

# DETERMINACION DEL TIEMPO DE VIDA MEDIA DE LA ANTIPIRINA EN EL PLASMA DE INDIVIDUOS GUATEMALTECOS Y SU RELACION CON DIVERSOS FACTORES INCLUYENDO EL ESTADO NUTRICIONAL

Reyna Julieta Roca \*

Beatriz Batres de Jiménez \*\*

José Héctor Aguilar \*\*\*

## Sumario

Se estudió, en un grupo de individuos guatemaltecos, el efecto que tienen la desnutrición, la edad, el sexo, la raza, la región y el peso corporal, sobre el sistema oxidativo responsable del metabolismo de muchos fármacos, localizado en los microsomas hepáticos, utilizando como parámetro de este metabolismo, el tiempo de vida media de la antipirina en el plasma, sustancia metabolizada por ese sistema.

Para estudiar el efecto de estos factores se emplearon dos grupos, el primero constituido por 30 individuos (21 de sexo femenino y 9 del masculino) con un rango de edad de

16 a 34 años y con un estado nutricional adecuado, y el segundo grupo por 27 individuos (13 del sexo femenino y 14 del masculino) de edades comprendidas entre 16 y 35 años y con un estado nutricional deficiente. Este último grupo estaba formado por personas provenientes de varias regiones del país.

El grupo de individuos con un estado nutricional adecuado presentó valores más bajos en el tiempo de vida media de la antipirina, con un promedio de 12.2 horas ( $s = 2.63$ ), mientras que el grupo de individuos desnutridos tuvo un promedio de 20.8 horas ( $s = 2.38$ ), que es 70.4% mayor que el primer grupo. La diferencia existente entre los promedios fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ), por lo que se puede concluir que la desnutrición aumenta la vida media de la antipirina en el plasma y por consiguiente disminuye la capacidad del sistema oxidativo microsomal hepático, encargado del metabolismo de muchos fármacos, lo que afectará probablemente a cualquier otro fármaco que se metabolice en una forma similar a la antipirina.

La edad, el sexo y el peso corporal no afectaron el tiempo de vida media de la antipirina en ninguno de los dos grupos estudiados. La raza y la región tampoco afectaron este tiempo en el grupo desnutrido. En todos los casos las diferencias obtenidas no fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

## Introducción

Existe una serie de factores que modifican la acción terapéutica que ejercen los fármacos en el organismo y el tiempo de duración de esta acción, siendo uno de ellos la velocidad de eliminación, que a su vez depende en gran parte del metabolismo que sufren estos compuestos después de ser absorbidos (1).

\* Lic. en Química Farmacéutica.

\*\* Lic. en Química Farmacéutica. Depto. Farmacología y Fisiología. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

\*\*\* Dr. en Bioquímica (Ph. D.). Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

El metabolismo de los fármacos se realiza por medio de sistemas enzimáticos, la mayoría de los cuales se encuentran localizados en los microsomas hepáticos. Estos sistemas microsomales llevan a cabo la mayor parte de reacciones de oxidación y conjugación, mientras que las reacciones de reducción e hidrólisis son efectuadas tanto por enzimas microsómicas como no microsómicas. Las reacciones oxidativas son las más importantes y en ellas interviene un sistema formado por una hemoproteína, llamada citocromo P-450, que se une al fármaco y una flavoproteína, conocida con el nombre de NADPH- citocromo P-450 reductasa, que reduce al complejo fármaco- citocromo P-450, el cual ya reducido se combinó con oxígeno molecular, oxidándose así el fármaco (1,2).

La actividad de los sistemas enzimáticos, especialmente la de los microsomales, puede modificarse por factores tales como la administración de estimulantes e inhibidores enzimáticos (1,3), la edad (1,4), el sexo (1,3), variabilidad genética (1,3), el ambiente (5,6) y el estado nutricional (7,8).

Los componentes dietéticos que se han reportado por tener algún efecto sobre el metabolismo de los fármacos son los lípidos (8,9), proteínas (10-12) y algunas vitaminas y minerales (8,13).

La determinación del tiempo de vida media de la antipirina ha sido empleada en muchas investigaciones como una forma de evaluar alteraciones en el sistema microsomal hepático encargado del metabolismo de fármacos, ya que esta sustancia es un indicador *in vivo* de la capacidad metabólica-oxidativa de dicho sistema (5,7,14). La vida media de la antipirina puede ser alterada por una gran variedad de fármacos (3,5,15,16), estados patológicos (15,17-20), factores genéticos (3) y situaciones ambientales (6,21).

Varios estudios han demostrado que el estado nutricional constituye también un factor que afecta la vida media de la antipirina, la que se ve aumentada en los casos de desnutrición, reflejando una disminución en la actividad enzimática en los microsomas hepáticos, lo que ha señalado la necesidad de considerar el estado nutricional de los pacientes en la determinación de la dosis adecuada de un fármaco (7,21,22).

El presente estudio se realizó debido a la falta de investigaciones hechas en la población guatemalteca, que relacionen el metabolismo de los fármacos con el estado nutricional y otros factores que lo afectan, para lo cual se utilizó la determinación de la vida media de antipirina como un índice de dicho metabolismo. Los resultados obtenidos demuestran que las personas desnutridas presentan una menor capacidad para metabolizar fármacos, lo que indica la necesidad de tomar en cuenta el estado nutricional de las personas para establecer una terapia apropiada.

## Materiales y métodos

Se emplearon dos grupos de individuos provenientes de la población guatemalteca; el primero estaba constituido por 30 personas (21 del sexo femenino y 9 del masculino) comprendidas entre las edades de 16 a 34 años, que por su posición socio-económica tenían un estado nutricional adecuado; el segundo grupo lo formaron 27 individuos (13 del sexo femenino y 14 del masculino) con un rango de edad

de 16 a 35 años, considerados desnutridos de acuerdo a un diagnóstico médico, basado en exámenes físicos y de laboratorio. A todos los individuos se les determinó la vida media de antipirina (21), para lo cual se les administró por vía oral antipirina<sup>1/</sup>, a una dosis de 18 mg / Kg de peso disuelta en jarabe, obteniéndose posteriormente, de cada uno de ellos, 4 muestras de sangre venosa, 3,6,9 y 12 horas después de la administración de esta sustancia, utilizando heparina como anticoagulante. Cada muestra de sangre fue centrifugada para separar el plasma. El contenido de antipirina en el plasma fue determinado por el método de Brodie (23), empleando reactivos de grado analítico y un espectrofotómetro Bausch & Lomb, modelo Spectron 100, para medir las absorbancias. Para estimar el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) se utilizaron las ecuaciones correspondientes a la cinética de una reacción de primer orden, calculándose el valor de la concentración de antipirina en tiempo cero por el método de análisis de regresión lineal (21).

## Resultados y discusión

En la tabla No. 1 se muestran los promedios de los tiempos de vida media de la antipirina, para los dos grupos estudiados, encontrándose que el promedio para el grupo desnutrido fue un 70% mayor que el del grupo con nutrición adecuada. Al hacer una comparación entre los promedios, utilizando la prueba *t* de "student", se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ellos ( $p > 0.05$ ). Los resultados obtenidos indican que la desnutrición afectó la vida media de la antipirina, aumentándola considerablemente, por lo que se puede concluir que el grupo desnutrido posee una menor capacidad oxidativa metabólica en su sistema microsomal hepático. Estos resultados confirman la necesidad de tomar en cuenta el estado nutricional del paciente, para establecer la dosis adecuada de un fármaco.

El efecto que tuvo el sexo sobre el tiempo de vida media de la antipirina, en ambos grupos, se muestra en la Tabla No. 2. El promedio para las mujeres fue mayor que para los hombres, en los dos grupos. Al hacer una comparación entre estos promedios, utilizando la prueba *t* de "student", se encontró que las diferencias no eran significativas, tanto en el grupo con un estado nutricional adecuado, como en el grupo desnutrido ( $p < 0.05$ ), por lo que se puede concluir que ambos sexos presentaron similares vidas medias de antipirina. Se ha reportado que las mujeres metabolizan más lentamente los fármacos que los hombres debido a que poseen mayor tejido adiposo y a que el estradiol, hormona femenina, deprime dicho metabolismo inhibiendo las enzimas microsomales (1). En el presente trabajo no se pudo encontrar esa diferencia, por lo que esto debe ser objeto de un mayor estudio.

En la Tabla No. 3 se presentan los resultados obtenidos al estudiar, en ambos grupos, el efecto de la edad sobre el tiempo de vida media de la antipirina, habiéndose distribuido a los individuos en dos rangos de edad (de 16 a 24 y de 25 a 35 años). Al hacer una comparación entre

1/ Grado U.S.P.

TABLA No. 1  
EFECTO DE LA DESNUTRICION SOBRE EL TIEMPO DE VIDA MEDIA  
DE LA ANTIPIRINA

GRUPO	$n^1$	$t_{1/2}$ (horas) <sup>2</sup> $\bar{X}^3 (\pm s^4)$
Bien nutrido	30	12.2 ( $\pm$ 2.63)
Desnutrido	27	20.8 ( $\pm$ 2.38)

<sup>1</sup> $n$  = número de casos

<sup>2</sup> $t_{1/2}$  = tiempo de vida media

<sup>3</sup> $\bar{X}$  = promedio

<sup>4</sup> $s$  = desviación estándar

TABLA No. 2  
EFECTO DEL SEXO SOBRE EL TIEMPO DE  
VIDA MEDIA DE LA ANTIPIRINA

GRUPO	SEXO	$n^1$	$t_{1/2}$ (horas) <sup>2</sup> $\bar{X}^3 (\pm s^4)$
Bien nutrido	femenino	21	11.8 ( $\pm$ 2.52)
Bien nutrido	masculino	9	13.1 ( $\pm$ 2.81)
Desnutrido	femenino	13	20.9 ( $\pm$ 2.82)
Desnutrido	masculino	14	22.4 ( $\pm$ 2.08)

<sup>1</sup> $n$  = número de casos

<sup>2</sup> $t_{1/2}$  = tiempo de vida media

<sup>3</sup> $\bar{X}$  = promedio

<sup>4</sup> $s$  = desviación estándar

TABLA No. 3  
EFECTO DE LA EDAD SOBRE EL TIEMPO DE VIDA MEDIA  
DE LA ANTIPIRINA

GRUPO	EDAD (años)	n <sup>1</sup>	t <sub>1/2</sub> (horas) <sup>2</sup> $\bar{X}^3 (\pm s^4)$
Bien nutrido	16-24	16	11.7 ( ± 2.82)
Bien nutrido	25-35	14	12.8 ( ± 1.86)
Desnutrido	16-24	11	21.7 ( ± 2.82)
Desnutrido	25-35	16	20.1 ( ± 1.86)

- <sup>1</sup>n = número de casos  
<sup>2</sup>t<sub>1/2</sub> = tiempo de vida media  
<sup>3</sup> $\bar{X}$  = promedio  
<sup>4</sup>s = desviación estándar

TABLA No. 4  
TIEMPO DE VIDA MEDIA DE ANTIPIRINA, SEGUN LA RAZA,  
EN EL GRUPO DESNUTRIDO

RAZA	n <sup>1</sup>	t <sub>1/2</sub> (horas) <sup>2</sup> $\bar{X}^3 (\pm s^4)$
Indigena	14	21.1 ( ± 2.52)
Mestiza	13	20.5 ( ± 2.29)

- <sup>1</sup>n = número de casos  
<sup>2</sup>t<sub>1/2</sub> = tiempo de vida media  
<sup>3</sup> $\bar{X}$  = promedio  
<sup>4</sup>s = desviación estándar

los promedios, usando la prueba t de "student", no se encontró una diferencia significativa entre los dos rangos de edad, tanto en el grupo bien nutrido como en el desnutrido ( $p \leq 0.05$ ). Con respecto a estos resultados es importante hacer notar que la diferencia de edades entre los individuos fue muy pequeña, lo que podría explicar los resultados contradictorios con respecto a otros estudios, en los que se ha demostrado que la edad afecta el metabolismo de los fármacos, ya que en estos estudios se compararon niños, adultos jóvenes y ancianos, o animales recién nacidos y adultos, en los cuales la diferencia de edades era muy marcada (1,4).

En la Tabla No. 4 se presentan los promedios de los tiempos de vida media de antipirina, según la raza, en el grupo desnutrido. Al comparar los promedios obtenidos para los individuos de raza indígena y de raza mestiza (ladinos), usando la prueba t de "student", no se encontró una diferencia significativa entre las dos razas ( $p \leq 0.05$ ). Aunque los resultados parecen señalar que no existe diferencia entre las dos razas, en lo que respecta a su capacidad para metabolizar fármacos, se requiere de un estudio más extenso y específico para poder establecer conclusiones definitivas.

El ambiente donde se desarrolla un individuo puede variar de región a región y por consiguiente podrían haber diferencias en el metabolismo de fármacos entre personas provenientes de diferentes regiones (5). Al comparar los tiempos de vida media de antipirina, de acuerdo al lugar de donde procedían los integrantes del grupo desnutrido, se obtuvieron los resultados que se indican en la tabla No. 5. Al hacer una comparación entre los promedios, utilizando la prueba t de "student", no se encontró alguna

diferencia significativa entre ellos ( $p \leq 0.05$ ).

Para establecer si existía alguna relación entre el peso corporal de las personas y el tiempo de vida media de la antipirina, se efectuó un análisis de correlación lineal entre estas variables, habiéndose encontrado valores de r no significativos, en los dos grupos estudiados, lo que indica que esta relación no existe, siempre que la dosis administrada sí guarde una relación directa con dicho peso.

## Conclusiones

1. Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que el estado nutricional tuvo un efecto marcado sobre el tiempo de vida media de la antipirina en el plasma, el cual se vio aumentado en una forma significativa, en los individuos desnutridos, lo que indicó que este grupo tiene una menor capacidad para metabolizar aquellos fármacos cuya biotransformación ocurre a nivel de los microsomas hepáticos, por mecanismos de oxidación. Dado el alto índice de desnutrición que prevalece en la población guatemalteca, se hace indispensable tomar en cuenta el estado nutricional al momento de establecer una terapia con fármacos, para evitar dosis excesivas de los mismos. También es necesario efectuar más investigaciones que permitan establecer la relación existente entre el estado nutricional y el efecto que producen los fármacos en el organismo.

TABLA No. 5  
TIEMPO DE VIDA MEDIA DE LA ANTIPIRINA, SEGUN LA REGION DE PROCEDENCIA  
EN EL GRUPO DESNUTRIDO

REGION	n <sup>1</sup>	t <sub>1/2</sub> (horas) <sup>2</sup> $\bar{X}^3 (\pm s^4)$
Occidente	16	20.5 ( ± 2.57)
Oriente	7	19.9 ( ± 2.16)
Costa Sur	4	21.9 ( ± 2.24)

<sup>1</sup>n = número de casos

<sup>2</sup>t<sub>1/2</sub> = tiempo de vida media

<sup>3</sup> $\bar{X}$  = promedio

<sup>4</sup>s = desviación estándar

2. No fue posible establecer que la edad, el sexo, la raza, la región y el peso corporal tuvieran algún efecto sobre el tiempo de vida media de la antipirina, en los grupos estudiados. Sin embargo, es recomendable realizar otros trabajos al respecto, para confirmar los resultados obtenidos en este trabajo.

## Referencias

1. Litter M. *Farmacología Experimental y Clínica*. 6 ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1980. XIII + 1953 p. (p.81-117).
2. Lu A. Liver Microsomal drug-metabolism enzyme system: functional components and their properties. *Fed. Proc.* 1976; 35: 2460-2463.
3. Davies D, Thorgeirsson SS. Mechanism of hepatic drug oxidation and its relationship to individual differences in rates of oxidation in man. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 179:411-420.
4. Fouts J, Adamson RH. Drug Metabolism in the newborn rabbit. *Science*, 1959; 129:897-898.
5. Fraser H. Factors affecting antipyrine metabolism in West African villages. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22:799-808.
6. Hart P, Farrell GG. Enhanced Drug metabolism in cigarette smokers. *Brit Med J* 1978; 2:147-149.
7. Krishnaswamy K, Naidu AN. Microsomal enzymes in malnutrition as determined by plasma half-life of antipyrine. *Brit Med J* 1977; 1:538-540.
8. Miller ON. Nutrition and drug metabolism. Introduction. *Fed. Proc* 1976; 35:2459.
9. Wade A, Norred W. Effect of dietary lipid on drug metabolism enzymes. *Fed Proc* 1976; 35:2475-2479.
10. Campbell C, Hayes JR. The effect of quantity and quality dietary protein on drug metabolism. *Fed Proc* 1976; 35:2470-2474.
11. Melander A. Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin Pharmacol* 1978; 3:337-351.
12. Miranda CL, Webb RE. Effect of dietary protein on hepatic microsomal enzymes. *J Nutr* 1973; 103:1425.
13. Zannoni V, Sato PH. Effect of certain vitamin deficiencies on hepatic drug metabolism. *Fed Proc* 1976; 35:2464-2469.
14. Miller JL. Antipyrine plasma half-life: In-vivo indicator of oxidative metabolic capability in rhesus monkey. *Pharmacology* 1978; 16:279-286.
15. Saenger P, Rifkind A, New M. Changes in drug metabolism in children with thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:155.
16. Greenblatt D. Impairment of antipyrine clearance in humans by propranolol. *Circulation* 1978; 57:1161-1164.
17. Pirttiaho HI. Liver size and indices of drug metabolism in alcoholics. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 13:61-68.
18. Eichelbaun MG. Influence of thyroid status on plasma half-life of antipyrine in man. *N Engl J Med* 1974; 290:1040.
19. Ambre J. Antipyrine metabolism and bronchogenic carcinoma. *J Med* 1977; 8:57-70.
20. Tschanz C. Metabolic disposition of antipyrine in patients with lung cancer. *Cancer Res* 1977; 37: 3881-3886.
21. Narang R, Mehta S, Mathur V. Pharmacokinetic study of antipyrine in malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1979-1982.
22. Obel OK, Vere DW. Antipyrine and propranolol disposition in malnutrition. *E Afr J Med* 1978; 55:1-5.
23. Brodie B, Axelrod J, Soberman R, Levy B. The estimation of antipyrine in biological materials. *J Biol Chem* 1949; 25:25-29.