

11274
5
20

RECEIVED
NOV 1 1995
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

FARMACOCINETICA DE METOPROLOL EN ANCIANOS
(Variación Interindividual)

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL
DR. JOSE JAVIER GARCIA SALCEDO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE GERIATRIA

DR. JERONIMO SIERRA GUERRERO
COORDINADOR DE CAPACITACION
Y DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. ROSALIA RODRIGUEZ GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE GERIATRIA

DR. MOISES CUELLAR DIOSDADO
COORDINADOR DE
MEDICINA INTERNA

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ NOV. 1 1995 ★
COORDINACION DE
CAPACITACION Y DESARROLLO



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11274

U.N.A.M.

5
2ej

FACULTAD DE MEDICINA

"Farmacocinética de metoprolol en..."

ESPECIALIDAD EN:

GERIATRIA.

PRESENTA:

García Salcedo, José Javier

1995

H.R. "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

FARMACOCINETICA DE METOPROLOL EN
ANCIANOS (VARIACION INTERINDIVIDUAL)

AUTOR:

DR. JOSE JAVIER GARCIA SALCEDO


DOMICILIO: CALLE 18 No. 366 NORTE

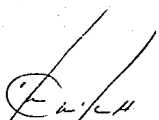
COLONIA JOSE MARIA DEL BOSQUE


TORREON COAHUILA, MEXICO


C.P. 27000


ASESOR:


DRA. ROSALIA RODRIGUEZ GARCIA
JEFE DEL SERVICIO DE GERIATRIA
DEL H.R.L.A.L.M.


DRA. FLOR MARIA AVILA FEMATT
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO
GERIATRIA DE H.R.L.A.L.M.


DR. ALEJANDRO LLORET RIVAS
JEFE DE INVESTIGACION DEL
H.R.L.A.L.M.


DRA. MONICA ALVARADO GRIJALVA
VOCAL DE INVESTIGACION DEL
H.R.L.A.L.M.


DR. ENRIQUE MONTIEL TAMAYO
JEFE DE CAPACITACION Y
DESARROLLO E INVESTIGACION

MEXICO, D.F., OCTUBRE DE 1995.

INDICE

RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3
INTRODUCCION	7
JUSTIFICACION	8
DEFINICION DEL PROBLEMA	9
HIPOTESIS	10
OBJETIVO	11
DISEÑO DEL ESTUDIO	12
PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD	13
METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DEL METOPROLOL POR HPLC	14
RESULTADOS	17
DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS	19
CONCLUSIONES	21
COMENTARIOS	22
CUADROS DE CONCENTRACION DE DATOS Y GRAFICAS	23
BIBLIOGRAFIA	38

Resumen:

Habiendo necesidad de uso de antihipertensivos en los ancianos nos pareció importante el estudio de la farmacocinética del metoprolol en ellos. Este medicamento que siendo antagonista beta uno predominante conserva actividad antagonica beta dos. Se continúa indicando por su capacidad cardioprotectora en los pacientes hipertensos quienes han tenido infarto, o tienen cardiomiopatía izquierda no dilatada. Dado el riesgo en su uso fue de nuestro interés el estudio de su vida media y eliminación.

Se administro 100 mgs. de tartarato de metoprolol a 9 pacientes hipertensos, no expuestos previamente al medicamento, sin insuficiencia renal, hepática o cardiaca y sin broncoespasmo ni diabetes mellitus en descontrol. El monitoreo del medicamento se efectuó en plasma, durante las 24 horas siguientes a su administración, congelandose las muestras hasta su lectura, la cual se efectuó por cromatografía liquida de alta presión. Se determinó metoprolol y su principal metabolito activo hidroximetoprolol.

La determinación inicial del medicamento fue posible a la media hora en 2 pacientes, 6 a la hora y en uno hasta las dos horas. Se encontró una gran variabilidad en las concentraciones de los pacientes, de tal manera que las desviaciones estandar superaron en todos los casos las medias. La concentración máxima se determinó en el rango de $x = 1.5 \pm 1.9$ h. hasta $x = 4.66 \pm 5.34$ h. que comparado a lo referido de 2.5 a 3 horas hubo un retardo de 1.5 horas. Este y la determinación tardía nos inducen a pensar en una biodisponibilidad retardada. En el grupo general hubo un pequeño subgrupo (N=3) en quien las concentraciones fueron menores a las de otro subgrupo (N=6), lo que nos pudiera indicar capacidad metabolica diferente. El tiempo de vida media encontrado de 5 horas fue mayor 1.8 h. al referido de 3.2 horas, lo que repercutió en una ke menor (0.1/hora) que lo esperado (0.2/hora) y un aclaramiento plasmático menor (Cl de 9.7 ml/min/kg) al esperado (15 ± 3 ml/min/kg). Datos que nos indican un metabolismo de segundo paso menor y una vida media mayor.

Se corroboró la variación interindividual, la modificación de la biodisponibilidad y retardo en la eliminación del metoprolol en los ancianos.

Abstract:

Since antihypertensives are often used in the elderly, the pharmacokinetics of metoprolol in these patients seems attractive to us. This drug, a predominantly β -1 antagonist is still a β -2 antagonist, is given due to its cardioprotective property to hypertensives, patients with myocardial infarction or with non-dilated left cardiomyopathy. Metoprolol's risky side effects are well known and that is why we wanted to determine its half life time and excretion.

9 hypertensive patients were given 100 mg of tartarate of metoprolol, without β -blocker history, kidney impairment, cardiac failure, liver insufficiency, bronchospasm or diabetes mellitus without control. The drug was measured in plasma for 24 hours after administration. High pressure liquid chromatography was used to assess the drug in the samples which were frozen until the readings were made. Metoprolol was determined as well as its active metabolite hydroximetoprolol.

Initial assessment of the drug was carried out as follows: 2 patients at 30 minutes, 6 patients at 60 minutes and one patient at 120 minutes. There was a great difference among the drug concentrations of the patients, so the standard deviations were superior to all means. The maximum concentration was determined in the range of $\bar{x}=1.5 \pm 1.9$ h. to $\bar{x}=4.66 \pm 5.34$ h. compared to 2.5 - 3 hours, there was a delay of 1.5 hours. This and the delayed determination suggests a delayed bioavailability. In the general group, there was a small subgroup (N=3) whose concentrations were smaller than other subgroup's ones (N=6) which might indicate a different metabolic capacity. The half life time of 5 hours was superior by 1.8 h. to the 3.2 h. which was observed in a minor K_e (0.1/hour) than expected (0.2/h). And a minor plasmatic clearance ($Cl=9.7$ ml/min/kg) than expected (15 ± 3 ml/min/kg). These data show a minor second-step metabolism and a longer half-life time.

Interindividual variation, bioavailability modification and delayed excretion of metoprolol in the elderly were confirmed.

Antecedentes:

Un hecho relevante a cuanto a población se refiere es la llegada al mundo cada semana de millón y medio de nuevos seres humanos(1). Pero un acontecimiento no menos importante es la denominada revolución demográfica mundial, representada por el progresivo envejecimiento de la población, esto como resultante del causado descenso de la natalidad, y en menor cuantía de la disminución de las tasas de mortalidad(2). Esto supone que de cada 100 nacidos vivos, 95 cumplen el primer año de vida, y 82 llegan a los 65 años, en contraposición de que a aconteció en decenios anteriores.(3).

Pero no solo envejecen las poblaciones en su conjunto, sino que al estancarse la mortalidad en edades altas, los ancianos viven cada vez más años, siendo creciente la proporción de individuos "muy viejos" de más de 75 años.

La población mundial de personas de 65 años y más, se ha incrementado del 5% en 1950 a más del 6% en 1990, y se dan las proyecciones, alcanzará 10% en el año 2025. En México se calcula que durante el periodo de 1975 al 2025 el aumento irá de 3 a 18 millones. El incremento de sujetos mayores de 80 años en la población mundial se ha calculado de 15 a 35 millones en los últimos 30 años.(4).

Se ha estimado que en los pacientes geriátricos la mortalidad es causada en un 25% por cardiopatía coronaria, 25% por cáncer, 14% por patología cerebrovascular y 7% por enfermedades respiratorias (5,6), mientras que la morbilidad se manifiesta predominantemente por osteoartritis, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial (HTA) y diabetes, siendo estas las causas las responsables hasta del 40-45% de las consultas al médico.(4).

Si se agrupa la cardiopatía coronaria con lo cerebrovascular para las causas de mortalidad y se recuerda que esta patología se asocian frecuentemente con atero y arterioesclerosis y a su vez estas con HTA, es ésta una causa que debe de tomarse en cuenta como causa directa e indirecta de fallecimiento en los pacientes geriátricos. Si a esto se añade que en la mortalidad son causantes predominantes las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus y la misma HTA, y como razón de consulta médica, es la hipertensión por sí misma o asociada a otra patología la que se convierte en un importante factor de riesgo para la población geriátrica.

Se calculó en 1974 (7) que la prevalencia de HTA en individuos mayores de 65 años en la mayoría de los países occidentales era de 50% y para 1986 en E.U.A. 45.1% (The working grup on hipertension in the elderly).

Existió un tiempo la creencia en los médicos que la elevación en la tensión arterial con la edad era un fenómeno absolutamente normal y que la HTA en el anciano no debería de tratarse por un carácter protector de la circulación cerebral. Además se daba poco valor a la HTA como factor de riesgo cardiovascular (menos que el tabaquismo y la elevación de colesterol), presuponiendo que la enfermedad cardiovascular no era prevenible en los ancianos.

Ahora se ha demostrado que si bien es cierto que se eleva la tensión arterial con respecto al incremento de edad, no necesariamente se manifiesta como HTA en los ancianos. Influye en su presentación además de la edad, factores hereditarios,

poblacionales, individuales (estilo de vida) y patológicos que actúan como condicionantes (obesidad, diabetes, enfermedades renales, etc.). Asimismo se ha demostrado que si se realizan medidas preventivas a todos los niveles, la prevalencia de HTA en ancianos deberá de ser menor (8).

Por otra parte se ha encontrado en los estudios de Framingan (9), que el anciano hipertenso puede duplicar la mortalidad global y triplicar la cardiovascular con relación al normotenso. Son también causa de morbi mortalidad importante en el anciano; la enfermedad cerebrovascular traumática y hemorrágica, que tiene como factor de riesgo más importante la HTA, junto con la hipertrofia ventricular izquierda, diabetes mellitus no insulino dependiente y la elevación del hematócrito, todas ellas relacionadas a la elevación de la tensión arterial.

Existen estudios que han demostrado que los ancianos con HTA se benefician con el tratamiento de su hipertensión tanto o más que los jóvenes, no importando raza ni sexo, reduciéndose en ellos la incidencia de enfermedades como la vascular, cerebral coronaria (isquémica), renal u otras. Se considera conveniente intervenir cuando la presión sistólica es mayor de 140 mmHg y la diastólica igual o mayor a 90 mmHg.

Antes de la indicación del tratamiento farmacológico en los ancianos debe de tomarse en cuenta que existen en ellos cambios fisiológicos que modifican el comportamiento usual a los medicamentos si se compara con el obtenido en los pacientes no ancianos. Un ejemplo de ello es la disminución de la actividad de renina plasmática en los pacientes geriátricos (13,14). Por su importancia se enuncian brevemente los principales cambios fisiológicos que afectan la farmacocinética de los medicamentos en los ancianos.

Absorción: aumenta el pH gástrico, disminuye la superficie de absorción, disminuye el flujo gastroenterico, por lo que la velocidad de retiro de sustancias de ese nivel es menor, disminuye el flujo sanguíneo esplácnico y la motilidad gastrointestinal. La absorción y llegada del medicamento del estómago o duodeno al hígado por la circulación enterohepática se retardan.

Distribución: Existe disminución del gasto cardíaco, disminución de agua corporal total, del peso magro, y de albúmina sérica, con aumento relativo de tejido adiposo, lo que repercute en mayores concentraciones plasmáticas de principio activo no unido a proteínas con posibilidad de mayor efecto pero también probable mayor toxicidad.

Metabolismo: Se presenta disminución del volumen hepático, de su flujo sanguíneo, y de su capacidad de biotransformación por lo que ésta se encuentra disminuida.

Excreción: El principal órgano de excreción además del hígado es el riñón, y en el anciano se puede presentar; disminución de su flujo sanguíneo, disminución del número de nefronas funcionales y de la secreción tubular.

Desde el punto de vista farmacodinámico se ha observado que en el anciano se presenta una disminución tanto de la cantidad de neurotransmisores liberados como disminución en el número de receptores así como disminución de su sensibilidad para actividad (15).

Como el proceso de envejecimiento aunque general en la población se manifiesta con diferente rapidez en los individuos aún de la misma edad cronológica, se tiene que las modificaciones fisiológicas de los grupos heterarios son diferentes lo que repercute en

variación importante en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos y si existe ya de base una gran variabilidad biológica en todos los individuos en la etapa geriátrica donde parece mayormente manifestarse.

La variabilidad biológica es conceptualmente el termino usado para aceptar el comportamiento diferente para un mismo parámetro entre los seres vivos. Esta variación se presenta no solo en individuos de diferentes especies o razas sino también en una misma población e incluso en los miembros de una misma familia. Las modificaciones fisiológicas de las células en un mismo individuo de diferentes edades y aún en momentos diferentes hacen que las respuestas a un mismo estímulo sean diferentes. La normalidad se establece tomando los resultados obtenidos en una población y aplicando modelos matemáticos y estadísticos, que fijan rangos de normalidad y anormalidad. (16).

Con respecto al tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano debe considerarse como siempre en medicina, las necesidades individuales del paciente, aunque existen características específicas de los medicamentos para tomarse en cuenta. Así tenemos que los medicamentos de primera elección en el tratamiento de la HTA siguen siendo los diuréticos de asa, los riesgos que deben considerarse en su uso son: la liberación de renina, la eliminación de sodio y potasio, la ototoxicidad, la nefrotoxicidad (a largo plazo) y su falla para controlar la hipertensión moderada o grave, se dejan entonces tales medicamentos para el tratamiento de la HTA leve (adicionando potasio a la dieta) o como complementarios con otros antihipertensivos. (17).

La alfa metildopa había sido un antihipertensivo de primera línea, solo que sus efectos secundarios como la alteración del sistema nervioso central (mayormente en ancianos), su hepatotoxicidad y las alteraciones medulares han hecho que ya no se indique.

El uso de antihipertensivos como clonidina (agonista alfa dos) ha estado en desuso por las alteraciones producidas en el sistema nervioso central (SNC), así como la hipotensión ortostática que de por sí es ya un fenómeno frecuente en el anciano, las mismas causas han restringido el uso de prazosin (antagonista alfa uno predominante), reserpina y guanetidina. (18).

Un grupo de medicamentos que están siendo usados ampliamente son los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (inhibidores de la ECA). Ellos disminuyen la formación de Angiotensina II atenuando la vasoconstricción producida por ella y con esto la tensión arterial. Aumentan la vida media de la bradicinina por lo que favorecen la vasodilatación. Disminuyen también en forma parcial la liberación de noradrenalina mediada por Angiotensina II. Los inhibidores de la ECA no modifican los receptores por lo que no producen más hipotensión ortostática, disminuyen el tono vascular (mesangial) haciendo más lenta la progresión del daño renal, y favorecen el remodelado postinfarto (19,20,21). Sin embargo para ellos se ha reportado con su uso: dolor epigástrico, vértigo, rash, cefalea, astenia, prurito, diarrea, parentesias, fotosensibilidad (todos en un porcentaje menor al 5%) y sin mencionarse porcentaje se reportan casos de colestasis disminución en la formación de eritropoyetina, erupción dérmica bulosa y un efecto que en los ancianos produce el rechazo al medicamento, estos no expectorativa persistente y alteraciones en

el SNC. (22-26). Sin embargo es un grupo de medicamentos "confiables" disponibles para el control de la HTA.

Otro grupo de medicamentos antihipertensivos son los antagonistas de la entrada de calcio, con diferente potencia entre ellos y sensibilidad del organismo para su respuesta, uno de los problemas a los que se expone el paciente es a las elevaciones tensionales por variación de su vida media, con altibajos que pueden dañar cerebro, corazón o riñón (27).

Los beta bloqueadores es un grupo de medicamentos que han sido utilizados como antihipertensivos por su capacidad de disminuir la actividad de catecolaminas en corazón (específicamente beta uno), disminuir la liberación de renina, actuar a nivel de SNC bajando tensión arterial, disminuir presinápticamente la absorción de catecolaminas, tener actividad anestésica local. Solo que aunque haya selectividad beta uno por ejemplo en el caso de metoprolol, sigue teniendo efecto antagonista beta dos pudiéndose manifestar con mayor o menor severidad en los pacientes: Disminución en la liberación de insulina precipitar o agravar el broncoespasmo, favorecer las arritmias (bradiarritmias), la insuficiencia cardíaca, retienen sodio y pueden producir estados confusionales por acción en SNC y síndrome similar a polimialgias.(16,28,29).

Sin embargo a pesar de los posibles efectos secundarios se hace necesario el uso de antihipertensivos, reiterándose ajustándose a las características clínicas de cada sujeto con indicaciones muy particulares. Tal es el caso de metoprolol como prototipo de los beta bloqueadores que se sigue usando como antihipertensivo por su mecanismo cardioprotector en pacientes hipertensos con infarto y en pacientes con miocardiopatía hipertrofica.(30,31). Debido a esto y además que es la alternativa terapéutica a otros medicamentos como los inhibidores de la entrada de calcio o de la ECA es que se sigue indicando y es de nuestro interés su estudio.

Introducción.

El metoprolol es un agonista beta uno más que beta dos por lo que tiene selectividad en tal tipo de receptores que se encuentran predominantemente en corazón y riñón. Se reiteran las precauciones que deben de tomarse en su uso directas en corazón: el cronotropismo, batmotropismo e inotropismo negativos, en el SNC estado confusional y en los individuos con hipersensibilidad los efectos bronquiales. Sus efectos positivos como son el de disminuir el consumo de oxígeno en corazón isquémico, disminuir la aparición de focos ectopicos en corazón y atenuar las arritmias así como la lipoperoxidación que puede actuar como cardioprotector, han hecho que se siga administrando, generalmente combinado con diuréticos u otro antihipertensivo, descontinuando su administración cuando se presentan los efectos secundarios o disminuyendo al máximo su dosificación. (32,34).

Se refieren para metoprolol las siguientes características farmacocinéticas: se absorbe casi por completo cuando se administra por vía oral, predominantemente en duodeno, se inicia su determinación en plasma a los 10 minutos, alcanza su concentración máxima de 2.5 a 3 horas. Sufre metabolismo de primer paso en el hígado del 50%. Se une a proteínas plasmáticas en un 11 a 12% aparentemente solo a albúmina. Pasa todas las membranas incluyendo la hematoencefálica. El tiempo de vida media es 3 o 4 horas y en los hidroxiladores lentos de hasta 7.6 horas. El principal metabolismo es el alfa hidroxiprotenerol. Se elimina el medicamento y sus metabolitos por filtración glomerular, siendo pequeñas las cantidades que se secretan y reabsorben. Cerca del 95% se elimina por orina en las siguientes 24 - 72 horas después de su administración y solo el 5% sin cambios. (35,36).

Su farmacocinética se modifica por variaciones predominantemente en la absorción y en el metabolismo (37,38) que además están determinadas por la edad (39) o por raza; posiblemente por comportamiento genético para su metabolismo, siendo diferente en poblaciones caucásicas, africanas, árabes y japonesas. (40).

Justificación:

Fue de nuestro interés verificar la presencia o ausencia de variación en las concentraciones de metoprolol, como ejemplo de variación farmacocinética interindividual en pacientes ancianos mexicanos, lo que nos llevaría al mayor cuidado en la administración del medicamento.

Asimismo no pareció importante la verificación de la variación de la farmacocinética intergrupal en su fase de disposición por metabolismo (hidroxilación rápida o lenta), y finalmente comparar nuestros resultados con lo enunciado en los reportes para metoprolol.

Definición del problema:

Identificamos como tal, la cuantificación en plasma de ancianos, de los niveles de metoprolol para determinar parámetros farmacocinéticos en la muestra definida y las variaciones entre los sujetos, de las concentraciones determinadas.

Hipótesis:

Creímos que si era factible la determinación de metoprolol en plasma de ancianos puesto que se tiene acceso a los pacientes y a la metodología analítica. Esperamos encontrar modificaciones farmacocinéticas entre los individuos dado que la velocidad de modificación fisiológica (hepática, gástrica, renal) es diferente en cada sujeto e independiente de la edad cronológica.

Esperamos igualmente encontrar diferentes parámetros a los referidos ya que las condiciones genéticas y alimentarias son diferentes a otras poblaciones.

Hipótesis alterna:

Sin embargo el comportamiento general del medicamento en cuanto a su farmacocinética ya referida, esperamos encontrarlo similar, por ejemplo en la variación de concentración en diferentes tiempos por la posibilidad de metabolismo rápido o lento.

Objetivo:

Si se tiene el perfil farmacocinético del medicamento en nuestra población es factible tener una guía tanto para su indicación así como para su posible toxicidad por acumulación o falta en su actividad por quedar el paciente descubierto de concentración adecuada del medicamento por vida media.

Nos pareció pues necesario tener datos aunque sean preliminares con respecto al medicamento en nuestra población, que sabemos tiene características específicas diferentes a otras poblaciones.

Diseño del Estudio:

Se efectuó el estudio inicialmente en 16 sujetos de los cuales solo 9 cumplieron con los requisitos establecidos en cuanto a número de muestras tomadas y tiempo. Todos mayores de 65 años. Se tomaron como criterios de inclusión: su edad, que fueran hipertensos controlados con otro medicamento diferente a metoprolol (para obviar el tiempo de lavado), con posibilidad de aceptación de pacientes con patología concomitante no grave y controlada; como insuficiencia arterial, urosepsis, neumonía (sin broncoespasmo), diabetes mellitus en control, etc.

Se tuvieron como criterios de exclusión a pacientes con cualquiera de las siguientes patologías: insuficiencia hepática, renal, con insuficiencia cardíaca, falla cerebral por medicamentos, hiperreactividad bronquial, bradiarritmias o bloqueos en corazón, e hipertensión arterial en descontrol.

Se excluyeron pacientes en quien no se pudo completar la toma de muestra de plasma.

Se determinó la investigación como: Exploratoria, prospectiva, abierta, aplicada, clínica.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD

Requerimientos Generales.

Se hizo necesario un mínimo de 9 sujetos para completar la finalidad de este estudio y tener seguridad estadística de nuestros resultados.

Los sujetos dieron su consentimiento de una forma clara y explícita de acuerdo a lo establecido (ver anexo 1), junto con el conocimiento de los riesgos y efectos adversos de este medicamento en particular (Anexo 2).

Se contó con un historial clínico de cada voluntario, llevado a cabo por un médico presente en el estudio.

Se efectuó en los sujetos un examen físico y pruebas de laboratorio adecuadas (Anexo 3).

Se registraron los signos vitales de cada voluntario antes, durante y al término del estudio (Ver Anexo 4).

La administración del medicamento fue por vía oral (Tártaro de Metoprolol, Tableta de 100 mg.).

El monitoreo de la colección e identificación de las muestras de los voluntarios están establecidos (Ver Anexos 5 y 6).

Método Analítico para cuantificación de Metoprolol en plasma por HPLC.

Existen diversas referencias para cuantificar metoprolol y su principal metabolito α -hidroximetoprolol en plasma, siendo los métodos más empleados las técnicas analíticas por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) con detección de fluorescencia. Lo anterior se debe a que tanto el fármaco como su metabolito se encuentra en concentraciones plasmáticas de nanogramos por lo que se requiere de un método lo suficientemente sensible y específico para cuantificarlos. El método utilizado por nosotros es una modificación de los reportados.(40,41)

Reactivos:

Estándar de tartrato de metoprolol (P.M. 405.5) proporcionado por Syntex, S.A. de C.V. Acetonitrilo y metanol grado HPLC (Mallinckrodt). El estándar interno empleado fue acebutol (SIGMA) en agua HPLC (500ng/ml). Hidróxido de sodio R.A. (2m) (J.T. Baker), 1-Heptansulfonato de sodio R.A. (0.00125 M) (Mallinckrodt), Fosfato monobásico de potasio R.A. (0.02 M) (J.T. Baker), Diclorometano grado HPLC (Merck).

Instrumentación:

Homogenizador Vortex Thermolyne, así como una bomba de vacío y presión con gradilla para evaporación BARNANT. Se empleó una columna cromatográfica Lichrospher 60 RP Select B (5 μ i.) 12.5 cm. x 4.6 mm. (Merck) y una precolumna empacada con VYDAC SC-201 RP con tamaño de partícula de 30-40 mm. Cromatógrafo de líquidos equipado con bomba, inyector automático HP 1050 y detector de fluorescencia con longitud de onda variable (modelo HP 1046A), junto con un integrador modelo 3396-Serie II HP. La fase móvil consistió en una mezcla de 80:20 (Fosfato monobásico de potasio 0.02M con 1-heptansulfonato de sodio 0.00125M: Acetonitrilo), respectivamente. La velocidad de flujo fue de 1.5 ml/min. manteniendo la columna a una presión aproximada de 130 bar.

Optimización:

Se llevó a cabo estableciendo un diseño de experimentos factorial en bloques con 3 factores y 8 corridas, para encontrar las mejores condiciones de trabajo para el sistema cromatográfico, en el cual las 3 variables a considerar fueron las siguientes:

- a = Volumen de inyección
- b = Velocidad de flujo
- c = Potencia de lámpara (detector)

Estudio de Validación:

Las soluciones de metoprolol fueron preparadas disolviendo 26.1 mg de Tartrato de Metoprolol (P.M. 685); (equivalente a 10 mg de Metoprolol base con un P.M. 267 en 100 ml. de agua HPLC. Las soluciones estándares de plasma se prepararon a partir de la solución stock de Metoprolol base (100 μ g/ml); tomando las alícuotas correspondientes hasta llegar a las siguientes concentraciones finales: 3,30,50,100 y 200 ng/ml. Se prepararon 4 curvas de igual concentración en agua y plasma para determinar la exactitud y precisión del método analítico (n=20).

La determinación del límite de detección y cuantificación se llevaron a cabo usando estándares en plasma.

La reproducibilidad del método se efectuó mediante 2 analistas en 2 diferentes días trabajando a una concentración de 100 ng/ml por triplicado.

La especificidad se realizó con los compuestos que pudiesen tener interferencia con nuestro análisis, en este caso se probaron las siguientes:

Blanco de reactivos y plasma, Glucosa, Ac. cítrico, Citrato trisódico, Heparina.

Metabitos: H119/66 (p-OH Benzoato (α -OH metoprolol)), H104/83 (2-Hydroxy-3-(4-Methoxyethyl-phenoxy)-propanoic acid), H117/04 (HCl (4-(2-Hidroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenylacetic (acid))).

Procedimiento de extracción:

Se transfirió 1 ml. plasma a un tubo de ensayo de capacidad de 12 ml. se adicionó 250 μ l de la solución de estándar interno. Se agregó 150 μ l de solución de hidróxido de sodio 2M. Se adicionó 4 ml de diclorometano. Se agitó durante 30 seg. con vortex y se centrifugó a 2500 rpm por 20 minutos.

Se descartó con pipeta pasteur la fase acuosa (capa superior). Transfiriéndose la fase orgánica a un tubo de ensayo de 8 ml de capacidad. Evaporó la fase orgánica con ayuda de una corriente de aire o de nitrógeno y reconstruirlo con 100 μ l de fase móvil. Agitándose vigorosamente por 2 minutos con vortex.

Optimización:

De acuerdo al análisis de datos que se efectuó se llegó a que las condiciones óptimas de trabajo que fueron:

Flujo: 1.5 ml/min (A+)

Vol. inyección: 20 μ l min (B+)

PMT: 10 (C-)

Linealidad:

La curva estándar promedio de Metoprolol en plasma fue lineal en un rango de concentración de 3 - 200 ng/ml con un coeficiente de correlación de 0.9999, un intercepto de (-) 0.02042. Sin embargo la concentración de 3 ng/ml tuvo un mayor coeficiente de variación entre los 2 días (9%). Mientras que las demás tuvieron variaciones menores del 5% entre los 2 días de validación. Los tiempos de retención del metoprolol y el estándar interno fueron de 6.1 y 4.8 min. respectivamente.

Exactitud y Precisión:

La respetabilidad del método se evaluó analizando 4 réplicas de cada concentración conteniendo el metoprolol en concentraciones de 3-200 ng/ml, en el mismo día. Los coeficientes de variación fueron menores del 10%.

Así mismo las recuperaciones fueron del 90.7% de metoprolol, así como la exactitud de la extracción para el método analítico fue de 87%. Cabe mencionar que las gráficas de agua son ligeramente mayores que las soluciones en plasma pudiendo deberse a los reactivos utilizados o a las propias condiciones del agua como tal.

Límite de detección y cuantificación:

El límite de detección obtenido fue de 2 ng/ml y el límite de cuantificación de 6 ng/ml.

Especificidad.

De los compuestos evaluados, ninguno presentó interferencia con respecto a la respuesta de los compuestos de interés (metoprolol y el estándar interno, acebutolol), presentando sus señales como siguen: Blanco de reactivos y plasma sin ninguna señal de glucosa (1.15 min); Ac. cítrico (2.02 min), Citrato de sodio (1.14 min), Heparina (1.14 y 3.2 min); Metabolitos: 119/66 (α -hidroximetoprolol 1.8 min), 117/04 (1.3 min), H104/83 (1.45 min).

Resultados:

Se monitorearon 9 pacientes de los cuales 2 fueron femeninas, el rango de edad fue de 75 a 93 años, \bar{X} = 83.4. Los valores de Química sanguínea, Biometría hemática, electrolitos séricos y pruebas funcionales hepáticas con valores dentro de lo referido como normal. 3 pacientes con urosepsis; 2 masculinos y una femenina, un hombre y una mujer además con delirio. 4 pacientes con neumonía basal unilateral (3 izquierda, 1 derecha); 3 masculinos, una femenina. 2 pacientes masculinos post operados por drenaje de hematoma subdural. Todos con antecedentes personales patológicos negativos de: Insuficiencia hepática renal, broncoespasmo, sin cardiopatía manifiesta, ni diabéticos.

No hubo incidentes por broncoespasmo, alteraciones del ritmo, ni glicemia durante las 30 horas siguientes a la administración del medicamento. Se administró el medicamento 1 hora antes del desayuno.

En el cuadro No. 1 se puede observar las determinaciones del control interno Hidroxiacebutol, el hidroximetoprolol y el hidroximetoprolol/hidroxiacebutol que permitieron tener las comparaciones entre los reactivos, la sensibilidad de su detección y nos permitió tener la curva patrón de metoprolol que se puede observar en la gráfica No. 1. Teniendo así la concentración en nanogramos por mililitro (ng/ml) de metoprolol. Una vez obtenida la curva patrón se obtuvieron las concentraciones de metoprolol para cada paciente como se puede observar en el cuadro No. 2.

De acuerdo a lo programado el muestreo se efectuó hasta las 24 horas. No se realizó determinación a los 10 minutos para corroborar en ese tiempo ya pudiera determinarse el metoprolol, cuando se administra por vía oral, pero a la media hora solo en dos pacientes se pudo determinar el medicamento, en uno la determinación inicial detectada fue a las 2 horas (Cuadro No. 3).

En un paciente la última detección fue factible hasta las 8 horas, 3 a las 10 horas, 5 a las 12 horas y solo en uno se continuó detectando metoprolol a las 24 horas. Hubo disparidad en las concentraciones determinadas por lo que las desviaciones estándar superaron en todos los casos a su media (Cuadro No. 4, Gráfica No. 2), observándose que en las determinaciones iniciales y las finales (8 a 24 hs) la desviación fue menor (Gráfica No. 2).

Interpolando la mitad de la concentración máxima alcanzada con respecto al tiempo necesario para su decaimiento, el tiempo resultante fue de 5.5 horas (Gráfica No. 3), haciendo la graficación en escala semilogarítmica el tiempo de vida media fue de 5.18 horas (Gráfica No. 4).

El inicio de la mayor concentración determinada fue en el rango de \bar{x} = 1.5 \pm 1.9 horas hasta \bar{x} = 4.66 \pm 5.34 horas con pico máximo de concentración \bar{x} = 2.05 \pm 2.38 horas (Cuadro No. 5).

Debido a la tendencia de comportamiento en cuanto a concentración se refiere se optó por separar los datos de los pacientes en dos grupos, a los que se les denominó grupo 2 en el que se encontró niveles menores con respecto al resto del grupo con N=3, con una concentración máxima igual a 25.67 ng/ml (Cuadro No. 6), y una media máxima de 16.69 ng/ml (Cuadro No. 9).

En el otro grupo (Grupo 3) con N=6, la concentración máxima lograda fue de 69.07 ng/ml (Cuadro No. 7), con la mayor media de 35.83 ng/ml (Cuadro No. 8). Alcanzándose

la concentración más alta en el segundo grupo a la hora, y en el tercero (N=6) a las dos horas, después de administrado el metoprolol.

Graficando concentración v.s. tiempo, la interpolación resultó con tiempo de vida media ($T_{1/2}$) para el grupo 2 (N=3) de 5 horas y para el 3 (N=6) de 6.5 horas. (Grafica No. 5). Realizando la graficación e interpolación se encontró en ambos grupos, valores similares a los anteriores. (Grafica No. 6).

Determinamos:

Que la vida media tanto para el grupo general que denominamos grupo No. 1 (N=9) como para los otros dos (una vez realizada su separación), fue de 5 horas en la corrección semilogarítmica. Y si tomamos en cuenta que el volumen de distribución referido para metoprolol es de 4.2 l/kg. (16) con $T_{1/2} = 0.693/K_e$, con $T_{1/2}$ de 5 horas K_e (constante de eliminación o de fracción eliminada), para nuestros pacientes fue de $K_e = 0.138/\text{hora}$.

Discusión y Análisis de Resultados:

Dadas las características de los pacientes que llegan a nuestra institución para atención de padecimientos agudos y las características propias del paciente geriátrico en esas condiciones fue difícil encontrar pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, calculando que de 20 ingresos uno pudo cumplir con tales criterios.

No se encontró diferencia en el comportamiento de las pacientes femeninas con respecto al resto del grupo quedando incluidas en el denominado tercer grupo (N=6).

La determinación inicial de búsqueda del medicamento fue a la media hora después de su administración, sin embargo como se anotó, solo en dos pacientes fue factible su determinación en ese tiempo. En 6 se inició la determinación a la hora, y en unos hasta las dos horas. Creemos que lo ideal sería tener determinaciones en tiempos más cortos hasta el inicio de detección para tener un mejor estudio en la población geriátrica de concentración inicial, indicativo de capacidad de biodisponibilidad del medicamento en plasma, habiéndose administrado por vía oral.

Sin embargo el retraso mínimo de una hora, o al menos mayor a media hora después de la administración de la mayoría de los pacientes de nuestra población (con excepción de uno); nos indica que si lo comparamos con lo referido de 10 minutos de inicio de detección, encontramos un retraso de 40 minutos, creemos que ello es debido a las características de retardo en la absorción por las modificaciones con lentificación de absorción y circulación enterohepática que se refiere para los ancianos.

Refiriéndose (16) como tiempo de determinación máxima (más prolongada) de 24 a 72 horas; nosotros encontramos un sujeto con eliminación relativamente rápida ya que la última determinación del medicamento se realizó a las 8 horas, 3 con última determinación a las 10 horas, 5 a las 12 horas y solo uno a las 24 horas. Aunque también nos gustaría haber tenido determinaciones más continuas para tener tiempos más adecuados de eliminación del metoprolol, los resultados obtenidos nos indican que en la mayoría de los pacientes (N=8) solo fue posible la detección del medicamento hasta antes de las 24 horas, que pudiera ser explicado por conversión del medicamento a un metabolito no detectado por el método analítico usado, ya que la expectativa del estudio fué inicialmente que la detección del medicamento se hubiera prolongado más que la referida.

Observando los valores de concentración del medicamento y las desviaciones estándar encontradas tenemos que superan la variación máxima referida de 17 (16), con desviación estándar máxima de 43.01 con una media de 32.65 ng/ml a la hora y media de muestreo. Se acepta la hipótesis de variación interindividual esperada, esto se explica por saber que en el proceso de envejecimiento la capacidad fisiológica de los ancianos, tiene características individuales así se trate del mismo grupo hetario, reflejándose ello en modificaciones farmacocinéticas.

Con respecto al tiempo de concentración máxima alcanzada el rango obtenido fue de $\bar{x}=1.5 \pm 1.9$ horas hasta $\bar{x}= 4.66 \pm 5.34$ hora que comparandolo con el referido de 2.5 a 3 horas encontramos un retardo de 1.5 horas, lo que aunque no es significativo, nos lo explicamos por el retardo en su biodisponibilidad.

Una vez analizados los resultados y separados los grupos por concentración de medicamento determinado, observamos que en un grupo en este caso el más pequeño (N=3) las concentraciones fueron menores que en el resto (N=6), ello nos indica en forma indirecta la capacidad de metabolismo hepático siendo mayor en unos que en otros, produciendo mayor y menor biodisponibilidad del medicamento en plasma para ejercer su actividad. Estos datos concuerdan con los referidos en otras poblaciones donde en forma general se mencionan metabolizadores rápidos y lentos.

El tiempo de vida media encontrado en nuestra población fue de 5 horas que comparado con el medio referido de 3.2 horas, fue mayor en 1.8 horas, indicativo indirecto de una eliminación más prolongada una vez que el medicamento ya estaba disponible. Siendo el hígado el responsable de su biodegradación (eliminación) predominante, nos explicamos que el metabolismo en el segundo paso por hígado en nuestros pacientes puede estar retardado debido a que su redistribución de los tejidos al comportamiento vascular y de este al hígado es lenta, tanto por el mayor contenido de grasa relativo en los ancianos como a una identificación de circulación. Esto conduce además a que la capacidad de retiro del medicamento del plasma (Clearance, Cl) de nuestros pacientes fuera de 9.7 ml/min/kg, menor al referido de 15 ± 3 ml/min/kg para sujetos no ancianos. Y además que la fracción de eliminación en nuestros pacientes (K_e) que fue de $K_e = 0.1$ /hora, fuera menor a la referida de $K_e = 0.2$ /hora.

Conclusiones:

Se encontró en nuestra muestra de población de ancianos monitoreados para determinar las concentraciones de metoprolol a diferentes tiempos que: la biodisponibilidad del metoprolol con respecto a la referida para otros grupos de población (no ancianos) se encontró retardada y ello muy posible a las modificaciones en la fisiología gastroduodenal y de circulación enterohepática.

Se corroboró la variación interindividual en el comportamiento cinético del medicamento por las variaciones en las concentraciones determinadas que resultaron en desviaciones estandar de las medias del grupo mayores que tales medias.

Los resultados son indicativos de que en nuestro grupo uno (o general) es posible la existencia de metabolizadores rápidos y lentos, soportado esto por las mayores y menores concentraciones alcanzadas en forma subgrupal.

Con respecto al tiempo de vida media este se encontró más prolongado en nuestra población lo que repercutió en un Cl y Ke menores. Creemos que ello es debido a retardo en el metabolismo de segundo paso por lo ya analizado.

Se encuentra entonces en nuestra población indicativos de: biodisponibilidad retardada, gran variación interindividual, con un $T_{1/2}$ prolongado y posible metabolismo de primer paso grupal lento en unos y rápido en otros, mientras que la biotransformación de segundo paso fue retardada. datos farmacocinéticos diferentes a los referidos para otros grupos heterarios de población.

Comentarios:

Creemos que es necesario incrementar la N. de los pacientes en quien se monitoree el medicamento para corroborar los datos obtenidos preliminarmente por nosotros, los cuales dada nuestra muestra, tomamos como indicativos que necesitan reforzarse.

Recomendamos seguir cuidando los criterios de inclusión tanto para evitar interferencias con lo farmacocinético del medicamento, como para principalmente cuidar de la integridad del paciente.

Los datos obtenidos aunque deben de tomarse con reserva parecen coincidir en los aspectos de posibles grupos con diferente capacidad metabólica y variación en la biodisponibilidad interindividual, que parece acentuarse en la población geriátrica.

CUADRO No. 1
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS

CURVA PATRON
PACIENTE No. 1

CONC.	HAcetbutol	HMetoprolol	HMeto/HAcetb	Promedio
3	46696	6246	0.133759	0.13523
	45618	6236	0.1367	
30	45948	64154	1.396231	1.41374
	45607	65275	1.43125	
50	47199	115185	2.440412	2.388695
	46092	107716	2.336978	
100	45480	204198	4.489842	4.605949
	47132	222560	4.722057	
200	44143	384886	8.719072	8.916834
	46511	423929	9.114597	

CONCENTRACION EN ng/ml.

CUADRO No. 2
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS

PACIENTE No.1

TIEMPO (hr)	HAcebutol	HMetoprolol	HMeto/HAceb	CONC. ENC. (ng/ml)	PROMEDIO
0	45932	0	0	0	0
	44834	0	0	0	
0.5	47974	0	0	0	0
	48287	0	0	0	
1	50507	7856	0.155543	1.451339	1.342428
	45684	6664	0.145872	1.233517	
1.5	45386	13865	0.305491	4.828598	4.698676
	45235	13297	0.293954	4.568754	
2	44991	17302	0.384566	6.609598	6.465419
	45720	16997	0.371763	6.32124	
3	46254	16196	0.350154	5.834534	5.929242
	46611	16713	0.358563	6.02395	
4	48375	11159	0.230677	3.143578	4.007655
	46450	14279	0.307406	4.871732	
6	46778	8436	0.180341	2.009871	1.882869
	46379	7841	0.169064	1.755866	
8	49726	3709	0.074589	-0.37198	-0.40909
	50720	3616	0.071293	-0.4462	
10	49254	0	0	0	0
	49252	0	0	0	
12	47712	0	0	0	0
	48531	0	0	0	
24	46590	0	0	0	0

CUADRO No.4
 DETERMINACIONE DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS
 CONCENTRACION EN ng/ml

TIEMPO HORAS	\bar{X}	S
0.0	0.0000	0.0000
0.5	3.5679	8.0662
1.0	21.2593	28.9609
0.5	27.3667	35.2725
2.0	32.6590	43.0145
3.0	28.1168	34.6051
4.0	24.9067	29.7433
6.0	15.8649	20.2741
8.0	9.3241	12.3847
10.0	6.4060	10.2165
12.0	2.3271	4.0096
24.0	0.3343	1.0638

N= 9

CUADRO No. 5
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS
TIEMPOS DE DETERMINACION DE CONCENTRACION EN HORAS

PACIENTE	HORAS		PICO MAXIMO (Máxima Concentración)
	INICIO	HASTA	
1	1.5	4.0	2.0
2	2.0	4.0	2.0
3	1.2	4.0	1.0
4	4.0	10.0	4.0
5	1.0	4.0	3.0
6	1.0	4.0	1.0
7	1.0	4.0	1.5
8	1.0	4.0	2.0
9	1.5	4.0	2.0

$\bar{X}=1.50$
 $S=1.90$

$\bar{X}=4.66$
 $S=5.34$

$\bar{X}=2.05$
 $S=2.38$

CUADRO No.6
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS
CONCENTRACION EN ng/ml

PACIENTES

TIEMPO HORAS	1	3	6
0.0	0.0000	0.0000	0.0000
0.5	0.0000	0.0000	14.4808
1.0	1.3424	25.6781	23.0575
0.5	4.6987	22.7844	21.4290
2.0	6.4654	12.9488	16.9944
3.0	5.9292	10.1520	21.9695
4.0	4.0076	10.9928	16.8208
6.0	1.8829	6.4525	10.6230
8.0	0.4091	3.2616	6.6682
10.0	0.0000	2.7138	5.0790
12.0	0.0000	0.0000	0.0000
24.0	0.0000	0.0000	0.0000

CUADRO No.7
 DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS
 CONCENTRACION EN ng/ml

PACIENTES

TIEMPO HORAS	2	4	5	7	8	9
0.0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
0.5	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	17.6331	0.0000
1.0	3.4216	0.0000	52.7144	34.1066	36.9505	14.0632
0.5	16.3134	0.0000	62.3478	40.4802	46.1756	32.0712
2.0	69.0729	2.0155	63.4804	24.0805	53.3693	45.5042
3.0	47.6634	16.9389	55.9855	17.4580	36.8310	40.1236
4.0	35.6810	41.7997	36.9264	16.4380	25.0083	36.4860
6.0	18.7124	40.4414	22.5238	8.8034	15.2824	18.0626
8.0	10.7230	25.6055	6.1707	5.9819	10.0614	15.0351
10.0	4.7122	25.5623	0.9436	4.5919	5.3712	8.6801
12.0	2.7066	9.5082	0.0000	3.7188	1.0044	4.0056
24.0	3.0091	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

CUADRO No.8
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS
CONCENTRACION EN ng/ml

TIEMPO HORAS	\bar{X}	S
0.0	0.0000	0.0000
0.5	2.9388	7.8858
1.0	23.5427	33.1840
0.5	32.8980	42.3100
2.0	32.9205	53.4858
3.0	35.8334	42.3422
4.0	32.0566	36.3614
6.0	20.6377	25.0167
8.0	12.2629	15.3086
10.0	8.3102	12.6641
12.0	3.4906	5.0546
24.0	0.5015	1.3457

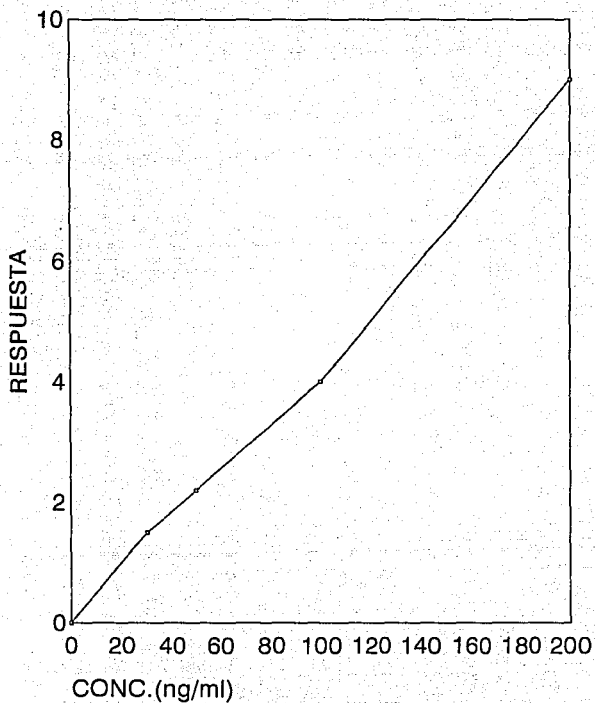
N= 6

CUADRO No.9
 DETERMINACIONE DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS
 CONCENTRACION EN ng/ml

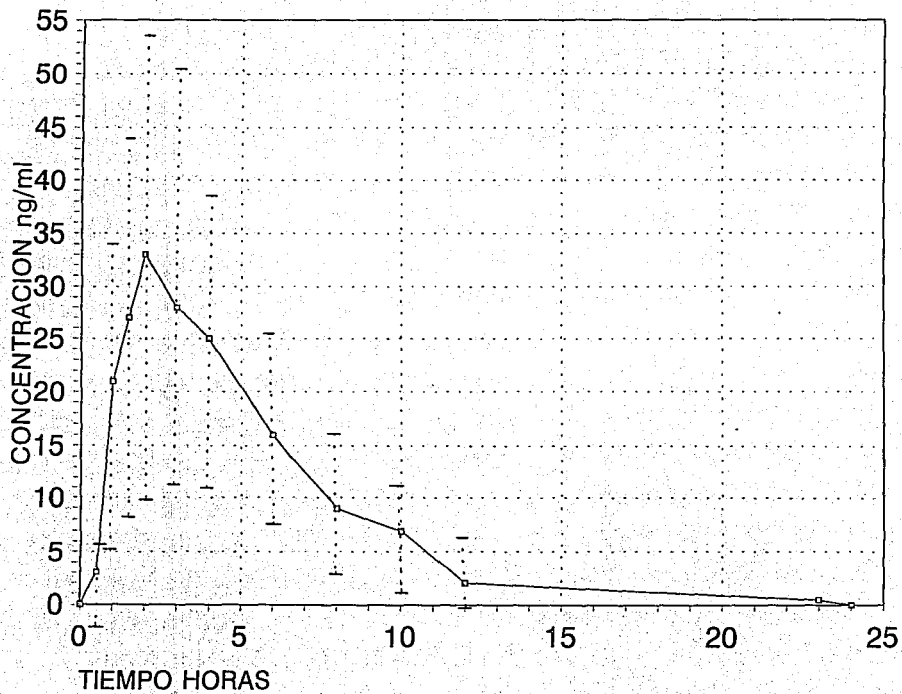
TIEMPO HORAS	\bar{X}	S
0.0	0.0000	0.0000
0.5	4.8269	10.2394
1.0	16.6926	24.4265
0.5	16.3040	22.3652
2.0	12.1362	15.7842
3.0	12.6835	17.6192
4.0	10.6070	14.4886
6.0	6.3195	8.8892
8.0	3.4463	5.2521
10.0	2.5972	4.0719
12.0	0.0000	0.0000
24.0	0.0000	0.0000

N= 3

GRAFICA No. 1
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS
CURVA PATRON PACIENTE No.1

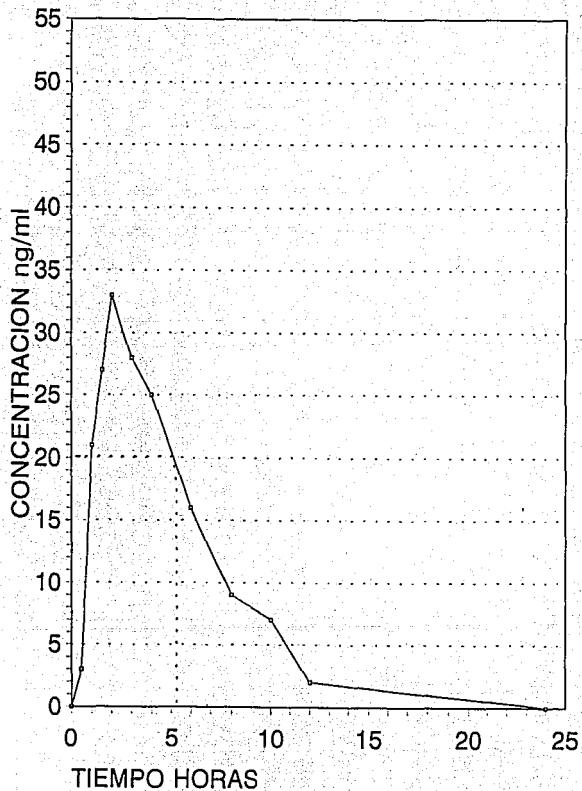


GRAFICA No. 2
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS



N= 9

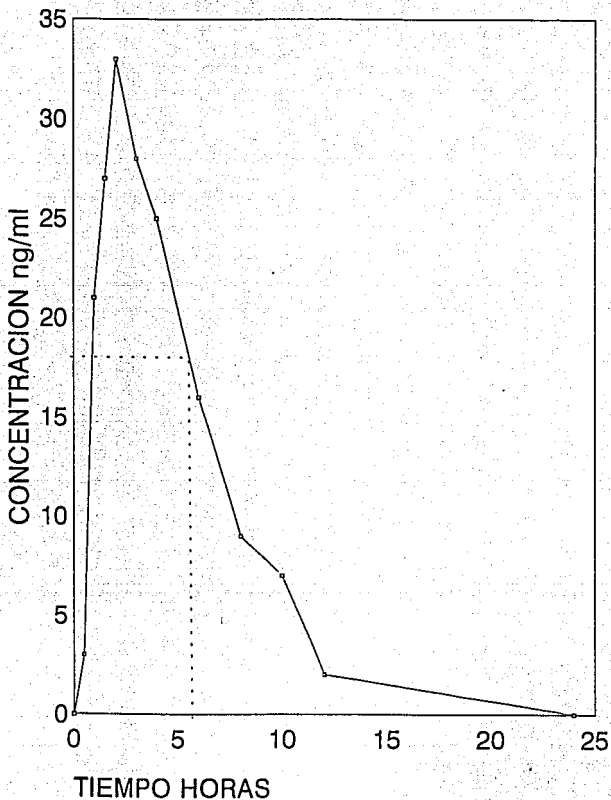
GRÁFICA No. 3
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS



T_{1/2} = 5.5hr.

N = 9

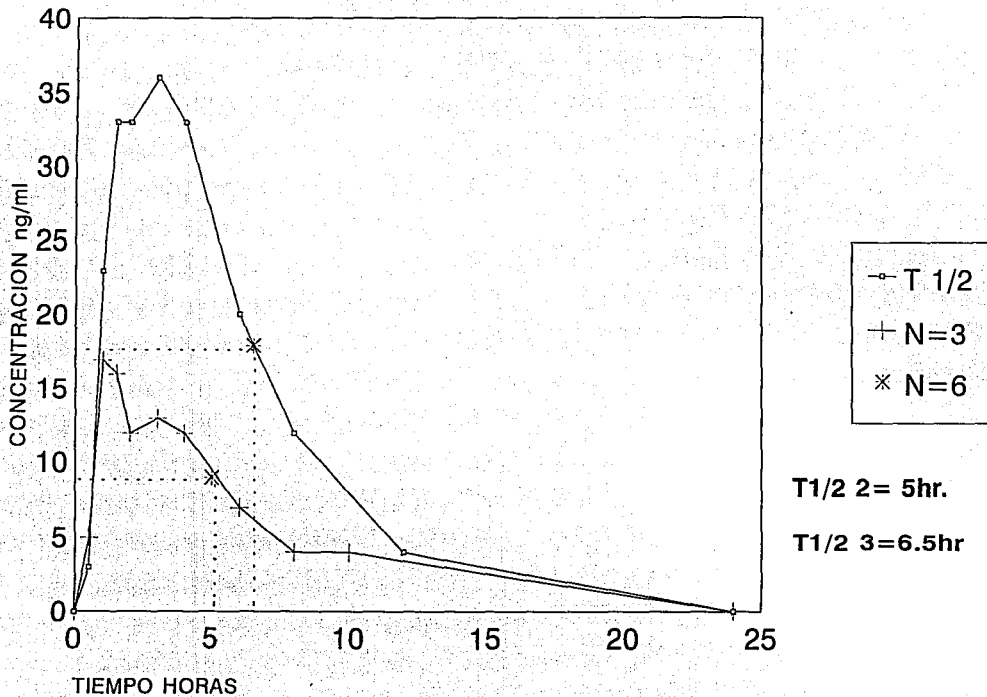
GRAFICA No. 4
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS



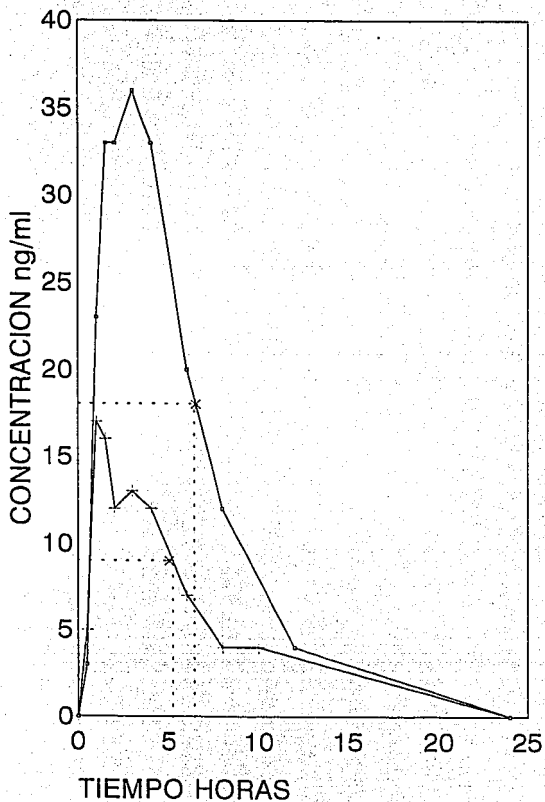
T $1/2$ = 5.18

N = 9

GRAFICA No. 5
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS



GRAFICA No. 6
DETERMINACION DE METOPROLOL EN PLASMA DE ANCIANOS



—+— T 1/2
—+— N=3
—x— N=6

T1/2 2 = 5hr.

T1/2 3 = 6.5hr

Bibliografía:

- 1.-Concepción M.B. La situación demografica en el mundo actual. Un panorama para el médico. En Stephen L. Modificaciones de patrones de población. Estrategias para el médico. México. Limusa. pp. 39-55, 1976.
- 2.-Freedman R. (E.d.). La revolución Demografica Mundial. México UTEHA, 1966
- 3.-De Miguel J. M., Diez N.J. Políticas de Población. Madrid España Calpe, 1985
- 4.-O.M.S. Informe Técnico Cientifico No. 706. O.M.S. Ginebra, 1984
- 5.-López A.G., Hanada K. Mortality Patterns and trends among the elderly in developed countries. World Health Star Quar. 35: 203-224, 1982
- 6.-O.P.S. Informe Técnico Preliminar. Salud del adulto en las Américas, situación actual y propuesta para la acción. Programa de Salud de los adultos. Washington D.C., 1989
- 7.-Ostfeld A.M., Shekelle R.B., Klawans H. Epidemiology of stroke in an elderly welfare population. Am. J. Pub. Health. 64(5): 387-392, 1992
- 8.- JNC. Joint National Comitee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The fifth report. Arch. Int. Med. 153: 154-183, 1993
- 9.-Kannel W.B., Brand F.N. Cardiovascular risk factors in the elderly. In Andres R., Bierman E.L., Hazzard W.R. Principles of Geriatric Medicine. New York. Mc. Graw Hill Book Co. pp 104-119, 1985
- 10.-SHEP. Cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated hypertension: final results of systolic hypertension in the elderly program (SHEP) JAMA 265: 3255-3264, 1991
- 11.-Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L., Scherstén B., Ekbohm T., Wester P. O. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP hypertension) Lancet 338: 1282-1285, 1991
- 12.- MRC. Working Party Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br. Med. J. 304: 405-412, 1992
- 13.-Messerli F.H., Ventura H.O., Glade L.B., Sundgaard R.K., Dunn F.G., Frohlich E. Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity and circulating catecholamine levels. Lancet 11: 983-986, 1983

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 14.-Oghara T., Hata T., Maruyama A., Mikami H., Nakamura M., Mandai T., Kumahara Y. Studies on the renin angiotensin aldosterone system in the elderly hypertensive patients with an angiotensin II antagonist. *Clin. Sci.* 57: 461-463, 1979
- 15.-Vertal R.E., Dawson G.W. Pharmacology and aging. In Finch. C.E. Schneider E.L. (Ed.): *Handbook of the biology of aging*. 2nd. edition. New York. Van Nostran Reinhold 744-819, 1985
- 16.-Goodman G.A., W. Rallt., Niel Alan S. Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a edición. (Ed.) Panamericana México D.F. pp 1638, 1991
- 17.-Materson B.J., Reda D. J., Cushman W.C., Massie B.M., Frei E.D., Kochar M.S., Hanburger R.S., Fye C., Laks R., Gottdñier J., Ramirez E.A., Henderson W.G. For the department of veterans affair cooperative study grup on hypertensive agents, single drugs therapy for hypertension in men. A comparison of six hypertensive agents with placebo. *N. Eng. J. Med.* 328: 921-941. 1993
- 18.-Lipsitz L.A. Orthostatic hypertension in the elderly. *N. Eng. J. Med.* 321: 952-956, 1989
- 19.-Baner J.H., Reams A.P. Renal effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension. *Am. J. Med.* 81(suppl 4C): 19-27, 1986
- 20.-Raij L., Keane W.F. Glomerular mesangium. It's fuction and relationship to angiotensin I. *Am. J. Med.* 79: 24-30, 1985
- 21.-Jenkins A.C., Knill J.R., Dreslinski G.R. Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patients. *Arch. Int. Med.* 145: 2029-2031, 1984
- 22.-Hagley M.T., Hulisz D.T., Burns C.M. Hepatotoxicity associated with angiotensin converting inhibitors. *Ann. Pharmacother.* 27(2): 228-231, 1993.
- 24.-Pratt M.C., Lewis Banned N.J., Walter R.J., Bailey R.R., Shand B.J., Livesey J. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoyrtin concentration in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 34(4): 363-365, 1992.
- 25.-Fitzgerald D.A. Subepidermal bullous eruption induced by captopril *Clin. Exp. Dermatol.* 18(2): 196-197, 1993.
- 26.-Gajula R.P., Barlin R.M. Captopril induced mania. *Am. J. Pshychiatry* 150(9): 1429-1430, 1993.
- 27.-Palma Aguirre J.A., Montoya Cabrera M.A., du Souich P., Hoyo Vadillo C., Flores Murrieta F.J., and Castañeda Hernandez G. Discrepancy between bioavailability and hypotensive effect of oral and sublingual nifedipine. *Am. J. of Ther.* 2(1): 1-7, 1994.

- 28.-Snyder Steven. Metoprolol induced Polymyalgia like syndrome Ann. of Inter. Med. 114(1): 96-97, 1991.
- 29.-Petrie J.C., Galloway D.B., Jeffers T.A., Webster J. Adverse reactions to beta bloking drugs: A review. C Postgrad. Med. J. 52(4): 63-69, 1976.
- 30.-Wynne Joshua, Braunwald Eugene. Miocardipatias y miocarditis en Principios de Medicina Interna. Harrison 13ava. Ed. Vol. 1 pp. 1258-1259 Ed. Interamericana Mc. Graw Hill. Madrid España, 1994.
- 31.-Cruickshank J.M. Treatment of hypertension in older adults. The British. Med. J. 304(6832): 984. 1992.
- 32.-Appligate William B. Hypertension in Eldrly patients. Ann. of Inter. Med. 110(11): 901-915, 1989.
- 33.-Kendall Martin J. Treatment of hypertension in older adults. The Br. Med. J. 304(6827): 639, 1992
- 34.-Jenkins R.R., Del Signore C.M., Saver P., Skelly C. The effect of beta blocking drugs on lipid proxidation in rat heart in vitro. Lipids 27(7): 539-542, 1992.
- 35.- Guidance. Metoprolol tartarate tablets, in vivo bioequivalence and in vitro dissolution. Statement prepared by the Division of Bioequivalence in the office of Generic Drugs of Food and Drug Adminstration E.U.A. Informal communication under 21 C.F.R. 10.90 Jun. 12, 1992.
- 36.-Mc Evoy G.K. AHFS. Drugs Information. Bethesda. American Society of Hospital Pharmacists. 843-847, 1990.
- 37.-G. Vander Berg F., Van Steveninck J.M., Gubbens Stibbe., H.G. Schoemaker., A.G. de Boer, and A.F. Cohen. Influence of food on the bioavailability of metoprolol from am oros system; a study in healthy vulunters. Eur. J. Clin. pharmacol. 39: 315-316, 1990.
- 38.-A. Melander M.D., K: Danielson B., Schersten M.D. and E. Wahlin B. Sc. Enhancement of the bioavailability of propanolol and metoprolol by food. Clin. Pharmacol and Ther. 22(1): 108-112, 1977.
- 39.-Vermeulen A.M., Belpaire F.M., De Smet F., Vercruysse I., Bogaert M.G. Aging and Pharmacokinetics and metabolism of metoprolol enantiomers in the rat. J. Gerontol. 48(3) : 108-114, 1993.
- 40.- Yukio Horai., Takashi Ishizaki., Meizoh Kusaka., Gozoh Tsujimoto and Keitaro Hashimoto. Simultaneous determination of metoprolol and α -hydroximetoprolol in

human plasma and urine by liquid chromatography with a preliminary observation on metoprolol oxidation in japanese subjects. Ther. Drug Monitoring 10(4) 428-433, 1988.

- 41.-P.J. Neuvonen., T. Kaila., L. Roivas. The bioavailability of two α blockers preabsorbed into charcoal. Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology. University of Turku, Kiinamyllynkatu 10. SF20520 Turuku, Finland 52nd. International Congress of F.I.P. Lyon, France.

ANEXO I

PROYECTO No. _____

PROTOCOLO No. _____

CARTA DE AUTORIZACION

Yo _____ declaro que los médicos
de _____

_____, me han informado detalladamente en qué consiste el
estudio _____, así como los riesgos
que implica mi participación y acepto participar.

Conozco que el objetivo de este estudio es _____

Me han indicado que permaneceré internado en _____
_____ durante _____ días, siempre y cuando los
exámenes clínicos y de laboratorio que se me practiquen se encuentren dentro de los
límites normales.

Durante los periodos de hospitalización me tomarán _____ de
sangre antes y después de recibir el medicamento a los siguientes tiempos _____
_____, para hacer un
total de _____ muestras de sangre.

Declaro que me han informado que mi participación en el estudio es totalmente
voluntario y que estoy en libertad de retirarme en cualquier momento si juzgo que
mi dignidad o mi integridad personal está siendo transgredida.

ACEPTO PARTICIPAR

FECHA: _____

INFORMO

TESTIGO

FECHA _____

FECHA _____

ANEXO 2

TARTRATO DE METOPROLOL (ANTIHIPERTENSIVO)

Efectos adversos:

Los efectos secundarios más comunes propios de la administración de Metoprolol son: fatiga, cefalagia, mareo e insomnio. Estos efectos no son generalmente lo bastante graves para exigir la suspensión del tratamiento. No debe usarse si hay insuficiencia cardíaca congestiva, a menos que el paciente se supervise cuidadosamente; puede ser necesaria la administración de dopamina. Del mismo modo, el fármaco debe usarse con precaución en individuos con trastornos de la conducción cardíaca.

Además causa reducción del volumen respiratorio forzada en pacientes asmáticos. Hay algunas pruebas de que el Metoprolol puede deteriorar la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos y quizás en los individuos normales implicando que la liberación de la insulina se inhibe hasta cierto punto con este fármaco. Si hay hipoglucemia en un paciente diabético, el Metoprolol, como el propanolol, pueden enmascarar algunos de los signos a causa de la inhibición de la taquicardia refleja.

ANEXO 4

PROYECTO No. _____
No. _____

PROTOCOLO

PACIENTE: _____

No. _____

PRIMERAS 3 LETRAS DEL APELLIDO: _____

FECHA: _____

REGISTRO DE SIGNOS VITALES

HORA	PRESION ARTERIAL	PULSO	RESP.	TEMP.	FIRMA

Peso corporal: _____ Kg

Efectos colaterales:

Comentarios:

ANEXO 5

MONITOREO DEL ESTUDIO DE LAS MUESTRAS

Se integró el equipo clínico, como responsable del estudio, un médico y hubo enfermeras necesarios para seleccionar, vigilar y tomar las muestras biológicas especificadas de los voluntarios.

El día del estudio se encargó el médico de organizar y administrar la dosificación de los productos a los voluntarios, así como la toma de muestras correspondientes de cada uno de ellos. Etiquetar adecuadamente cada muestra y guardarla en condiciones establecidas en las siguientes especificaciones.

Los tiempos de muestreo se realizaron de 12 muestras (4 en la fase de absorción, el $C_{m\acute{a}x}$ y 7 en la fase de eliminación), distribuidas en el período correspondiente a 7 vidas medias del medicamento que en este caso su vida media es de 3 hr., por lo que los tiempos tentativos a muestrear fueron: 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 y 24 hr.

Las muestras se centrifugaron para separar el plasma y se congelaron en un tubo debidamente etiquetado e identificado (Anexo 7), a $-4^{\circ}C$ y se procedió a remitirlo al laboratorio clínico para su análisis.

ANEXO 6

CODIGO DE IDENTIFICACION DE LAS MUESTRAS

PROYECTO: _____

Paciente No. _____

No. de muestra: _____

Día: _____

Semana: _____

Anticoagulante: _____

Consérvese en : _____

Toma de muestra: _____

Hora: _____

Fecha: _____

Verificó: _____

Hora: _____

Fecha: _____

Observaciones:

Agradecimientos:

Infinitos a las M. en C.

Inés Fuentes Noriega y Margarita González R.

Por la oportunidad de trabajar conjuntamente con ellas, su apoyo en el trabajo y las determinaciones Químicas analíticas.

Gracias