAS CONCENTRACIONES OBTENIDAS POR VIA ORAL RESPECTO  
A LAS OBTENIDAS POR VIA INTRAVENOSA EN LOS DIFERENTES TEJIDOS  
EN EL PUNTO DE MAXIMA CONCENTRACION.

	hígado	pulmón	riñón	SNC	miocardio	suprarrenal
l-propranolol	2.37	0.125	0.2	-	0.1	0.33
d-l-propranolol	1.89	0.1	0.1	-	0.1	0.1
verapamil	5.84	0.4	2	-	-	0.25
difenilhidan- toina	1.72*	0.09	0.33	0.125	0.2	0.16
mexiletina	1.70	0.62	1	0.1-0.14	1	0.5
visken	1.49	0.14	2	→0	0.16	1

\* Calculado sobre relación de concentraciones frente a plasma.

pequeña (visken, difenilhidantoina).

Por otra parte, la disminución en la cantidad total de fármaco a disposición del resto del organismo y la menor velocidad de cesión del medicamento por el hígado, que facilita una mayor eliminación, va a dar lugar, a unos niveles de concentración hísticos más inferiores que tras la administración intravenosa (Tabla LXIV).

#### IV.2.2.- Niveles plasmáticos.

Los niveles plasmáticos de los fármacos estudiados muestran unas constantes de desaparición del fármaco desde el mismo muy grandes en relación con las obtenidas para humanos. Este hecho puede estar en relación con una velocidad sanguínea mayor que presentan los animales pequeños (74) puesto que en base a nuestros estudios de flujo hepático, la rata lo presenta de 0.885 ml/g. min. frente a los aportados por Levine (274) en humanos de 0.55 (tabla LXIII).

El hecho de que la vida media de Verapamil sea tan pequeña en la rata está en relación con la excreción hepática del medicamento a intestino, según pudimos apreciar por autorra-

TABLA LXVI

PARAMETROS CINETICOS DE LOS FARMACOS ANTIARRITMICOS ESTUDIADOS QUE SE AJUSTAN A UN  
 MODELO BICOMPARTIMENTAL

	$\alpha$ (h <sup>-1</sup> )	$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	$K_{12}/K_{21}$	$K_e/K_{21}$	$K_a$ (h <sup>-1</sup> )	Biodisponibilidad
l-propranolol	2.33	0.174	< 1	> 1	> 15	91.22%
visken	0.865	0.107	> 1	< 1	3.051	35.62%
difenilhidan- toína	1.211	0.120	> 1	=	0.646	100%

361 / 45

diografía (figura II), y la existencia de recirculación entero-hepática del mismo, puesto que la vida media en hígado es sensiblemente mayor que la del plasma. Como norma general, cuando existe recirculación entero-hepática aumenta la vida media plasmática. Pero en otros casos en que la afinidad del medicamento por el hígado es muy grande, pasan cantidades despreciables de fármaco a venas suprahepáticas, como es el caso del verapamil.

La absorción oral de los medicamentos antiarrítmicos, estudiada a partir de las concentraciones plasmáticas, mostró ser muy rápida para propranolol y mexiletina (tabla LXVI). La incorporación a plasma de visken fue menor que la de las anteriores, posiblemente debido a gran captación hepática. El fármaco que tuvo menor velocidad de incorporación a plasma desde el tracto gastrointestinal fue difenilhidantoína. Esta lentitud en los procesos absorptivos, que no siguieron una cinética de primer orden, está en relación con la precipitación de la misma en estómago y posterior redisolución (189).

Entre los medicamentos de éste estudio que muestran una distribución bicompartimental (tabla LXVII) visken y difenilhidantoína tienen tendencia a permanecer en compartimiento periférico; por el contrario, l-propranolol en el central.

La farmacodisponibilidad de los medicamentos estudiados (tabla LXVII) fue buena, salvo en el caso de visken.

#### IV.2.3.- Distribución en hipófisis.

La hipófisis muestra unas concentraciones en el tiempo para los diferentes fármacos estudiados distinta que las correspondientes al resto del sistema nervioso central debido a que no presenta homogeneidad en la barrera hematoencefálica (276), por lo que, desde un punto de vista cinético, ésta no debe ser incluida dentro de este sistema.

Esta glándula presenta una mayor captación a los treinta minutos después de la administración intravenosa de verapamil, mexiletina y levo propranolol, por lo que la distribución está condicionada, al menos, por dos mecanismos con distinto grado de velocidad.

La afinidad de la hipófisis hacia los fármacos estudiados, expresada por el cociente entre la máxima captación en la misma y la correspondiente concentración plasmática, fue de mayor a menor hacia mexiletina (14.6), verapamil (7.75), propranolol (4.84), difenilhidantoína (1.16) y visken (1.1).

La concentración que ésta presenta tras la administración de levo propranolol intravenoso es mayor que la del sistema nervioso central considerado en su conjunto; por el contrario, cuando se administra l-propranolol y dextro propranolol, la concentración que adquiere de l-propranolol es menor que la del sistema nervioso central, porque éste capta selectivamente l-propranolol y no existen diferencias selectivas de captación por parte de ésta (tablas VII y XVII).

Tras la administración de mexilefina, la hipófisis presenta unos valores de concentración en los primeros tiempos (5 y 15 minutos), menores que los del cortex cerebral y mayores que el resto de estructuras cerebrales, siendo mayor que la del cortex a partir de los 30 minutos, debido a que existe un mecanismo distinto al de simple difusión que, incluso, origina que la concentración máxima se produzca a éste tiempo (tabla XXXIV). Este proceso tendría una velocidad menor que la de simple difusión que es la que determina las concentraciones en tiempos iniciales y, por lo tanto, su efecto se evidencia más tardíamente.

Tras la administración oral de mexiletina, la hipófisis sigue captando mayor cantidad que sistema nervioso central, pero, al contrario de lo que ocurre tras la administración de ésta

por vía intravenosa, los niveles en glándula suprarrenal son mayores que los de ésta (tabla XL y XLI).

La administración de difenilhidantoína intravenosamente hace que la hipófisis tenga unos niveles de concentración dobles que el S.N.C. pero el mecanismo que rige la distribución para este fármaco es el de difusión, ya que la máxima concentración obtenida ocurre en tiempos iniciales. Los niveles en suprarrenal son un 50% más elevados que en hipófisis, siendo similar la velocidad de eliminación para ambas (tablas XLVI y XLVII).

Tras la administración intravenosa de verapamil, la hipófisis presentó unos valores de concentración 10 veces mayores que los de S.N.C., teniendo un mecanismo de captación complejo y tendencia a permanecer en la misma (tabla LVI).

Pindolol, que apenas atraviesa la barrera hematoencefálica adquiere en hipófisis unos valores similares a los obtenidos en suprarrenal (tabla XXIX).

#### IV.2.4.- Distribución en sistema nervioso central.

La concentración de fármaco en sistema nervioso central en relación con la de plasma (tabla LXV) muestra que la afinidad mayor hacia éste tejido es la mexiletina, (23.8 a 11.7),

seguida por l-propranolol (4.2 a 2.4) y verapamil (1), siendo menores las de difenilhidantoína y visken.

La concentración en S.N.C. es menor que la encontrada en miocardio, salvo para levo propranolol y mexiletina. Las concentraciones mayores de l-propranolol en S.N.C. explican sus efectos neurolepticos y antihipertensores que son de un comportamiento central manifiesto.

La parte del S.N.C. que mayor concentración tuvo fue el cortex cerebral, salvo en el caso de difenilhidantoína en el que existe una mayor afinidad hacia corteza cerebelosa, lo que puede explicar las alteraciones cerebelosas y encefalopatía hidantofínica que puede aparecer por sobre dosificación y aún con dosificación normal, que cursa con disfunción cerebello-vestibular objetivables por lesiones anatomopatológicas de la células de Purkinje cerebelosas (277). Las estructuras cerebrales que mostraron mayor captación, después de la corteza, fueron hipotálamo, amígdala e hipocampo y, después de estas, bulbo y médula espinal.

#### IV.2.5.- Distribución en glándula suprarrenal.

La glándula suprarrenal captó doble concentración de

l-propranolol que S.N.C., con valores comparables a los de la hipófisis, a partir del máximo de concentración para éste; cuando se administró el l-propranolol junto con d-propranolol ésta se comportó como el S.N.C., mostrando valores dobles que cuando se hizo sin d-propranolol, por lo que, parece existir una selectividad de uptake de ésta glándula sobre l-propranolol, y mantuvo, además la relación de concentración respecto al S.N.C. (tabla VIII y XVIII).

Tras la administración de mexiletina presentó un comportamiento idéntico al S.N.C. (tabla XXXV).

Tras administración de difenilhidantoína los valores de concentración en ésta fueron mucho mayores que incluso la de la hipófisis, mostrando una afinidad hacia los componentes histicos muy grande (tabla XLVII).

En el caso del verapamil, las concentraciones existentes en ésta glándula son mucho mayores que las correspondientes al sistema nervioso central y similares a las obtenidas en plasma, por lo que éste fármaco atraviesa con dificultad la barrera hématoencefálica, al igual que el pindolol, en el que hipófisis y suprarrenal muestran un comportamiento similar con concentraciones muy pequeñas de éste en sistema nervioso central (tablas

LVII y XXX).

El hecho de que la velocidad de eliminación de los medicamentos desde sistema nervioso central y suprarrenal sea similar en los fármacos estudiados, sugiere que la glándula suprarrenal tenga un flujo hemático similar al del S.N.C..

#### IV.2.6.- Distribución en miocardio.

La afinidad de los distintos fármacos hacia el miocardio varió entre 6 veces para mexiletina, 3,5 para verapamil, 2,8 para l-propranolol y alrededor de una vez en pindolol y difenilhidantoína (tabla LXV).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas partes de miocardio estudiadas, salvo en el caso de pindolol, que las mostró entre aurículas y ventrículo pero no entre ambos, hecho posiblemente relacionado con la distinta población de receptores en los mismos (tabla XXX).

#### IV.2.7.- Distribución en hígado.

El hígado tras administración por vía oral de los fármacos estudiados presentó una gran afinidad hacia verapamil (40),

seguido por mexiletina y visken (35,5 y 30), 1-propranolol (8,7) y, por último difenilhidantoína (5,4) (Tabla LXV).

El cociente entre la máxima concentración del hígado obtenida tras la administración oral y la obtenida por vía venosa (tabla LXIV) mostró que los fármacos administrados por vía oral se acumulan alrededor de dos veces más que tras la administración intravenosa, salvo en el caso de mexiletina que lo hace 6 veces.

Al contrario que en humanos, la rata presenta mayor afinidad hepática por pindolol que por 1-propranolol, siendo más importante el efecto del first pass effect en el primero.

#### IV.2.8.- Distribución en pulmón.

El pulmón mostro ser el órgano de mayor captación a lo largo de los tiempo ensayados tras la administración intravenosa para 1-propranolol, mexiletina y verapamil, que presentan una gran afinidad por el parenquima pulmonar con unas concentraciones relativas alrededor de 40 veces la de plasma (tabla LXV).

En el caso de difenilhidantoína la velocidad de eliminación desde pulmón es más grande que la de plasma, teniendo una

afinidad hacia el parénquima pulmonar pequeña, que se manifiesta porque, tras administración oral, las concentraciones alcanzadas en el mismo son inferiores a las de plasma (tablas XLVII y LII).

Los efectos indeseables de los beta-bloqueantes a nivel pulmonar, atribuidos a la no selectividad de bloqueo beta<sub>1</sub> pudieran explicarse debido a un mecanismo distinto del bloqueo beta<sub>2</sub> de entre los múltiples mecanismos por los que éstos fármacos actúan, dada la gran concentración que adquieren en el pulmón y que en estos efectos indeseables se pueden observar con bloqueantes beta con acción simpática indirecta. (210).

La administración intravenosa de l-propranolol y de l- y d-propranolol mostró un pico de máxima captación a los 15 minutos de su administración, lo que confirma un mecanismo de captación activa propuesto por DOLLERY (278) para el pulmón (tablas VII y XI). De manera similar tras administración de mexiletina se obtiene un pico de máxima concentración a éste nivel a los 30 minutos de su administración (tablas XXXV y XXXVII).

#### IV.2.9.- Distribución en riñón.

El riñón al ser un órgano en el que simultáneamente se

dan procesos de filtración, difusión pasiva, y captación y eliminación activas resulta un órgano con un comportamiento cinético respecto a la distribución muy complejo (120) existiendo aumentos de concentración en el tiempo para l-propranolol, visken y difenilhidantoína.

Pindolol mostró una afinidad hacia el parenquima renal (3.8) mayor que hacia el resto de estructuras del organismo de la rata estudiadas (tabla XXXII).

La distribución intraparenquimatosa de verapamil no se mostró uniforme en todo el riñón ya que tuvo una mayor captación en la parte medular que en la cortical, comprobado autoradiográficamente (figura II).

La afinidad de los fármacos estudiados hacia éste fue de mayor a menor para mexiletina, propranolol, verapamil, visken y difenilhidantoína.

#### IV.2.10.- Distribución en páncreas.

El páncreas mostró unos valores superiores a los del miocardio en todos los fármacos estudiados. Tuvo mayor afinidad por éstos que el S.N.C. salvo en el caso de mexiletina, que fue

el antiarrítmico que mayor afinidad presentó por el mismo de entre los fármacos estudiados, seguido de verapamil, l-propranolol, difenilhidantoína y pindolol.

31

**V. CONCLUSIONES.**

## V. CONCLUSIONES.

### DE TIPO METODOLOGICO:

- 1ª.- Demostramos que el levo propranolol marcado isotópicamente con tritio por una reacción de intercambio catalítico de hidrogeniones, utilizado en el presente trabajo, no altera su estructura ni pierde sus características polarimétricas por las condiciones fisicoquímicas a que se ve sometido en dicho proceso.
  
- 2ª.- El líquido de centelleo utilizado en nuestros ensayos muestra todas las características de un buen líquido de centelleo, siendo especialmente útil en los trabajos con material biológico y teniendo una eficacia de conteo adecuada.
  
- 3ª.- El porcentaje de sangre remanente en los tejidos, en relación al peso, tras muerte por degüello y sangrado de la rata, calculado en nuestros ensayos, fue menor del 7.5%

para el sistema nervioso central y pancreas, entre un 13 y 17% para bazo y ventriculos y entre un 26 y 31.6% para el resto de tejidos estudiados.

4<sup>a</sup>.- La vida media de aclaramiento hemático por el hígado, calculado por técnica de captación de oro coloidal, fue de 0.9 min.

5<sup>a</sup>.- El programa de ordenador, en lenguaje LEM I, propuesto en el presente trabajo, mostró gran utilidad para el cálculo de la relación eficacia/extinción de patrones con extinción progresiva, calculo de tipificación por estandarización externa con relación de canales y del error estadístico de conteo de las muestras a ensayo.

REFERENTE A LA DISTRIBUCION DE LA MEDICACION ANTIARRITMICA EN  
LA RATA.

- 1.- La distribución general de todo fármaco en el organismo depende de la vía por la cual el medicamento es administrado, del grado de afinidad por las proteínas de cada tejido y del grado de perfusión sanguínea.
- 2.- La vía de administración hace que el fármaco se fije en la primera red capilar que encuentra a su paso, por lo que la administración intravenosa da las mayores concentraciones en pulmón en los tiempos iniciales. Cuando la vía de administración es la oral, las mayores concentraciones aparecen en hígado siendo las del pulmón netamente inferiores, e incluso menores a las concentraciones plasmáticas.
- 3.- En nuestras condiciones experimentales, las concentraciones en hígado de los fármacos administrados por vía oral son mayores que las obtenidas tras administración intravenosa, entre un 150% para el pindolol y un 584% para verapamil. La administración oral conlleva una disminución homogénea de las

concentraciones de los medicamentos en el resto de las estructuras orgánicas de la rata estudiadas.

- 4.- Las curvas frente a tiempo de los niveles plasmáticos de difenilhidantoína, pindolol y l-propranolol adoptaron una disposición de tipo bicompartimental. Mexiletina y verapamil de tipo monocompartimental.
- 5.- La hipófisis, desde un punto de vista de distribución, mostró un comportamiento diferente al del resto del sistema nervioso central, siendo el mecanismo de distribución para verapamil, mexiletina y l-propranolol distinto del de simple difusión. La afinidad de los distintos fármacos antiarrítmicos estudiados expresada por la relación entre la máxima captación en tejido y la concentración correspondiente en el suero, fue para la hipófisis de mayor a menor mexiletina, verapamil, l-propranolol, difenilhidantoína y pindolol.
- 6.- La afinidad de los fármacos antiarrítmicos hacia el sistema nervioso central excluida la hipófisis fue, de mayor a menor, mexiletina, l-propranolol, difenilhidantoína, verapamil y pin-

dolol. Dentro de las diversas partes estudiadas la que mayor captación presentó fue el cortex cerebral, salvo en el caso de difenilhidantoina, que fue el cortex cerebeloso.

7.- La glándula suprarrenal mostró ser una de las estructuras con mayor afinidad hacia el conjunto de los medicamentos estudiados, teniendo una velocidad de eliminación de los mismos similar a la que presentó el S.N.C.

8.- No existen diferencias estadísticamente significativas entre las diversas estructuras miocárdicas, excepto en el caso de visken que las presentó entre aurículas y ventrículos. La afinidad que presentan los antiarrítmicos objeto de estudio hacia miocardio fue de mayor a menor: l-d-propranolol, mexiletina, verapamil, l-propranolol, difenilhidantoina y visken.

9.- El hígado mostró ser el órgano de mayor captación tras administración intravenosa en difenilhidantoina, con una afinidad decreciente por mexiletina (13,6) verapamil (5,3), pindolol, difenilhidantoina y l-propranolol (3).

- 10.- La distribución renal es un fenómeno complejo en el caso de propranolol, pindolol y difenilhidantoina. La máxima afinidad por el parenquima renal fue para mexiletina, l-propranolol, verapamil, pindolol y difenilhidantoina en sentido decreciente.
- 11.- Confirmamos que en el pulmón existe un mecanismo de captación activo para el levo propranolol y se postula para mexiletina la existencia de un mecanismo similar.
- 12.- Levo propranolol mostró una tendencia a distribuirse en el organismo de la rata intermedia entre la mexiletina y la de pindolol, caracterizandose por ser el pulmón el órgano de mayor captación absoluta mostrando una afinidad similar por el S.N.C. y miocardio y una gran afinidad hacia glándula suprarrenal y riñón.
- 13.- La administración de la misma cantidad de levo propranolol marcado con una cantidad equimolecular de dextro propranolol frío, mostró un aumento en la eliminación de aquel, siendo similar la captación en pulmón y adquiriendo unos niveles

en S.N.C. y miocardio dobles que cuando el l-propranolol marcado fue administrado solo.

14.- La distribución del pindolol se caracterizó por no pasar en concentraciones apreciables al S.N.C. y mostrar una tendencia a permanecer en suero. La máxima afinidad la mostró el hígado seguido de riñón y pulmón.

15.- Dentro de los fármacos antiarrítmicos estudiados mexiletina presentó la mayor tendencia a distribuirse en tejidos, siendo la corteza cerebral el tejido que tuvo mayor captación dentro del S.N.C., teniendo éste una afinidad doble que la del miocardio. Los órganos de mayor captación fueron por éste orden: pulmón, hígado y riñón.

16.- La difenilhidantoina se caracterizó por una distribución un tanto homogénea en todos los tejidos, destacando la corteza cerebelosa con una concentración mayor que el resto del S.N.C. siendo los órganos de mayor afinidad la glándula suprarrenal, pulmón e hígado. La difenilhidantoina tras su administración oral mostró una incorporación a sangre muy len-

ta, debida a una velocidad de absorción pequeña.

17.- La distribución de verapamil se caracterizó por la tendencia a concentrarse en los tejidos, teniendo el pulmón una captación 40 veces mayor que la del plasma y la glándula suprarrenal 15 veces mayor, en cambio la afinidad por el sistema nervioso central fue pequeña. Mostró una velocidad de eliminación desde plasma muy rapido, debida al paso a intestino y recirculación entero-hepática, confirmado por autorradiografía.

2<sup>o</sup> 11

VI. BIBLIOGRAFIA.

- 1) SMITH, H.: Elements de Pharmacologie. 6<sup>e</sup> Ed. Flammarion Med. Scienc. Paris, 1.976.
- 2) PLA DELFINA y col.: Un método racional de análisis en la industria farmacéutica: La cromatografía en sustrato plano. Cienc.Ind.Farm. 5, 215, (1973).
- 3) BERKOWITZ y col.: Relationship of pentazocine plasma levels to pharmacological activity on man. Clin.Pharmacol.Therap 10, 320 (1969).
- 4) CHEYMOL, G. et al.: Pharmacocinétique des principaux médicaments anti-arythmisants. Intérêt de la mesure de leurs taux sanguins. 31, 149, Marzo-Abril, 1976. Therapie.
- 5) CAMPBELL, N.P.S. et al.: The clinical pharmacology of mexiletine. Br.J.Clin.Pharmac. 6, 103 (1978).
- 6) COUMEL, P.H. et al.: Diagnostico y Tratamiento de las arritmias cardiacas". p. 678 Ed. Bayes y Cosin. Edit. Dayma . Barcelona 1.978.
- 7) SCHELEPPER, M.: Verapamil. Diagnostico y Tratamiento de las arritmias cardiacas. Ed. Bayes y Cosin. Edit. Dayma . Barcelona 1.978.
- 8) GUIDICELLI, J.I.: Comparative beta-adrenoceptor blocking effects and pharmacokinetics of penbutolol and propranolol in man. Br.J.Clin.Pharmacol. 4, 135-140, 1977.
- 9) JOHNSON, G. y REGORDH, C.G.: Clinical pharmacokinetics of beta-adrenoreceptor blocking drugs. Clin.Pharmacokinetics 1, 233 (1976).
- 10) JEFFERS, T.A. et al.: Atenolol once-daily in hypertension. Brit.J.Clin.Pharmacol. 4: 537 (1.977).
- 11) GARRET, E.R. et al.: Clasical pharmacokinetics to the frontier. J.Pharmacok.Biopharmaceutics, 1, 341-361, 1.973.
- 12) LANGER, S.Z.: Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. Brit.J.Pharmac. 60, 481 (1977).
- 13) DOST, F.H.: Der Blutspegel-Kinetic der Konzentrations abläufe

in der KrieslaufflUssigkeit. p. 244 Berlin 1953

- 14) WAGNER, J.G.: Farmacokinetics. Annual Rev. Pharmacol. 8, 67-94 (1968).
- 15) JACQUEZ, S.A.: Compartmental analisis in biology and Medicine. Elsevier. Amsterdam (1.972).
- 16) HIRTZ, J.: La disponibilit  biologique des medicaments. Actualites Pharmacologiques. 28<sup>e</sup> Serie pg. 77-106 (1976).
- 17) GIBALDI, M. and PERRIER, D.: Pharmacokinetics. Vol. I Dekker New York (1975).
- 18) GARCIA DE JALON, P.D.: Pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. Conferencia en Burdeos. Abril (1978).
- 19) IDOPE TOMAS, A.: Parametros farmacocinéticos en relación con la estructura de las N-picolil-3,5-dimetilbenzamidias. Tesis Doctoral. Madrid, 1976.
- 20) TEOREL, T.: Cinetica de la distribución de sustancias administradas al organismo. Arch.Int.Pharmacodyn.The- rap. 57, 205-40 (1937).
- 21) NELSON, E.: Kinetics of drug absorption distribution, meta- bolism and excretion. J.Pharm.Sci. 50, 181 (1961)
- 22) SWINTOSKY, J.V.: J. Amer.Pharm.Ass. 45, 395-401 (1956). Cit. en (19).
- 23) SUZUKI, A.; HIGUCHI, W.I., HO, N.F.H.: Theoretical model stu- dies of drug absorption and transport in the gas- trointestinal tract II. J.Pharm.Sci. 59, 651 (1970).
- 24) BATEMAN, H.: Tables of integral transforms. Vol. I. McGraw Hill, New York (1954).
- 25) LOO y RIEGELMAN: Nuevo metodo para calcular el grado de ab- sorci n intr neco de los medicamentos. J.Pharm. Sci. 57, 925 (1968).
- 26) PLA DELFINA, J.M. y DEL POZO, A.: Manual de iniciaci n a la

biofarmacia. Ed. Romargrof. Barcelona (1974).

- 27) FUREZ, S.: Blood levels following oral administration of different preparations of novobiocin. *Antibiot.Chemother.* 8: 448 (1958).
- 28) EDITORIAL: *Clin. Alert.* nº 287, 31, 12, 1968.
- 29) NOYES, A.A. y WHITNEY, W.R.: The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J.Am.Chem.Soc.* 19, 930 (1897).
- 30) ATKINSON, R.M. y cols.: Effect of particle size on blood griseofulvin levels in man. *Nature*, 193: 588 (1962).
- 31) GIBALDI, M.: *Introduction to biopharmaceutics.* Lea and Febiger. Pennsylvania, 1971.
- 32) LEVY, G.: Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. *Am.J.Pharm.* 135, 78, 1963.
- 33) NELSON, E.: Comparative dissolution rates of weak acids and their sodium salts. Dissolution rate of mixtures of weak acids and tribasic sodium phosphate. *J. Pharm.Sci.* 47: 297, 300 (1958).
- 34) HIGUCHI, W.I. and HAMLIN, W.E.: Release of drug from a self-coating surface-Benzphetamine pamoate pellet. *J. Pharm.Sci.* 52, 575, 1.963.
- 35) LEVY, G. and HAYES, B.A.: Comparison of the gastrointestinal final absorption of aluminum acetylsalicylate and acetylsalicylic acid in man. *J.Pharm.Sci.* 51-58, 1962.
- 36) BRANDSTATTER-KUHNERT, M.: Polymorphism in drugs. *Oester.Apoth. Ztg.* 13: 297, 1959.
- 37) CALLOW, R.K. and KENNARD, O.: Polymorphism of cortisone acetate. *J.Pharm.Pharmacol.* 13: 723 (1961).

- 38) BALLARD, B.E. y NELSON, E.: Physicochemical properties of drugs that control absorption rate after subcutaneous implantation. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 135, 120, 1962.
- 39) ALIMIRANTE, L., DE CARNERI, I. and COPPI, G.: Therapeutic activity of crystalline and amorphous chloranphenicol stearate. *Il Farmaco* 15: 471 (1960).
- 40) GOLDBERG, A.H., GIBALDI, M., KANG, J.L. and MAYERSOHN, M.: Increasing dissolution rates via solid solutions and eutectic mixtures. *J.Pharm.Sci.* 55: 581 (1966)
- 41) MAYERSOHN, M. and GIBALDI, M.: Method of solid state dispersion for increasing dissolution rates. *J.Pharm.Sci.* 55: 1324 (1966).
- 42) SHEFTER, E. and HIGUCHI, T.: The influence of hydrate and solvate formation on rates of solution and solubility of drugs. *J.Pharm.Sci.* 52, 781 (1963).
- 43) CADORNIGA, R.: Control de calidad y normas de buena manufactura. *Jornadas Farmaceuticas de ADIFE.* Madrid, 17 Nov. 1978.
- 44) SOLS, A. y PONZ, F.: A new method for the study of intestinal absorption. *Rev.Esp.Fisiol.* 3, 207 (1947).
- 45) SANZ SANCHEZ, F.: Factores cinéticos determinantes de la absorción digestiva de fármacos. *Arch.Ins.Farm.Exp.* 16, 149 (1969).
- 46) DOLUISIO, J.T. y SWINTOSKY, J.V.: Cinética de la cesión de medicamentos en un modelo in vitro. *J.Pharm.Sci.* 54, 1594 (1965).
- 47) WAGNER, S.G.: Biopharmaceutics: absorption aspects. *J.Pharm.Sci.* 50: 359 (1961).
- 48) SCHANKER, L.S.: Mechanisms of drug absorption and distribution. *Ann.Rev.Pharmacol.* 1, 29 (1961).
- 49) GIBALDI, M.: Introducción a la biofarmacia. p. 12. Ed. Acribia Zaragoza, 1974.

- 50) LEVINE, R.R. and PELIKAN, E.W.: Passage of drugs out of and into the gastrointestinal tract. *Ann.Rev.Pharmacol* 4, 69, 1964.
- 51) SCHANKER, L.S. y TOCCO, D.S.: Some characteristics of the pyrimidine transport process of the small intestine. *Biochem.Biophys. Acta* 56, 469 (1962).
- 52) LACK, L. and WEINER, J.M.: In vitro absorption of bile salts by small intestine of rats and guinea pigs. *Am.J. Physiol.* 200, 313 (1961).
- 53) JAMES, A.H. and PICKERING, G.W.: Role of gastric acidity in pathogenesis of peptic ulcer. *Clin. Sci.* 8, 181 1.949.
- 54) SCHNEIDER, R.: Effect of olive oil and oleic acid on gastric secretion in the rat. *Quart.J.Exp.Physiol.* 43: 418 (1958).
- 55) WEIKEL, J.H. and LISH, P.M.: Gastrointestinal pharmacology of antipyretic-analgetic agents. *Arch.Int.Pharmacodyn.* 119, 398 (1959).
- 56) HUNT, J.N.: Gastric emptying and secretion in man. *Physiol. Rev.* 39, 491 (1959).
- 57) AGERSBURG, H.P.K., BATCHELOR, A., CAMBRIDGE, G.W. and ROLE, A.W.: Pharmacology of penamcillin. *Brit.J.Pharmacol.Chemother.* 26, 649 (1966).
- 58) HUNT, J.N. and SPURRELL, W.P.: Pattern of emptying of the human stomach. *J.Physiol.* 113, 157 (1951).
- 59) CARD, W.I.: A comparison of inhibitory action of different fats and fatty acids introduced into the duodenum on gastric contractions. *Am.J.Digest.Dis.* 8, 47 (1941).
- 60) BLYTHE, R.H., GRASS, G.M. and McDONNELL, D.R.: Formulation

and evaluation of enteric coated aspirin tablets.  
Am.J.Pharm. 131, 206 (1959)

- 61) BURGSTRO, B., DAHLQUIST, A., LUND, G. and SJOVALL, J.: Studies of intestinal digestion and absorption in the human. J.Clin.Invest. 36, 1521 (1957).
- 62) WAGNER, J.G., VELDKAMP, W. and LONG, S.: Enteric coatings. In vivo testing of granules and tablets coated with styrenemaleic acid copolymer. J.Pharm.Sci, 49, 128 (1960).
- 63) HIRSCH, J., AHRENS, E.H. y BLAKENHORN, D.H.: Measurement of human intestinal length in vivo and some causes of variation. Gastroenterology 31, 274 (1956).
- 64) GLAZKO, A.S. DILL, W.A. y WOLF, L.H.: Further observations on metabolic fate of chloranphenicol. Fed.Proc. 9, 48, 1950.
- 65) CAVALLITO, C.J. y O'DELL, T.B.: Modification of rates of gastrointestinal absorption of drugs. II. Quaternary ammonium compounds. J.Am.Pharmac.Assoc. 47, 169 (1958).
- 66) BATES, T. et al.: Rate of dissolution of griseofulvin and hexestrol in bile salt solutions. Nature 210; 1331 (1966).
- 67) KLEIN, J.O. and FINLAND, M.: The new penicillins. New England J.Med. 269, 1019 (1963).
- 68) PRICE, K.E., ZOLLI, Z., ATKINSON, S.C. and LUTHER, H.G.: Antibiotic inhibitors. Antibiot. and Chemother. 7; 672, 689 (1957).
- 69) GIANNINA, T., STEINETZ, B.G. and MELI, A.: Pathway of absorption of orally administered ethynyl estradiol-3-cyclopentyl ether in the rat as influenced by vehicle of administration. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 121: 1175 (1966).

- 70) KETY, S.S.: Theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol.Rev.* 3:1 (1951)
- 71) PRINCE, H.L. et al.: Citado en Swintosky (76). *Clin Pharmacol. Ther.* 1:16 (1960).
- 72) DEDRICK, R.L. et al.: Citado en Gibaldi (134). *Cancer Chemother. Rep.* 54: 95 (1970).
- 73) STENSON, R.E. et al.: Interaction ships of hepatic blood flow cardiac output and blood levels of lidocaine in man. *Circulation* 43, 205 (1971).
- 74) BUTLER, T.C.: Conference on non human primates toxicology, cit. por Wilkinson en "Pharmacokinetics of drug disposition"
- 75) KATZ, J.: The distribution of  $^{14}\text{C}$ -labelled lidocaine injected intravenously in the rat. *Anesthesiology* 29,249(1968).
- 76) WILKINSON, G.R.: Pharmacokinetics of drug disposition: hemodynamic considerations. *Am.Res.Pharmacol.* 15,11 (1975).
- 77) ROWLAND, M.: Influence of route of administration on drug availability. *J.Pharm.Sci.* 61, 70 (1972).
- 78) LACASSAGNE, A. y LATTES, J.: Citado por Hülser y Rajewiky "Methods in cell physiology" (Prescott, D.M. ed), vol. e, pp. 293-306, 1968 Academic Press. London.
- 79) ULBERG, S.: Autoradiographic studies on the distribution of labelled drugs in the body. *Proc. 2nd U.N. Intern.Conf. Peaceful uses At. Energy Ginebra* 24, 248-254 (1958).
- 80) ULLBERG, S.: Studies on the distribution and fate of  $^{35}\text{S}$ -labelled benzylpenicillin in the body. *Act.Radiol.Suppl.* 118 (1-110), 1954.
- 81) ANDRE, T.: Autoradiographic studies on the distribution of labelled drugs. *Act.Radiol.Suppl.* 142 (1956).
- 82) STUMPF : Subcellular distribution of  $^3\text{H}$  stradiol in rat uterus by quantitative autoradiography. *Endocrinology.* 83 4, 777-782 (1968a).

- 83) BUDD, G.C., SALPETER, M.M.: The distribution of labelled norepinephrine within sympathetic nerve terminals studied with electronic microscope radioautography. *J.Cell. Biol.* 41, 21-32 (1969).
- 84) WASER, P.G.: Autoradiographische Lokalisation von <sup>14</sup>C-Catecholamin Curarin and <sup>14</sup>C-Decamethonium in der motorischen Endplatte. *Arch.int.Pharmacodyn.* 112, 272-96 (1957).
- 85) PELLERIN, P.: Technique d'autoradiographie a très basse température in radioisotopes. vol. 3. p. 687 Pergamon Press Inc. Londres 1957.
- 86) THOMSON, P.D.: The influence of heart failure, liver disease, and renal failure on the disposition of lidocaine in man. *Am.Heart. J.* 82, 417 (1971).
- 87) THOMSON, P.D. et al.: Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Am.Int.Med.* 78, 499 (1973).
- 88) KOCH-WESER, J. and KLEIN, S.W.: Procainamide dosage schedules plasma concentrations and clinical effects. *J.Am. Med.Ass.* 215, 1454 (1971).
- 89) BRODIE, B.B. and HOGBEN, C.A.: Some physicochemical factors in drug action. *J.Pharm.Pharmacol.* 9, 345 (1957).
- 90) OATES, J.A. et al.: Distribution of guanidinium antihypertensives mechanism of their selective action. *Ann.N.Y. Acad.Sci.* 179: 303 (1971).
- 91) BRODIE, B.B.: Physiologic disposition and chemical fate of thiobarbiturates in the body. *Fed.Proc.* 11: 632 (1952).
- 92) EVANS, G.H. et al.: The disposition of propranolol IV. A dominant role for tissue uptake in the dose-dependent extraction of propranolol by the perfused rat liver. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 186: 447 (1973).

- 93) BECKETT, A.H. et al.: The biotransformation of methadone in man synthesis and identification of a major metabolite. *J.Pharmac.Pharmacol.* 18: 76 (1966).
- 94) PRESCOTT, L.F. et al.: Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations. MacMillan Londres (1973).
- 95) KEENAGHAN, J.B. y BOYES, R.N.: The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs; dogs and man. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 180: 454 (1972).
- 96) WAAL-MANNING, H.J.: Metabolic effects of beta adreno-receptor blockers. *Drugs (Suppl. 1)* 121: 1976.
- 97) STRONG, J.M., PARKER, M., ATKINSON, A.J.: Identification of glycinoylida in patients treated with intravenous lidocaine. *Clin.Pharmacol.Ther.* 14, 67 (1973).
- 98) ABLAD, B. et al.: Comined pharmacokinetics and pharmacodynamic studies on alprenolol and 4-hydroxypropranolol in man *Life Scien.* 14: 693 (1974).
- 99) ADJEPON-YAMOAH, K.K. y PRESCOTT, L.F.: Lignocaine metabolism in man. *Proc.Brit.Pharmacol.Soc. Brit.J.Pharmacol.* 43, 3 (1973).
- 100) WILLIAMS, R.T.: *Detoxicacion Mecanismos.* 2nd Edition. Chapman and Hall. London 1959.
- 101) LEVY, G.: Pharmacokinetics of salicylate elimination in man. *J.Pharm.Sci.* 54, 959 (1965).
- 102) BRODIE, B.B.: *Absorption and distribution of drugs.* Edited by T.B. Binns. Williams and Wikins. Baltimore 1964.
- 103) QUINN, G.P. et al.: Species strain and sex differences in metabolism of hexobarbitone, amidopyrine and aniline. *Biochem. Pharmacol.* 1, 152 (1958).
- 104) FOUTS, J.R. and HART, L.G.: Hepatic drug metabolism during

the perinatal period. Ann.N.Y.Acad.Sci. 123, 245, 1965.

- 105) KATO, R. et al.: Variation in activity of liver microsomal drug metabolizing enzymes in rats in relation to age. Biochem.Pharmacol. 13, 1037 (1964).
- 106) CAREDDU, P. et al.: Glucuronic acid conjugation in infection hepatics. Minerva Pediat. 13, 1614 (1961).
- 107) JUCHAU, M.R. y FOUTS, J.R.: Effects of norethinodrel and progesterone on hepatic microsomal drugs metabolizing enzyme systems. Biochem.Pharmacol. 15, 891 (1966).
- 108) KOCH-WESER, J.: Pharmacokinetics of procainamide in man. Ann. N.Y.Acad.Sci. 179, 370 (1971).
- 109) CONNEY, A.H. et al.: Adaptive increases in drug metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. J.Pharmacol.Exp.Ther. 130, 1 (1960).
- 110) AXELROD, J. et al.: Mechanism of potentiating action of beta-diethylamino-ethyl-diphenylpropylacetate. J.Pharmacol.Exp.Ther. 112: 49 (1964).
- 111) YAFFE, S.J. et al.: Enhancement of glucuronide conjugation capacity in a hyperbilirubinemic infant due to apparent enzyme induction by phenobarbital. New England J.Med. 275, 1461 (1966).
- 112) ARIENS, E.J. y SIMONIS, A.M.: Molecular pharmacology. Edited by E.J. Ariens. Academic Press. London 1964.
- 113) LOESSER, E.W.: Studies on the metabolism of diphenylhydantoin. Neurology 11, 424 (1961).
- 114) PETERS, J.H.: Studies on metabolism of isoniazid. Influence of PAS on metabolism in man. Am.Rev.Resp.Dis. 82, 153 (1960).
- 115) KALOW, W. y GENEST, K.: On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase as in-

dictated by dibucaine numbers. *Cand.J.Biochem.* 35, 399, 1957.

- 116) BENOWITZ, N.L.: Clinical applications of the pharmacokinetics of lidocaine. *Cardiovascular Drug Therapy*. Ed. K.L. Melmon. Davies Cop. Philadelphia (1974).
- 117) ELSON, J., STRONG, J.M., LEE, W.K. y ATKINSON, A.J.: Antiarrhythmic potency of N-acetylprocainamide. *Clin. Pharmacol.Ther.* 17: 134 (1975).
- 118) BANCH, R.A., SHAND, D.G. and NIES, A.S.: Hemodynamic drug interactions: The reduction of oxyphenbutazone clearance by d-1 propranolol in the dog. *J.Pharmacol.Exp. Ther.* 187, 133 (1973).
- 119) DOST, H.: El aclaramiento renal. *Klin.Wochenschr.* 27, 257-264 (1949).
- 120) GANONG, W.F.: Review of medical physiology. Lange Medical Publications (1973).
- 121) BECKETT, A.H., ROWLAND, M. and TURNER, P.: Influence of urinary pH on excretion of amphetamine. *Lancet* 1: 303 (1965).
- 122) MUDGE, G.H. y WEINER, I.M.: Renal excretion of weak organic acids and bases. *Ist Int.Pharmacol.Meeting* Edited by C.A.M. Hogben Ed. MacMillan, New York 1963.
- 123) BEYER, K.H.: Functional characteristics of renal transport mechanisms. *Pharmacol.Rev.* 2: 227 (1950).
- 124) McCANCE, R.A.: Renal function in early life. *Physiol. Rev.* 28: 331 (1948).
- 125) DAVIES, D.F. and SHOCK, N.W.: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J.Clin.Invest.* 29: 496 (1950).

- 126) REINARZ, J.A. and MELNTOSE, D.A.: Lincomycin excretion in patients with normal renal function, severe azotemia and with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* p. 232 (1965).
- 127) GARCIA DE JALON, P.D.: Diagnostico y tratamiento de las arritmias cardiacas. Edit. Bayes y Cosin. pg. 138, Edit. Doyma. Barcelona. 1978.
- 128) WEINER, M., SHAPIRO, S., AXELROD, J., COOPER, J.R. y BRODIE, B.B.: The physiologic disposition of dicumarol in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 99: 409 (1950).
- 129) Proposed bioavailability requirements. *Federal Register U.S.A.* 38, 885-887 (1973).
- 130) WAGNER, J.G.: *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics* Drug Intelligence Publications. Hamilton Illinois U.S.A. 1971.
- 131) DOST, F.H.: Un nuevo procedimiento para determinar la velocidad de acceso de las sustancias exógenas y endógenas a la sangre sin poseer datos a cerca de su distribución. *Antibiot. Chemother.* 12, 149-158 Basel (1964).
- 132) PERRIER, D. and GIBALDI, M.: Influence of first-pass effect on the systemic availability of propoxyphene. *J. Clin. Pharmacol.* 12-449 (1972).
- 133) McMAHON, R.E. et al.: Citado por (135) Gibaldi. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19, 480 (1971).
- 134) GIBALDI, M. y PERRIER, D.: Route of administration and drug disposition. *Drug. Metabolism Rev.* vol. 3, 185-199 1975.
- 135) GIBALDI, M. and PERRIER, D.: en *Drugs Metabolism Reviews*. Ed. Di Carlo, F. Marcel Dekker Inc. New York (1975).
- 136) GIBALDI, M. and FELDMAN, S.: Pharmacokinetic basis for the influence of route of administration on the area

under the plasma concentration time curve. J. Pharm. Sci. 58, 1477 (1969).

- 137) PERRIER, D.: Prediction of systemic availability from plasma level data after oral drug administration. J. Pharm. Pharmacol. 25, 256 (1973).
- 138) SHAND, D.G. et al.: The almost complete hepatic extraction of propranolol during intravenous administration in the dog. Life Sci. Pt. 10, 1417 (1971).
- 139) EVANS, et al.: The disposition of propranolol III. J. Pharmacol. Exp. Ther. 186, 114 (1973).
- 140) EVANS, G.H. et al.: Disposition of propranolol VI. Clin. Pharmacol. Ther. 14, 494 (1973).
- 141) LEVY, G.: Citado por Wilkinson (76) J. Pharm. Sci. 56, 928 (1967).
- 142) LEVY, C.M. et al.: The liver: Quantitative aspects of structure and function. Paumgartner New York 1973.
- 143) RITZ, R. et al.: Disappearance of indocyanine green during circulatory shock. Surg. Gynecol. Obstet. 136, 57 (1973).
- 144) BENOWITZ, N. et al.: Lidocaine disposition. Clin. Pharmacol. Ther. 16: 87 (1974).
- 145) NIES, A.S. et al.: The hemodynamic effects of beta adrenergic blockade of the flow-dependent hepatic clearance of propranolol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 184, 716 (1973).
- 146) BRANCH, R.A. et al.: Increased clearance of antipyrine and d-propranolol after phenobarbital treatment in the monkey. J. Clin. Invest. 53, 1101 (1974).
- 147) MENDEZ, C.: Mecanismos de las arritmias cardíacas. Diagnóstico y tratamiento de las arritmias cardíacas. Edt. Bayés y Cosin. Ediciones Doyma. Barcelona 1978.

co y tratamiento de las arritmias cardiacas. Edt.  
Bayes y Cosin. Ediciones Doyma. Barcelona 1973

- 148) CLARKE, J.M. et al.: The rhythm of the normal human heart. Br. Heart J. 38: 882, 1976.
- 149) HOFFMAN, B.F. y CRANEFIELD, P.F.: Physiological basis of cardiac arrhythmias. Am.J.Med. 37, 670, 1964.
- 150) BROWN, H.F. y NOBLE, S.J.: Membrane currents underlying rectification and pace-marker activity in frog atrial muscle. J.Physiol. 204: 717 (1969).
- 151) LLAUSWIRTH, O. et al.: The mechanism of oscillatory activity at low membrane potentials in cardiac Purkinje fibres. J.Physiol. 200: 255 (1969).
- 152) MENDEZ, C.: Electrotonic interactions and action potential configuration in ventricular tissues. Proc.Inter. U.Physiol.Sci. 12: 321 (1977).
- 153) WHITE, P.D.: A study of atrioventricular rhythm following auricular flutter. Arch.Int.Med. 16: 517 (1915).
- 154) SCHERF, D.: An experimental study of reciprocating rhythm. Arch.Intern.Med. 67: 372 (1941).
- 155) SASYNIUK, B. y MENDEZ, C.: A mechanism for re-entry in canine ventricular tissue. Circ.Res. 29:3 (1971).
- 156) SCHAMROTH, L.: The disorders of cardiac rhythm. Ed. Blackwell Scientific Pub. (1971).
- 157) ROSENBLUTH, A. y GARCIA RAMOS, J.: Arch.Inst.Cardiol. 17, 384 (1947). Citado por Lastra (159).
- 158) HAN, J. y MOE, G.K.: Non uniform recovery of excitability in ventricular muscle. Circulation Res. 14: 44 (1964).
- 159) LASTRA, L. y GARCIA DE JALON, P.D.: Medicación antiarrítmica.

Farmacología y su Proyección a la Clínica. Lorenzo Velazquez, Ed. Oteo 12ª Ed. (1975).

- 160) VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: The classification of antiarrhythmic drugs. Symposium on cardiac arrhythmias. Södertälje Sweden (1970).
- 161) VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: The mode of action of quinidine on isolated rabbit atria interpreted from intracellular potential records. Br.J.Pharmacol. 13: 276 (1958)
- 162) ROSEN, M.R.: Effects of clinically relevant plasma lidocaine concentrations on electrophysiological properties of canine Purkinje fibers. Circulation 48, supl. IV 209 (1973).
- 163) VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: Revision de la clasificación de los agentes antiarrítmicos. Diagnostico y tratamiento de las arritmias cardiacas. Ed. Bayes y Cosin. pag. 131 Editorial Doyma. Barcelona 1978.
- 164) ALLEN, J.D. et al.: The effect of K8 1173, a new anticonvulsant agent on experimental cardiac arrhythmias. Br.Pharmacol. 45: 561 (1972).
- 165) WITTING, J.H. y VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: Mexiletine in isolated tissue models. Postg.Med.J. 53 (supl. 1) 30 (1977)
- 166) ALLEN, J.D. et al.: Effects on experimental cardiac arrhythmias of a new anticonvulsant drug, K8 1173 and its comparison with phenytoin and procainamide. Br.J. Pharmacol. 39, 183 (1970).
- 167) VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: Mexiletine in isolated tissue models. Postg. Med. J. 53 (Supl. 1) 30 (1977).
- 168) ROOS, J. et al.: Electrophysiological effects of mexiletine in man. Br. Heart J. 38: 1262 (1976).
- 169) BANIM, et al. : Observations of the haemodynamics of mexiletine. Postgrad.Med.J. 53 (Supl. 1) 74 (1977).

- 170) HARRIS, A.S. y KOKERNOT, R.H.: Effects of diphenylhydantoin sodium and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Am.J.Physiol.* 163: 505 (1950).
- 171) LUCCHESI, B.R.: Antiarrhythmic drugs. Diphenylhydantoin cardiovascular pharmacology. Ed. Antonaccio. Raven Press New York, 1977.
- 172) DAMATO, A.N.: Diphenylhydantoin: pharmacological and clinical use. *Progr. Cardiovasc.Dis.* 12: 1 (1969).
- 173) CONN, R.D. et al.: The hemodynamic effects of diphenylhydantoin. *Am.Heart J.* 73: 500 (1967).
- 174) LASTRA, L. et al.: Lidocaina y difenilhidantoína frente a las hipertensiones por eserina. XIV Reunión Nac. Soc. Esp. Cienc. Fisiol. Sevilla, 1973.
- 175) WINCKLE, R.A. et al.: Pharmacologic therapy of ventricular arrhythmias. *Amer.J.Cardiol.* 36: 629 (1975).
- 176) CONN, H.L. y LUCHI, R.S.: Some quantitative aspects of the binding of quinidine and related quinine compounds by human serum albumin. *J.Clin.Invest.* 40: 509 (1961).
- 177) KOCH-WESER, J.: Correlation of serum concentrations and pharmacologic effect of antiarrhythmic drugs. In Proc. 5th Int.Cong.Pharmacology. San Francisco vol. 3 p.69 1972.
- 178) REINDENBERG, M.H. y AFFRINE, M.: Influence of disease on binding of drugs to plasma proteins. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 226: 115 (1973).
- 179) SOKOLOW, M. y EDGAR, A.L.: Blood quinidine concentrations as a guide in the treatment of cardiac arrhythmias. *Circulation* 1: 576 (1950).
- 180) BOYES et al.: Pharmacokinetics of lidocaine in man. *Clin. Phar-*

macol.Ther. 12: 105 (1971).

- 181) HAYES, A.H.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic measurement in cardiovascular renal drugs. Clin.Pharmacol.Ther. 16: 201 (1974).
- 182) TUCKER, et al.: Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma: 1. Relationship between binding physiochemical properties and anesthetic activity. Anesthesiology, 33: 287 (1970)
- 183) BRANCH et al.: The reduction of lidocaine clearance by d-1 propranolol: a example of hemodynamic drug interaction. J.Pharmacol.Exp.Ther. 184: 515 (1973).
- 184) POTTAGE, A.: Oral dosage schedules for mexiletine. Postgrad. Med.J. 53 (Supl. 1) 155 (1977).
- 185) KIDDIE, M.A. et al.: The influence of urinary ph on the elimination of mexiletine. Br.J.Clin.Pharmac. 1: 229 (1974).
- 186) PRESCOTT, L.F. et al.: Absorption, distribution and elimination of mexiletine. Postgrad. Med. J. 53 (Supl. 1) 50 (1977).
- 187) BECKETT, A.H. y CHIDOMERE, E.C.: The distribution, metabolism and excretion of mexilentine in man. Postg. Med.J. 53 (Supl. 1) 60 (1977).
- 188) WILENSKY, A.S. y LOWDEN, J.A.: Inadequate serum levels after intramuscular administration of diphenylhydantoin. Neurology 23: 318 (1973).
- 189) WOODBURY, D.W. y SWINYARD, E.A.: Diphenylhydantoin: absorption distribution and excretion. Antiepilecti Drugs. Raven Press. New York (1972).
- 190) BIGGER, J.T. et al.: Relationship between the plasma level of dyphenylhydantoin sodium and its cardiac antiarrhythmic effects. Circulation 38: 363 (1968).

- 191) HOOPER, W.D. et al.: Plasma protein binding of diphenylhydantoin. Effects of sex hormones, renal and hepatic diseases. *Clin.Pharmacol.Ther.* 15: 276 (1974).
- 192) GERBER, N. et al.: Study of dose dependent metabolism of 5,5 diphenylhydantoin in the rat using new methodology for isolation and quantitation of metabolites in vivo and in vitro. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 178: 567 (1971).
- 193) KUTT, H.: Biochemical and genetic factors regulating dilantin metabolism in man. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 179: 704 (1971)
- 194) BUTLER, T.C.: Metabolic conversion of 5,5 diphenylhydantoin to 5'-(p-hydroxyphenyl)-5 phenylhydantoin. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 119: 1 (1957).
- 195) REINDENBERG, M.M. et al.: Protein binding of diphenylhydantoin and desmethylimipramine in plasma from patients with poor renal function. *N.Engl.J.Med.* 285: 264 (1971).
- 196) YANAGIHARA, T.: Distribution of diphenylhydantoin in the neuronal and glial fractions. *Antiepileptic Drugs.* Raven Press. New York (1972).
- 197) FULLOP, M. et al.: Possible diphenylhydantoin induced arrhythmia in hypothyroidism. *JAMA* 196: 454 (1966).
- 198) HOFFMAN, B.F. y CRANFIELD, P.F.: The electrophysiology of the heart. McGraw Hill Book Co. New York (1960).
- 199) HOLTERMAN, W.: Zur Analyse der beta-receptoren des Herzens. Dosis-Wirkungs-Kurven von isoprenalin, Propranolol und KL 255. *Arzneim.Forsch.* 1: 8 (1970).
- 200) NAYLOR, W.G. y CHANG, A.: New perspectives in beta-blockade. *CIBA* pg. 41 (1972).
- 201) BARRETT, A.M. y CULLUM, V.A.: The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias. *Br.J.Pharmacol.* 34: 43 (1968).

- 202) GETTES, L.S.: The electrophysiologic effects of antiarrhythmic drugs. *Am.J.Cardiol.* 28: 526 (1971).
- 203) WAAL-MANNING, H.J.: Hipertension: which beta-blocker? *Drugs* 12: 412 (1976).
- 204) PRIOLA, D.V.: Effects of beta-receptor stimulation and blockade on A-V nodal and bundle branch conduction in the canine heart. *Am.J.Cardiol.* 31: 35 (1973).
- 205) ROSEN, K.M. et al.: Effects of lidocaine and propranolol on the normal and anomalous pathways in patients with preexcitation. *Am.J.Cardiol.* 30: 801 (1972).
- 206) VAUGHAN WILLIAMS, E.M. et al.: The effects of prolonged beta-adrenoceptor blockade on heart-weight and cardiac intracellular potentials in rabbits. *Cardiovasc.Res.* 9: 579 (1975).
- 207) KASSEBAUM, D.G. y VAN DYKE, A.R.: Electrophysiological effects of isoproterenol on Purkinje fibers of the heart. *Circulation Res.* 19: 940 (1966).
- 208) GREEN, K.G. et al.: Improvement in prognoses of myocardial infarction by long-term beta-adrenoceptor blockade using practolol. *Br.Med.J.* 3: 735 (1975).
- 209) EDITORIAL: More and More beta blockers. *Lancet* p. 961 (1975).
- 210) FITZGERALD, J.D.: The therapeutic role of propranolol. *Int Z Klin Pharmakol.Ther.Toxik* 2:289-91 (1969).
- 211) CONNOLLY, C.K. y BATTEN, J.C.: Comparison of the effect of alprenolol and propranolol on specific airway conductance in asthmatic subjects. *Brit.Med.J.* 2: 515 (1970).
- 212) JEWITT, D.E., SINGH, B.N.: Special article. The role of beta-adrenergic blockade in myocardial infarction. *Prog. Cardiovasc.Dis.* 16: 421-38 (1974).

- 213) COLTART, D.J. and SHAND, D.G.: Plasma propranolol levels in the quantitative assesment of beta-adrenergic blockade in man. *Brit.Med.J.* 3: 731 (1970).
- 14) REGARDH, C.G. et al.: Pharmacokinetic studies on the selective beta-receptor antagonist metoprolol in man. *J.Pharmacokinet.Biopharm.* 2: 347 (1974).
- 215) GUGLER, R. et al.: Pharmacokinetics of pindolol in man. *Eur.J. Pharmacol.* 7: 17 (1974).
- 216) ZACEST, R. y KOCH-WESER, J.: Relation of propranolol plasma level to beta-blockade during oral therapy. *Pharmacology* 7: 178 (1972).
- 217) SHAND, D.G. y RANGNO, R.E.: The disposition of propranolol I. Elimination during oral absorption in man. *Pharmacology* 7: 159 (1972).
- 218) BRANCH, R.A. et al.: The pharmacokinetics of propranolol in normal subjects and patients with chronic liver disease. *Brit.J.Clin.Pharmacol.* 2: 183 (1975).
- 219) EVANS, G.H. y SHAND, D.G.: Disposition of propranolol. VI. Independent variation in steady-state circulating drug binding in man. *Clin.Pharmacol.Ther.* 14: 494 (1973).
- 220) LOWENTHAL, D.T. et al.: Pharmacokinetics of oral propranolol in chronic renal diseases. *Clin.Pharmacol.Ther.* 16: 761 (1974).
- 221) PATTERSON, J.W. et al.: The pharmacodynamics and metabolism of propranolol in man. *Pharmacol.Clin.* 2: 127 (1970).
- 22) CLEAVELAND, C.R. y SHAND, D.G.: Effect of route of administration on the relationship between beta adrenergic blockade and plasma propranolol level. *Clin.Pharmacol. and Ther.* 13: 181 (1972).
- 23) OHNHAUS, E.E. et al.: Pharmacokinetics of unlabelled and C-labelled pindolol in uremia. *Europ.J.Clin.Pharmacol.* 7: 25 (1974).

- 224) FREEDBERG, A.S. et al.: The effect of altered thyroid state on atrial intracellular potentials. *J.Physiol.* 207: 357 (1970).
- 225) SINGH, B.N. y VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: The effect of amiodarone, a new anginal drug, on intracellular potentials and other properties of isolated cardiac muscle. *Br.J.Pharmacol.* 39: 657 (1970).
- 226) TOUBOUL, P. et al.: Bases electrophysiologiques de l'action antiarrhythmique de l'amiodarone chez l'homme. *Arch. Mal.Coeur* 69: 345 (1976).
- 227) COUMEZ, P.H. y BOUVRAIN, Y.: Etude clinique des effets pharmacodynamiques et antiarythmiques de l'amiodarone. *J.des Agregés.* 6: 69 (1973).
- 228) ROSENBAUM, M.B. et al.: Control of tachyarrhythmias associated with wolff-Parkinson-White Syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am.J.Cardiol.* 34: 215 (1974).
- 229) CHARLIER, R.: Cardiac actions in the dog of the new antagonist of adrenergic excitation blockade of adrenoceptors. *Br.J.Pharmacol.* 39: 668 (1970).
- 230) CHARLIER, R.: *Antianginal drugs.* Springer Verlag. Berlin (1971).
- 231) ARAZA, A. et al.: Traitement des troubles du rythme cardiaque par un antihistaminique tranquillisant. *Sem Ther.* 45: 82 (1969).
- 232) DEVS, P.B. y GRAHAM, J.D.P.: The antihistamine substance 2786 R. *Bri.J.Pharmacol.* 1: 276 (1946).
- 233) DREIFUS, L.S. et al.: Newer agents in the treatment of cardiac arrhythmias. *Med.Clin.North Am.* 48: 371 (1964)
- 234) MEIER, R. y BUCHER, K.: Pharmacologie des 2 (N-phenyl-N-benzyl-aminomethyl)-imidazolins (Antistin). *Schweiz.Med. Wochenschr.* 14: 294 (1946).

- 235) CRANFIELD, P.: The conduction of the cardiac impulse. Future Publishing Co. Mount Kisko, New York (1975).
- 236) ANGELAKOS, E.I. y HEGNAUER, A.H.: Pharmacological agents for the controls of spontaneous ventricular fibrillation under progressive hypothermia. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 127: 137 (1959).
- 237) SCHOMERUS, M. et al.: Physiological disposition of verapamil in man. *Cardiovascular Research* 8, 605 (1976).
- 238) KRIKLER, D.: Verapamil in cardiology. *Europ.J.Cardiol.* 2, 3 (1974).
- 239) McILHENNY, H.M.: Metabolism of <sup>14</sup>C-Verapamil. *J. Med. Chemis.* 14: 1178 (1971).
- 240) FEINENDEGEN, L.E.: Tritium-labelled molecules in biology and medicine. Academic Press New York 1967.
- 241) WANG, C.H. y WILLIS, D.L.: Radiotracer methodology in biological science. Prentice-Hall Inc. New Jersey U.S.A. 1965.
- 242) KALBEHN D.A. and REZBANI, A.: Comparative studies on sample preparation methods, solutes and solvents for liquid scintillation counting. *Organic scintillations and liquid scintillation counting* (D.L. Horrocks and C.T. Peng Eds.) 149-167, Academic Press, New York 1971.
- 243) HORROCKS, D.L.: Applications of liquid scintillation counting. Academic Press, New York and London 1974.
- 244) BIRKS, S.B.: The theory and practice of scintillation counting. International Series of monographs on electronics and instrumentation, 27. Pergamon Press, Oxford 1964.
- 245) HORROCKS, D.L. and WITTH, H.O.: Organic scintillators. *Proc. Int.Symp.* Ed. Gordon and Breach. New York 1966.
- 246) PENG, C.T.: Sample preparation in liquid scintillation counting. pp. 33 The Radiochemical Centre, England 1972.

- 247) BRANSOME, E.D.: The current status of liquid scintillation counting. Ed. Grune and Stratton. New York, 1970.
- 248) VENVERLOO, L.A.S.: Practical measuring techniques for beta radiation. Ed. MacMillan, London, 1971.
- 249) GRAU MALONDA, A.: Preparacion de muestras en centelleo liquidos. Inst. Estudios Nucleares. J.E.N. Madrid, 1976.
- 250) LARSSON, S.: Low level tritium and carbon-14 determination. *Anal. Biochem.*, 50: 245 (1972).
- 251) NOUSAIM, A., EDISS, C. and WIEBE, L.: Precision of some quench correction methods in liquid scintillation counting. *Organic Scintillators and Liquid Scintillation Counting*. pp. 705-717 Academic Press. New York, 1971.
- 252) DYER, A.: Liquid scintillation counting. Heyden and Son. Ltd. London, 1971
- 253) WHISMAN, M.L. et al.: Liquid scintillation counting of tritiated organic compounds. *Anal.Chem.* 32: 484 (1960).
- 254) LANEY, B.H.: Tritium. Eds. Moghissi, A.A. y Carter, M.W. Messenger Graphics. Las Vegas 1973.
- 255) BUSH, E.T.: General applicability of the channels ratio method of measuring liquid scintillation counting efficiencies. *Anal.Chem.* 35: 1024 (1963).
- 256) DAVIES, S.W. and HALL, T.C.: Liquid scintillation counting methods for accurate assay of beta radioactivity in biological experiments. *Anal.Biochem.* 27: 77 (1969).
- 257) ROGERS, A.W. y MORAN, J.F.: Evaluation of quench correction in liquid scintillation counting by internal automatic external and channels, ratio standardization methods. *Anal. Biochem.* 16: 206 (1966).
- 258) CRAMER, H. and SPRENGER, H.: *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes.* 18: 655 (1967). Citado por (259).

- 259) SOLUENE 100. pag. 25 Packard Instruments Company Inc. 1974.
- 260) HERBERG, R.J.: Determination of carbon-14 and tritium in blood and other whole tissues. Liquid Scintillation Counting of Tissues. Anal.Chem. 32, 42 (1960).
- 261) PENG, C.T.: Chemiluminescence and phosphorescence in liquid scintillation counting. Comunicación al Special Applications of Liquid Scintillation Counting. California, Marzo 1973.
- 262) PATTERSON, M.S. and GREENE, R.C.: Measurement of low energy beta-emitters in aqueous solution by liquid scintillation counting. Anal.Biochem. 42, 372-376 (1965).
- 263) WYLD, G.E.A.: Statistical confidence in liquid scintillation counting. The current status of Liquid Scintillation Counting. Ed. Bransome New York 1970.
- 264) ZELGER, M.G.: Developing. The negative technique. Ed. Focal Press, Londres (1974).
- 265) LAMOTTE, N.: Statistical biological. Ed. Torry Masson p. 67. Barcelona 1965.
- 266) WOODCOCK, J.P.: Theory and practice of blood flow measurement. Ed. Butterworths, 1975.
- 267) EVANS, E.A.: Tritium and its compounds. Ed. Butterworths. pp. 441. Londres, 1.966.
- 268) HOWE et SHANKS: Stereoisomers of propranolol. Nature 210; 336 (1966).
- 269) BRAY, G.A.: A simple efficient liquid scintillator for counting Aqueous solutions in a L.S.C. Anal.Biochem. 1: 279-285 (1960).
- 270) NEAME, K.D. y HOMEWOOD, C.A.: Introduction to liquid scintillation counting. Ed. Butterworths. 1974.
- 271) DUNN, A.: Interference of tissue solubilizers with liquid scintillation counting fluors. Int.J.appl.Radiat. Isotopes. 22, 212 (1971).

- 272) MILIAN: Societ. des Hopit. de Paris, pag. 217 (1927) citado por B. Lorenzo Velazquez (273).
- 273) LORENZO VELAZQUEZ, B.: Terapeutica con sus fundamentos de farmacologia experimental. Tip. de Senén Martin Díaz, Madrid (1930).
- 274) LEVINE, R.: Pharmacology actions and reactions. Churchill Livingstone. Edimburgo, Londres, 1973.
- 275) PIPER, P.J., VANE, J.R. y WILLIE, S.H.: Inactivation of prostaglandins by the lung. Nature, London 225: 600 (1970).
- 276) SHIPLEY, A. y CLARK, E.: The blood brain barrier. en Tracer Methods for in vivo Kinetics. Academic Press, London, 1972.
- 277) SINGH, P. y HOUT, J.: Neurochemistry of epilepsia and mechanism of action of antiepileptics anticonvulsant drugs. Pergamon Press, Oxford II: 427 (1973).
- 278) DOLLERY, C.T. y JUNOD, A.F.: Concentration of l-propranolol in isolated perfused lungs of rot. Brit.J.Pharmacol. 57: 67 (1976).

