

ESTUDIO DE ADSORCIÓN IN SITU DE METOTREXATO Y LEVOFOLINATO A LA COLESTIRAMINA

Matilde Merino¹, Antonio Carrera², Emilio Monte³, Vicente G. Casabó¹ y N Víctor Jiménez-Torres^{1,4}.

¹Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Valencia, Avda. Vicente A. Estellés s/n 46100. Burjassot (Valencia), ² Centro de Salud de Sárdoma, Gerencia de Atención Primaria de Vigo (Pontevedra), ³ Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe, Valencia. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Introducción

La quimioterapia antineoplásica, como componente fundamental del tratamiento farmacológico del cáncer, se fundamenta en parámetros de máxima efectividad terapéutica y mínimos efectos secundarios.

La experiencia clínica con metotrexato, antimetabolito del ácido fólico, es amplia y su respuesta bien conocida en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Para el tratamiento de algunas enfermedades neoplásicas, se administran dosis elevadas de metotrexato, de manera que en el organismo exista suficiente cantidad de fármaco para destruir el tejido canceroso. En estas condiciones, es necesario interrumpir su acción administrando levofolinato cálcico, como factor de rescate para evitar que se dañen los tejidos normales. Una administración excesiva de levofolinato cálcico conduce a una baja respuesta en la terapia con metotrexato (1). Por el contrario, una administración de cantidades de levofolinato insuficientes o durante poco tiempo, o un retraso en el inicio del rescate, se traduce en la aparición de toxicidad.

El metotrexato, a su vez, es un fármaco que sufre ciclo enterohepático, de manera que un porcentaje en torno al 10% de la dosis administrada revierte al lumen intestinal para reabsorberse de nuevo en proporciones importantes, sobre todo cuando se administra a altas dosis (>1-2g/m²). Esta reabsorción del metotrexato puede evitarse administrando colestiramina (2). A su vez, la presencia del adsorbente protege, total o parcialmente, la

mucosa gastrointestinal de la acción lesiva directa del metotrexato.

Las situaciones de potencial toxicidad por metotrexato requieren incrementar la dosis de levofolinato, que también presenta circulación enterohepática (3, 4). Por tanto, la administración de colestiramina conlleva que parte de la dosis de levofolinato que llega al lumen no podría reabsorberse, por ser fijada por el adsorbente. En consecuencia, la presencia simultánea en el lumen intestinal de colestiramina y levofolinato, podría conducir a un resultado negativo al impedir en parte su función de rescate, ya que no volvería a la circulación sistémica.

En este trabajo se han calculado los parámetros que rigen el proceso de adsorción in vitro del metotrexato y levofolinato a la colestiramina, con objeto de diseñar la pauta óptima de administración de colestiramina en pacientes con potencial intoxicación por metotrexato.

Materiales y Métodos

Se utilizan disoluciones que contienen 0.025, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 y 2.5 mg/ml, de metotrexato o levofolinato, preparadas a partir del vial del producto comercializado, utilizando como disolvente una disolución reguladora de fosfatos a pH 6 y pH 7 en el caso del metotrexato y a pH 6 para el levofolinato.

Se toman 10 ml de cada disolución y se depositan en un tubo de vidrio que contiene 20 mg de resincolestiramina®, manteniéndose esta mezcla en un baño termostático a 37°C, y en

agitación controlada (70 r.p.m.), durante 60 minutos. Se centrifugan las muestras a 10.000 rpm durante 15 minutos, se mide el volumen del líquido sobrenadante, se toma una alícuota y se procede a la determinación analítica del metotrexato o del levofolinato cálcico.

La valoración de los fármacos se realizó mediante cromatografía líquida, utilizando un detector UV ($\lambda=303$ nm) y una columna cromatográfica de fase inversa (Spherisorb S5 ODS-2 C-18, 150x4.6 mm). La fase móvil empleada para su cuantificación consistió en una mezcla de acetonitrilo y de una solución acuosa de ácido ortofosfórico 0.05 M (pH 2.7) en proporciones de 16:84 (V/V). La velocidad de flujo de elusión fue de 1 mL/min y el volumen de la muestra inyectada 50 μ L.

Con objeto de caracterizar los parámetros de adsorción del metotrexato y levofolinato a la colestiramina se determinó la concentración de fármaco remanente en la disolución ensayada, C_f , y, por diferencia con la cantidad inicial, la cantidad de fármaco adsorbida por unidad de peso de adsorbente, Q . Para ello, la ecuación correspondiente a la isoterma de Langmuir se ajustó a los datos experimentales disponibles:

$$Q = \frac{Q_m \cdot K \cdot C_f}{1 + K \cdot C_f}$$

en esta expresión Q_m es la cantidad máxima de fármaco que se puede adsorber por unidad de peso al adsorbente y K representa la constante de afinidad del fármaco por el adsorbente.

El ajustado se ha realizado de forma global con todos los datos disponibles obtenidos a pH 6 y pH 7 para el metotrexato y a pH 6 para el levofolinato. Se ha utilizado el método simple de datos y el programa informático PCNONLIN 3.0. La elección de modelo se ha realizado en base a la suma de cuadrados y el coeficiente de variación obtenido en la estimación de los parámetros.

Resultados y Discusión

El modelo de elección se obtuvo al considerar que la capacidad máxima de adsorción de la resina depende del pH del medio y la afinidad por la resina es específica para cada fármaco

estudiado. En el cuadro 1 se muestran los valores de los parámetros obtenidos en el ajuste, valor medio (error estándar). Se indican también los criterios estadísticos de bondad de ajuste, suma de cuadrados de residuales y valor de AIC.

Cuadro 1.

Parámetro	MTX, pH 6	MTX, pH 7	LV pH 6
Q_m (mmol/g)	1.434 (0.027)	1.251 (0.044)	1.434 (0.027)
K (mM ⁻¹)	6.670 (0.579)	6.670 (0.579)	3.649 (0.816)
SS	1.0442		
AIC	12.521		

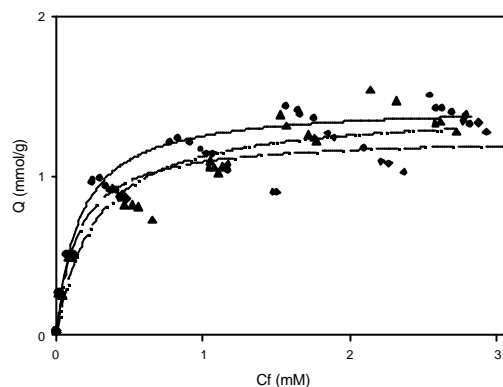


Figura 1. Representación gráfica de las cantidades de fármaco adsorbidas por unidad de peso de resincolestiramina, Q (mmol/g) frente a las concentraciones de fármaco en equilibrio, C_f (mM). (●) MTX pH 6, (◆) MTX pH7 y (■) LV pH 6.

Los resultados obtenidos indican que, para concentraciones iniciales pequeñas de metotrexato o levofolinato (0.025, 0.25 y 0.5 mg/ml) el porcentaje medio de adsorción es siempre superior al 90%, tanto en las experiencias realizadas a pH 6 como en las realizadas a pH 7, por lo que se puede afirmar que casi la totalidad de metotrexato es adsorbido a la colestiramina cuando la relación ponderal metotrexato:resincolestiramina es igual o superior a 0.25, es decir, una solución de 0.5 mg/ml de metotrexato se aclara utilizando una suspensión de 2 mg/ml de resincolestiramina®.

Los resultados obtenidos en los ensayos realizados a pH 6 y a pH 7 indican que la adsorción es mayor a pH 6, para concentraciones iniciales de metotrexato de 1, 1.5, 2 y 2.5 mg/ml, no encontrándose diferencias significativas para las concentraciones iniciales de 0.025, 0.25 y 0.5 mg/ml. Estos resultados sugieren que a concentraciones cercanas a la saturación de la resina, el metotrexato a pH 6 presenta una mayor capacidad de unión que a pH 7. Este punto se confirma al analizar los valores de las constantes de capacidad obtenidas en los ajustados (Tabla1). El pH del medio puede modificar el grado de ionización tanto del adsorbato como del adsorbente. En efecto, a pH 6, existe mayor número de moléculas de colestiramina en su forma ionizada, por lo que en estas condiciones tendrá mayor capacidad para actuar como resina de intercambio aniónico.

La diferencia en las constantes de afinidad de los fármacos ensayados por el adsorbente puede atribuirse a las diferencias existentes entre la estructura molecular de metotrexato y levofolinato. Por otra parte, si se tienen en cuenta los valores de pKa de metotrexato y levofolinato, es de esperar que a pH 6 exista una mayor proporción de moléculas de levofolinato en su forma ionizada en

comparación con metotrexato, por lo que las fuerzas de repulsión entre ellas serán mayores que entre las moléculas de metotrexato.

Por tanto, debido a las diferencias obtenidas entre las constantes de afinidad del metotrexato y levofolinato, no es previsible un desplazamiento de la unión del metotrexato a la colestiramina por el levofolinato.

Bibliografía

1. Bertino JR. Clinical pharmacology of methotrexate. *Med.Pediatr. Oncol.* (1982); 10: 401-411.
2. Peris J. Estudio farmacocinético de la interacción metotrexato-colestiramina: implicaciones terapéuticas. Tesis doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. (1995)
3. Martindale. The Extra pharmacopeia. 32ª ed. London: The pharmaceutical Press. (1999).
4. Jiménez NV, Casabó VG, Sancho V. Manual de procedimientos de farmacocinética clínica. Ed. AFAHPE. Valencia 1997.

Autor de contacto:

Matilde Merino.
matilde.merino@uv.es.
Universidad de Valencia.
Avda. Vicente A. Estellés s/n 46100. Burjassot.
Valencia.
Telf.: 963544916
Fax: 963544911