

## ACTIVIDAD DEL COLESTIPOL COMO INHIBIDOR DE LOS PROCESOS DE RECIRCULACIÓN CORPORAL DEL METOTREXATO

Matilde Merino<sup>1</sup>, Alejandra Gómez<sup>1</sup>, Eva Ferrer<sup>1</sup>, Manuel Alós<sup>2</sup> y N Víctor Jiménez-Torres<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Valencia, Avda. Vicente A. Estellés s/n 46100. Burjassot (Valencia), <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón, <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

### Introducción

El metotrexato (MTX) es un fármaco antineoplásico ampliamente utilizado por su demostrada efectividad en el tratamiento de alteraciones en el desarrollo celular. Por ser un fármaco de estrecho índice terapéutico, se necesitan acciones excepcionales para minimizar sus efectos adversos, en caso de que por razones fisiopatológicas o de otro tipo, se prolongue su semivida de eliminación.

Resultan más nocivas concentraciones plasmáticas de MTX bajas mantenidas durante largo tiempo, que valores muy elevados pero fugaces (1).

La utilización de altas dosis de metotrexato, ha conllevado la publicación de estudios en los que se establecen concentraciones plasmáticas umbral, en función del tiempo postperfusión, a fin de detectar a los pacientes de alto riesgo; para poder iniciar precozmente acciones preventivas y correctoras de toxicidad (1).

Para minimizar los efectos tóxicos derivados de la acción del MTX en pacientes de alto riesgo se plantean en la práctica clínica, entre otras medidas correctoras, la administración oral de adsorbentes intestinales. La presencia de un adsorbente intestinal impide que el fármaco, procedente de la vesícula biliar y el colédoco, sea nuevamente absorbido en el lumen intestinal y así queda excluido del ciclo enterohepático.

Por ello, la utilización de colestipol, administrado por vía oral, conforma una alternativa terapéutica potencialmente válida por cuanto presenta alta afinidad por fármacos y xenobióticos de carácter ácido, como el metotrexato.

En este trabajo se pretende cuantificar la capacidad del colestipol como sustancia adsorbente capaz de interrumpir el ciclo enterohepático del metotrexato.

### Materiales y Métodos

*Diseño experimental.* Se ha diseñado un estudio experimental, controlado y aleatorizado, realizado in vivo, en el que se han utilizado ratas Wistar. A los animales se les implantó de forma permanente un catéter en la vena yugular para facilitar la toma de muestras.

Se han establecido cuatro grupos. A todos se les administró una dosis de metotrexato de 14 mg/kg mediante perfusión intravenosa de 30 minutos. El ensayo I consiste en la caracterización del ciclo enterohepático del metotrexato y su inhibición por el colestipol diferenciándose a su vez el grupo control (grupo MY), constituido por ratas que reciben metotrexato en perfusión intravenosa y el grupo de estudio (grupo MYCOL) constituido por ratas que reciben además, colestipol por vía oral. El ensayo II constituido por el grupo control (grupo MYB) al que se le administra metotrexato en perfusión intravenosa y el grupo de estudio (grupo MYBCOL) que además recibe colestipol por vía oral. En este ensayo a las ratas se les implantó un catéter en el conducto biliar y otro en la primera porción del intestino (2).

*Técnica analítica.* La valoración de las muestras plasmáticas se ha realizado mediante cromatografía líquida con detección fluorescente con una longitud de onda de excitación de 350 nm y una longitud de onda de emisión de 465 nm. Como fase estacionaria se empleó una

## 320 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

columna Nova-Pack C<sub>18</sub> (150x3.9 mm). La fase móvil consistió en una disolución que contenía tampón fosfato 0.05M pH 6.2 con un 2.5 % de NN-dimetilformamida (v/v), un 0.075 % de acetonitrilo (v/v) y un 0.012 % de peróxido de hidrógeno (v/v).

**Análisis farmacocinético.** Con objeto de caracterizar los parámetros farmacocinéticos individuales del metotrexato se ha realizado el ajuste no lineal de la ecuación representativa del modelo bicompartimental abierto a los datos experimentales, utilizando el programa informático WINNONLIN.

Para cuantificar el número de recirculaciones del metotrexato se ha calculado el número de apariciones (na) de fármaco en plasma (3), utilizando la relación entre el área bajo la curva de concentración plasmática tiempo del fármaco, AUC, obtenida tras la administración de una dosis única de fármaco en ausencia de ciclo enterohepático (CEH) a la que se denomina AUC<sub>0-∞</sub> y el AUC en presencia de CEH, en un tramo experimental al que se denomina AUC<sub>0-tz</sub>.

Para el ensayo I. La relación de las AUC del grupo control y el grupo experimental dará el na debido a circulación CEH y a la circulación CEE. Para el ensayo II. La relación de las AUC del grupo control y el grupo experimental dará el na debido a una posible circulación enteroentérica (CEE), ya que la circulación enterohepática en estos dos grupos está interrumpida.

El valor medio del AUC<sub>0-30</sub> de las ratas control de los dos ensayos (MY y MYB) puede igualarse al término AUC<sub>0-∞</sub>. Como valor de AUC<sub>0-tz</sub> se han utilizado las AUC<sub>0-30</sub> para los dos grupos de tratamiento con resina (MYCOL y MYBCOL).

Las AUC se han calculado por el método trapezoidal.

### Resultados y Discusión

En el cuadro 1 se indican los parámetros farmacocinéticos del modelo bicompartimental intravenoso, tras la administración de metotrexato a los cuatro grupos ensayados.

En los grupos MY, MYCOL los resultados obtenidos indican que la administración de colestipol produce una disminución de la retención del metotrexato en el compartimento periférico. La relación entre la constante de

distribución a compartimento periférico (K<sub>12</sub>) y la constante de eliminación (K<sub>13</sub>) indica que la eliminación predomina sobre la distribución. En los grupos MYB, MYBCOL no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros analizados.

Ninguna de las acciones realizadas produce un cambio significativo en el valor del volumen del compartimento central.

**Tabla 1.**

	MY	MYCOL	MYB	MYBCOL
A <sub>0</sub> (μM)	82.65	41.19	108.58	83.93
B <sub>0</sub> (μM)	0.10	0.18	0.21	0.14
α (h <sup>-1</sup> )	3.58	2.90	4.17	2.73
β (h <sup>-1</sup> )	0.06	0.15	0.17	0.14
K <sub>12</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.29	0.28	0.24	0.095
K <sub>21</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.06	0.15	0.18	0.14
K <sub>13</sub> (h <sup>-1</sup> )	3.28	2.73	3.84	2.61
Vc (L)	0.11	0.25	0.09	0.12
K <sub>12</sub> /K <sub>21</sub>	2.70	1.92	2.19	0.89
K <sub>12</sub> /K <sub>13</sub>	0.10	0.10	0.07	0.041
K <sub>21</sub> /K <sub>13</sub>	0.02	0.05	0.05	0.05

El número de apariciones de metotrexato en sangre a través del CEH y del ciclo enteroentérico (CEE) para los grupos MY, MYCOL y el número de apariciones de metotrexato en sangre a través del CEE para los grupos MYB, MYBCOL se indica en el cuadro 2.

**Tabla2.** Media, desviación estándar, SD, e intervalo de confianza del 95%, IC, del na de los grupos ensayados

Parámetro	naMY CEH+CEE	naMYCOL CEH+CEE	naMYB CEE	naMYBCOL CEE
Media	1.39	0.99	1.03	0.91
SD	0.48	0.34	0.55	0.19
IC	(1.09,1.69)	(0.78,1.21)	(0.66,1.40)	(0.67,1.16)
n	12	11	11	5

Cuando na (CEH+CEE) es mayor de la unidad se evidencia que el fármaco está sujeto a CEH y posible CEE. Cuando na(CEE) es mayor que la unidad se evidencia que el fármaco está sujeto a CEE. Los valores del parámetro na indicados en el cuadro 2 indican que el colestipol administrado por vía oral interrumpe la circulación enterohe-

pática del metotrexato, presentándose como alternativa terapéutica para incorporar a las medidas tradicionales de eliminación forzada de metotrexato.

### **Bibliografía**

1. Borrás C. La semivida de eliminación a las 12 h postperfusión de metotrexato a dosis altas como criterio para su monitorización. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia, 2000.
2. Peris J. Estudio farmacocinético de la interacción metotrexato-colestiramina: implicaciones terapéuticas. Tesis doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. (1995)
3. Kubota K, Yamaoka K. A pharmacokinetic analysis of enterohepatic circulation of ursodeoxycolic acid, a drug with a high hepatic extraction but a small clearance. *Research communication in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1988; 62: 309-326.

### **Autor de contacto:**

*Matilde Merino Sanjuán.*

*matilde.merino@uv.es.*

*Universidad de Valencia.*

*Avda. Vicente A. Estellés s/n 46100. Burjassot.  
Valencia.*

*Telf.: 963544916*

*Fax: 963544911*