

DESAPARICION DE LA ACTIVIDAD FARMACOLOGICA EN MEDICAMENTOS

*Por D. Ordóñez Escudero
M. Sierra de Castro.*

INTRODUCCION

El concepto de la excreción exponencial de medicamentos no es, evidentemente, nuevo (1-2); sin embargo, las aplicaciones de estos conceptos a la farmacia práctica tienen indudable vigor en la actualidad. Para muchos medicamentos, a fin de determinar exactamente la respuesta terapéutica como una función del tiempo, se han desarrollado métodos gráficos, matemáticos u otros más convenientes en función de las necesidades en cada momento.

Un análisis, elegante y útil a la vez, de los valores de niveles en sangre de un medicamento, siempre que exista una respuesta terapéutica satisfactoria asociada a una distribución adecuada de estos niveles en dicho fluido, puede llevarse a cabo haciendo uso de una constante de velocidad específica o una constante de vida media que define la velocidad de eliminación del medicamento a niveles de dosis específicas.

Cuando se analizan bajo condiciones de dosis inicial máxima, niveles en sangre o velocidades de excreción urinaria exclusivamente, se observa, de forma general, que las expresiones matemáticas que determinan las excreciones y biotransformaciones para los procesos de eliminación llegan a ser extramadamente complejas para la superposición de varios términos de velocidad. La velocidad de eliminación puede depender de la dosis, modo de administración, nivel tisular, distribución en los tejidos, balance ácido-base, idiosincrasia individual, etc. Para algunos medicamentos, la respuesta terapéutica parece estar relacionada con el nivel en

sangre del mismo, existiendo entonces un mecanismo predominante para su excreción en función de su velocidad de eliminación, que puede ser aproximado por una expresión simple, generalmente una velocidad que responde a una cinética de primer orden. La velocidad de primer orden en la eliminación de medicamentos desde el torrente circulatorio viene definida por la ecuación:

$$\log C = -(kb/2,303) t + \log C_0 \quad (I)$$

donde

C = concentración de medicamento en sangre.

kb = constante de velocidad biológica que caracteriza la eliminación del medicamento desde el torrente circulatorio.

t = tiempo a partir de la administración del medicamento.

$\log C_0$ = constante de integración que corresponde, en magnitud, a la intersección del eje de las concentraciones a tiempo cero cuando se representa $\log C$ frente a t para la curva descendiente de niveles en sangre.

De forma similar, la vida media biológica del medicamento en el torrente sanguíneo puede ser evaluada como $(t_{\frac{1}{2}})_b = \ln 2/kb$ (II), donde $(t_{\frac{1}{2}})_b$ significa el tiempo requerido para que una concentración dada de medicamento en sangre reduzca su valor a la mitad, suponiendo que se mantiene una velocidad de eliminación de primer orden. Se recomienda, generalmente, indicar con el subíndice b los valores de las constantes cuando los datos empleados para la determinación de las mismas se obtengan a partir de los niveles en sangre, medidos después de la administración del medicamento.

La mayor parte de las investigaciones realizadas se refieren solamente a niveles en sangre y orina, siendo HILL (3) el primero en indicar el carácter exponencial de algunas respuestas farmacológicas. Este hecho constituye una indudable ventaja en aquellas formas farmacéuticas en las que es preferible el empleo de índices de actuación derivados de respuestas farmacológicas a la determinación de la concentración en sangre u orina de las mismas, especialmente cuando las primeras tienen relación con las respuestas terapéuticas clínicas y estas respuestas reflejan la acción del medicamento en su forma original, así como la de todos los metabolitos activos.

En el presente trabajo se exponen los resultados obtenidos de la determinación de niveles en sangre de ampicilina sódica a distintos tiempos, como caso completamente general, y la desaparición exponencial de la respuesta farmacológica de varios medicamentos con el tiempo, indicándose, a su vez cómo los valores de las constantes cinéticas pueden ser aplicados desde el punto de vista farmacológico.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Determinación de velocidad de eliminación de primer orden. Ampicilina sódica.

Los valores medios de los niveles alcanzados en suero sanguíneo, en cinco animales vacunos de aproximadamente 500 Kg de peso cada uno, después de la administración parenteral (vía intramuscular) de 250 mg de ampicilina sódica, se han determinado a 4 tiempos distintos, a partir del nivel máximo alcanzado. La representación gráfica, en escala semilogarítmica, de las concentraciones expresadas en unidades/ml frente al tiempo en minutos se recoge en la fig. 1. Por estimación gráfica, la vida media $(t_{\frac{1}{2}})_b$ para la ampicilina sódica es aproximadamente 20 minutos, siendo la constante de velocidad específica ($k = 0,693/(t_{\frac{1}{2}})_b$) $0,0346 \text{ min.}^{-1}$.

Efecto piretogénico.—Se ha determinado el efecto piretogénico de los Sulfatos de estreptomycin y dihidroestreptomycin, midiendo la temperatura rectal del conejo después de la administración parenteral (vía intramuscular) de una dosis de 66 mg/Kg peso a cinco tiempos distintos, a partir de la inoculación. La fig. 2 recoge la representación gráfica, en escala semilogarítmica, del exceso de temperatura normal, expresada en grados centígrados frente al tiempo en horas. Cada curva representa el valor medio de ocho conejos.

La reducción del grupo aldehído de la estreptomycin no modifica, en forma alguna, la velocidad de eliminación del piretógeno desde su receptor, lo que era de esperar si se tiene en cuenta que la molécula de estreptomycin, como la de dihidroestreptomycin, carecen, como tales, de efecto piretogénico. La vida media estimada gráficamente en ambos casos ha sido $t_{\frac{1}{2}} = 0,50$ horas, siendo la constante de velocidad específica $k = 0,0139 \text{ horas}^{-1}$.

Efecto antisialagogo.—(Ejemplo de la literatura). Incluimos en Resultados, los obtenidos por CARTER y Col.⁴ sobre la respuesta salivar que sigue a la administración oral de tintura de belladona. Si los datos obtenidos por este autor se representan en escala semi-logarítmica, la desaparición de la actividad antisialagogo parece seguir un curso exponencial. En la fig. 3 se representan las respuestas medias de 4 experimentos en dos sujetos humanos, a los que se les ha dado 2,4 ml de tintura de belladona, frente al tiempo en horas. La vida media es aproximadamente de 1 a 1,5 horas y la constante de velocidad calculada de la expresión (II) es aproximadamente $0,6 \text{ horas}^{-1}$.

Efecto vasopresor.—La eliminación del efecto vasopresor del Clorhidrato de histamina sobre gato anestesiado con pentotal sódico se ha estudiado inyectando, por vía intravenosa (vena femoral) 0,1 g de Clorhidrato de histamina por Kg de peso. La respuesta individual de esta dosis, que

produce un descenso en la presión arterial, de 20 mm Hg, se recoge en arteria carótida primitiva sobre tambor de Marey, a la velocidad de 3,8 cm/minuto. La fig. 4 recoge los resultados obtenidos al representar en escala semi-logarítmica las diferencias de presión arterial, (ΔP), expresadas en tantos por ciento, frente al tiempo en segundos. La vida media estimada ha sido $t_{\frac{1}{2}} = 30$ segundos, y la constante de velocidad específica deducida de la expresión (II) $k = 0,024 \text{ seg.}^{-1}$.

Cuando se conoce la vida media y, por tanto, la correspondiente constante de velocidad de desaparición de un efecto farmacológico, a una dosis dada, siempre es posible mantener dicho efecto a un nivel deseado durante un tiempo dado, considerando la ecuación.

$$W = W_0 \cdot e^{-kt} \quad (\text{III})$$

y, por tanto,

$$W - W_0 = W_0 (1 - e^{-kt}) \quad (\text{IV})$$

siendo

W = cantidad de medicamento en el cuerpo, necesario para mantener la respuesta al nivel deseado.

W_0 = cantidad «inicial» extrapolada de medicamento a $t = 0$, valor que se aproxima a la dosis si la absorción es rápida.

t = tiempo en la unidad correspondiente.

k = constante de eliminación del medicamento desde los receptores en tiempo^{-1} .

Las ecuaciones precedentes no deben ser empleadas en la interpretación de mecanismos de acción de medicamentos, debido a que una desaparición de una respuesta farmacológica puede ser juzgada como correcta sólo en primera aproximación. HILL y otros investigadores han demostrado (3, 5, 6) que la reacción receptor-medicamento puede ser descrita por una reacción reversible de segundo orden; sin embargo, las ecuaciones de primer orden se manejan de forma más simple que las de orden superior, constituyendo un método práctico para la interpretación de los datos en términos cinéticos. Las constantes de velocidad de primer orden son sumamente útiles para proyectar acciones sostenidas de efectos farmacológicos en medicamentos. Para mantener una acción a un nivel determinado, siendo la absorción de la porción libre de la dosis sostenida de orden cero, y la velocidad de eliminación del medicamento (dE/dt) igual a la velocidad de absorción (dA/dt), bastará tener en cuenta que

$$dW/dt = (dA/dt) - (dE/dt) = 0 \quad (\text{V})$$

pudiendo calcularse la velocidad de absorción como

$$dW/dt = kW \quad (\text{VI})$$

Si se quiere mantener un efecto a un determinado nivel, durante un tiempo dado, la ecuación para estimar la dosis total, inicial libre, y la fracción de conservación para sostener dicha acción, puede escribirse de la forma siguiente:

$$W_t = W_0 + \int_{t_1}^{t_2} kW \, dt ; \quad W_t = W_0 + kW(t_2 - t_1) \quad (\text{VII})$$

|
dosis
total

|
inicial
libre

|
fracción
conservación

El cálculo de la unidad de dosis, a partir de la ecuación precedente, puede aproximarse tanto más, dependiendo de la velocidad de absorción del medicamento, exactitud con que W puede ser determinada y otras suposiciones.

RESUMEN

Se recoge el carácter exponencial de la desaparición de respuestas farmacológicas en algunos medicamentos. La eliminación de las mismas sigue una cinética de primer orden en todos los casos estudiados, dándose asimismo una ecuación que facilita el cálculo de la dosis total necesaria para mantener una acción a un nivel determinado en función del tiempo.

RÉSUMÉ

On fait remarquer le caractère exponentiel de la disparition de réponses pharmacologiques dans certains médicaments. L'élimination de ces réponses suit une cinétique de premier ordre dans tous les cas que nous avons étudiés. On indique aussi une équation qui facilite le calcul de la dose totale nécessaire pour maintenir une action constante à un certain niveau en fonction du temps.

SUMMARY

The exponential characteristic of the disappearance of pharmacological answers in certain drugs is shown. The elimination of said answers follows a first order kinetics in all the cases we have studied. An equation is given in order to facilitate the estimation of the total dose necessary to maintain a constant action at a certain level against time.

BIBLIOGRAFIA

1. ARRHENIUS, S. (1913).—*Quantitative Laws in Biological Chemistry*. G. Bell & Sons, Londres.
2. CLARK, A. J. (1933).—*The Mode of Action of Drugs on Cells*, E. Arnold & Co., Londres.
3. HILL, A. V. (1909).—*J. Physiol.* London **39**, 361.
4. CARTER, K. y HAWKINS, D. Comunicación privada.
5. ARIENS, E. y SIMONIS, A. M. (1957).—*Pharmacol. Revs.*, **9**, 218.
6. STURTEVANT, F. M. (1960).—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **104**, 120.

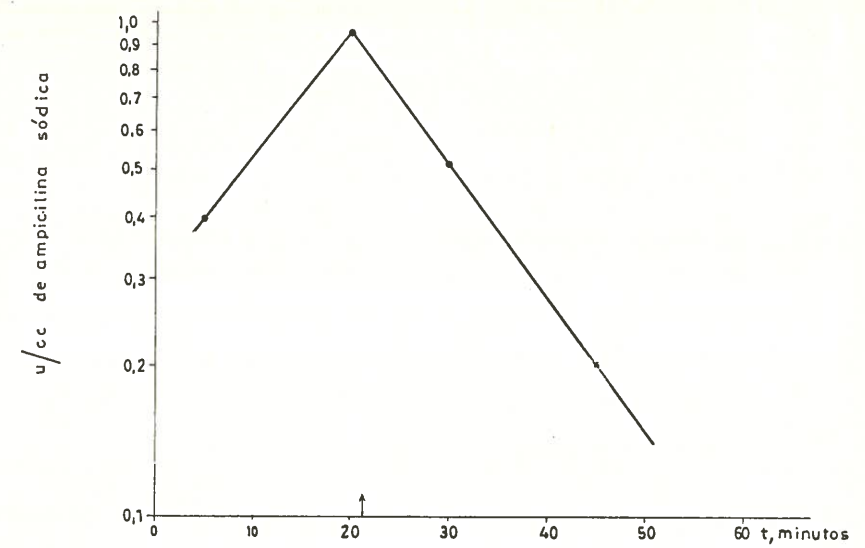


Figura Nº 1

- Sulfato de estreptomicina
- ▲ Sulfato de dihidroestreptomicina

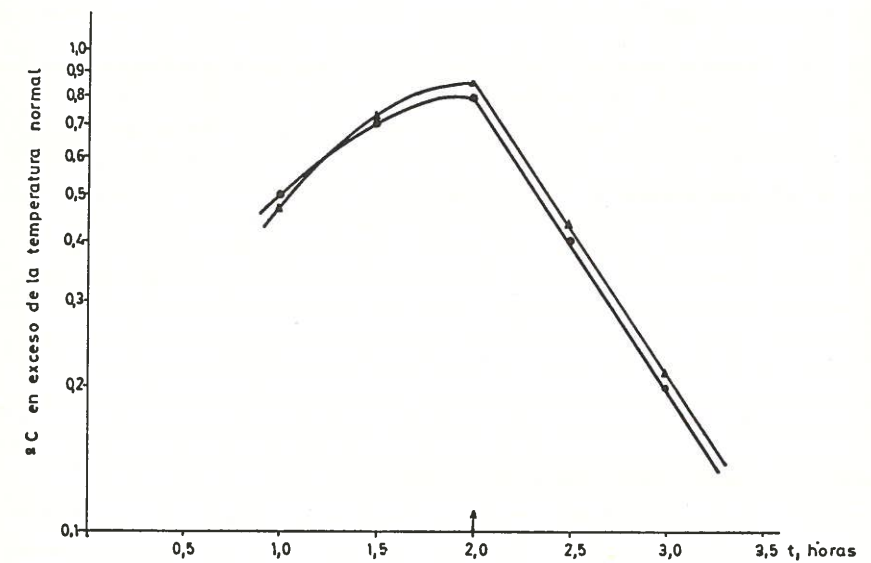


Figura Nº 2

