

ESTUDIO DE LA RECIRCULACIÓN CORPORAL DEL METOTREXATO Y SU MODIFICACIÓN CON COLESTIRAMINA

Matilde Merino¹, Eva Ferrer¹, Alejandra Gómez¹, Manuel Alós² y N Víctor Jiménez-Torres^{1,3}.

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

Introducción

La investigación básica en quimioterapia antineoplásica permite conocer las condiciones óptimas para la utilización de citostáticos, y establecer la relación entre las concentraciones plasmáticas y su efectividad además de los efectos adversos de estos tratamientos.

La experiencia clínica con el metotrexato es amplia y profunda. En concreto, su uso a altas dosis junto con el folinato cálcico para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del osteosarcoma representa el mayor avance en términos de supervivencia libre de enfermedad en el tratamiento de este tumor (1)

La toxicidad del metotrexato se caracteriza por ser aguda, progresiva y de lenta corrección. Es decir, su resolución conlleva varios días, demanda la interrupción del tratamiento con citostáticos y el establecimiento de una serie de medidas de soporte que tratan de soslayar el riesgo sobreañadido a la morbi-mortalidad de estos pacientes. La toxicidad puede prevenirse y reducirse mediante hiperhidratación del paciente y alcalinización de su orina y la administración de folinato cálcico (2). Además de medidas farmacocinéticas como la administración oral de adsorbentes intestinales que impiden que un fármaco con ciclo enterohepático como el metotrexato sea absorbido nuevamente inhibiéndose así este ciclo (3). Este mecanismo de acción permite secuestrar en el lumen intestinal la fracción de medicamento presente en un momento determinado y modificar su farmacocinética y farmacodinamia, en definitiva, su respuesta farmacológica y, posiblemente,

clínica. Por ello la utilización de colestiramina conforma, en situaciones de intoxicación por metotrexato, una alternativa terapéutica potencialmente válida.

En este trabajo se pretende caracterizar como se modifica el comportamiento cinético del metotrexato en presencia de colestiramina así como la influencia de la correcta hidratación en la farmacocinética del metotrexato.

Materiales y Métodos

Se ha diseñado un estudio experimental, controlado y aleatorizado, realizado in vivo, en el que se han utilizado ratas albinas macho de raza Wistar. A los animales se les implantó de forma permanente un catéter en la vena yugular para facilitar la toma de muestras (4).

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 la colestiramina diferenciándose a su vez el grupo control (grupo MY), constituido por ratas que reciben metotrexato en perfusión intravenosa y el grupo de estudio (grupo MYC) constituido por ratas que reciben además, colestiramina 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 MYBC) que además recibe colestiramina 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 (4).

Se han determinado los tiempos óptimos de toma de muestra mediante un modelo de estimación del área bajo la curva y el estudio de las derivadas parciales, seleccionándose los tiempos 5, 20, 45 minutos y 6, 18 y 30 horas postperfusión.

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 columna Nova-Pack C₁₈ (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 hidrogeno (v/v).

Para el análisis farmacocinético individual se ha utilizado el método estándar en dos etapas utilizando el modelo bicompartimental clásico con administración en perfusión IV continua y el programa informático WINNONLIN.

El análisis farmacocinético poblacional, se ha realizado mediante el método no lineal de efectos mixtos implementado en la aplicación NONMEM. Como modelo estructural se ha seleccionado el modelo farmacocinético bicompartimental intravenoso en perfusión corta y eliminación de primer orden desde el compartimento central. Seguidamente se han introducido como covariables la administración de colestiramina, la canulación del conducto biliar y la rehidratación con bomba de perfusión.

Resultados y Discusión

En la figura 1 se representan las concentraciones plasmáticas frente a los tiempos de toma de muestra obtenidas para uno de los animales ensayados en cada uno de los grupos estudiados en el ensayo I.

Los puntos de inflexión positivos que aparecen en las curvas entre las 18 y 30 horas en el grupo MY, que son indicio de la presencia de ciclo enterohepático, desaparecen en el grupo MYC. Además en los últimos tramos del perfil concentración plasmática tiempo la concentración disminuye hasta valores indetectables para la técnica analítica. La prueba χ^2 realizada muestra diferencias

estadísticamente significativas entre estos dos grupos.

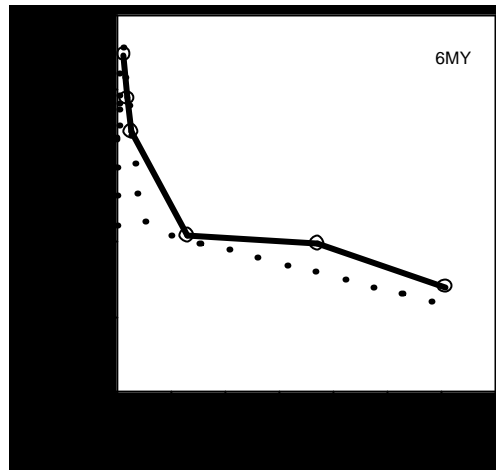


Figura 1. Perfiles Cp/t obtenido en un animal del grupo MY (trazo continuo) y en un animal del grupo MYC (trazo punteado).

En la figura 2 se representan los perfiles de las concentraciones plasmáticas de metotrexato en función del tiempo obtenidos en el ensayo II.

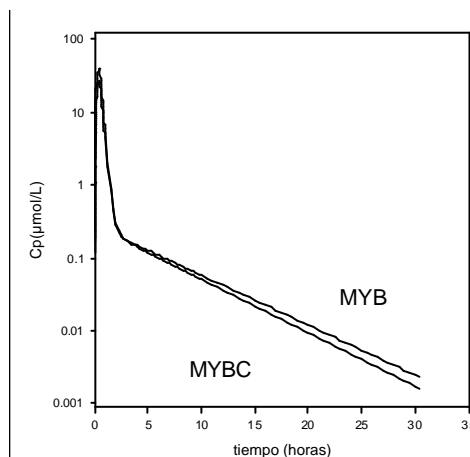


Figura 2

Los valores de concentración plasmática-tiempo en este ensayo son similares a los obtenidos en el grupo control del ensayo I (MY), lo que indica que la no rehidratación de estos animales impide visualizar la mayor eliminación de metotrexato por vía biliar inducida en este grupo.

En el cuadro 1 se muestran los valores medios de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en

los cuatro grupos de estudio tras el ajuste realizado con el programa informático Winnonlin.

Tabla 1

	MY	MYC	MYB	MYBC
K_{12} (h^{-1})	0.29	0.15	0.24	0.11
K_{21} (h^{-1})	0.06	0.11	0.18	0.17
K_{13} (h^{-1})	3.28	3.43	3.84	2.44
Vc (L)	0.11	0.13	0.09	0.09
K_{12}/K_{21}	2.70	1.18	2.19	1.13
K_{12}/K_{13}	0.10	0.05	0.07	0.11
K_{21}/K_{13}	0.02	0.03	0.05	0.07

En el ensayo I (MY, MYC) los resultados obtenidos indican que la administración de colestiramina produce una disminución de la retención del metotrexato en el compartimento periférico. La relación entre la constante de distribución a compartimento periférico (K_{12}) y la constante de eliminación (K_{13}) indica que la eliminación predomina sobre la distribución. En el ensayo II (MYB, MYBC) 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.

El cuadro 2 muestra los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con el modelo no lineal de efectos mixtos en función de las covariables analizadas.

Los resultados obtenidos muestran que la administración de la resina a la rata aumenta un 27% el aclaramiento y la deshidratación lo disminuye en un 34%. El volumen en el compartimento central no está influenciado por ninguno de los predictores estudiados.

Los resultados obtenidos mediante la utilización del NONMEN están en concordancia con los obtenidos mediante el método estándar en dos etapas.

Los resultados obtenidos en el estudio permiten afirmar que la administración por vía oral de colestiramina manteniendo una hidratación adecuada, puede representar una alternativa terapéutica para incorporar a las medidas tradicionales de eliminación forzada de metotrexato.

Tabla 2 .Parámetros de efecto fijo y de efecto aleatorio obtenidos en el análisis de predictores del modelo desarrollado. (FMO=16.40)

Parámetro	Covariables	Tendencia central (EE)
	-	0.364 (0.0197)
$Cl = \theta_{CL} \cdot \theta_{CL}^{RE} \cdot \theta_{DESH}^{DESH} \cdot \eta_{CL}$	θ_{CL}^{RE}	1.27 (0.0607)
	θ_{DESH}^{DESH}	0.663 (0.0718)
$Vc = \theta_{Vc}$	-	0.173 (0.0115)
	-	0.0737 (0.0119)
$Q = \theta_Q \cdot \theta_Q^{Rcol} \cdot \theta_Q^{BILI} \cdot \theta_Q^{RcolB}$	θ_Q^{Rcol}	0.5048(0.0755)
	θ_Q^{BILI}	0.312 (0.0791)
	θ_Q^{RcolB}	3.35 (0.925)
	-	1.62 (0.510)
$Vp = \theta_{Vp} \cdot \theta_{Vp}^{RE} \cdot \theta_{Vp}^{BILI} \cdot \theta_{Vp}^{RB}$	θ_{Vp}^{RE}	0.338 (0.0927)
	θ_{Vp}^{BILI}	0.0998 (0.0343)
	θ_{Vp}^{RB}	5.39 (1.72)
Variabilidad residual		51.96
Variabilidad interindividual Cl		19.80

Bibliografía

1. Bacci G, Ferrari S, Bertioni F, Ruggieri Picci P. Long term outcome for patients with non methastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopédico Rizzoli according to the Istituto Ortopédico Rizzoli/osteosarcoma-2 Protocol: an updated report. En Cancer Today. Feb 2001; 26:8.
2. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: New applications of an old drug. Cancer 1978; 41:36-51.
3. Chyka PA, Holley JE, Mandrell TD, Sugathan P. Correlation of drug pharmacokinetics and effectiveness of multiple-dose activated charcoal therapy. Ann Emerg Med. 1995; 25: 356-362.
4. Peris J. Estudio farmacocinético de la interacción metotrexato-colestiramina: implicaciones terapéuticas. Tesis doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. (1995).

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