

Model Farmacocinético Flujo-Dependiente. Aplicación Clínica a la Digoxina

Pietro FAGIOLINO, Rosa EIRALDI y Marta VAZQUEZ

Cátedra de Farmacología y Biofarmacia,
Facultad de Química, C.C. 1157,
11800 Montevideo, Uruguay

RESUMEN. Se propone un modelo farmacocinético compartimental (SIMULFIS) en donde se consideran los flujos sanguíneos del organismo. Aplicado a la Digoxina, se estudiaron las consecuencias farmacocinéticas y los niveles plasmáticos y tisulares de la droga, al alterar el gasto cardíaco y los flujos sanguíneos en el cuerpo humano. Se analiza en base al modelo, la interacción Digoxina-Amiodarona. Los resultados de las simulaciones demuestran un aumento de la captación tisular y disminución de la concentración plasmática de Digoxina durante el ejercicio físico. El modelo asume un único mecanismo en la interacción Digoxina-Amiodarona, que explica el aumento de la biodisponibilidad oral, la disminución de la eliminación renal y hepática, y el inalterado volumen de distribución de la Digoxina.

SUMMARY. "Flow-Dependent Pharmacokinetic Model. Clinical Application to Digoxin". A compartmental pharmacokinetic model (SIMULFIS) considering the body fluid systems is proposed. The consequences on Digoxin pharmacokinetic and on plasma and tissue levels, varying cardiac output and organ blood flows, were studied. Digoxin-Amiodarone interaction was analysed according to this model. Simulated Digoxin levels show an increased tissue uptake and a reduced plasma concentration of drug during physical exercise. The SIMULFIS model assume a single mechanism for the Digoxin-Amiodarone interaction, which explains the increased oral bioavailability, the reduced hepatic and renal elimination, and the unaltered distribution volume of Digoxin.

INTRODUCCION

La Farmacocinética ha permitido describir la absorción y disposición de los medicamentos en los organismos-vivos, analizando la evolución temporal de las concentraciones de fármaco en diferentes fluidos biológicos.

Para su interpretación se ha valido de modelos compartimentales, los cuales pueden agruparse en *Clásicos* y *Fistológicos*. Los modelos Clásicos fueron y son los más comunmente utilizados, en donde cada compartimiento no tiene correlato anatómico sino que refiere a un conjunto de órganos o partes de órganos que equilibran en forma simultánea sus concentraciones.

PALABRAS CLAVE: Modelo farmacocinético, Flujos sanguíneos, Digoxina, Interacciones fisiológicas y Farmacocinéticas.

KEY WORDS: Pharmacokinetic model, Blood flows, Digoxin, Physiological and pharmacokinetic interactions

Los modelos *Fistológicos* dividen al organismo en compartimientos anatómicos interconectados a través de sus sistemas fluidos.

Siendo los modelos *Clásicos* más conocidos por parte de los investigadores farmacocinéticos, se brinda en la sección bibliográfica algunas referencias que clarifican los principios y aplicaciones de los modelos *Fistológicos*¹⁻⁵.

Si bien se han atribuido importantes cualidades a los modelos *Fistológicos*, principalmente en cuanto a permitir un más fácil escalado cuando se quieren pasar los resultados de una investigación o desarrollo farmacéutico de una especie animal a otra, existe a nuestro entender una dificultad en el manejo farmacocinético y en la extrapolabilidad interespecie. En parte contribuye a esta complejidad la utilización de parámetros recabados *in vitro*, y la no necesaria equivalencia de los procesos bioquímicos y fisiológicos para órganos de diferentes especies.

En este artículo proponemos un modelo intermedio entre *Clásico* y *Fistológico*, que permita estudiar la farmacocinética de los medicamentos teniendo en cuenta las variaciones fisiológicas y fisiopatológicas del paciente (modelo SIMULFIS: simulador fisiológico).

BASES TEORICAS DEL MODELO SIMULFIS

Según lo adelantado en la introducción, el modelo que se propone no responde al concepto de modelo *Fistológico*, tan sólo intenta redistribuir mediante compartimientos intercomunicados por los flujos sanguíneos, lo que se conoce como Compartimiento Central en los modelos *Clásicos*.

La Figura 1 ilustra un modelo *Bicompartimental Clásico*, en donde los procesos cinéticos son de primer orden. El compartimiento A simboliza el sitio de absorción, el compartimiento 1 refiere a todas las zonas del organismo que se equilibran rápidamente (Compartimiento Central), y el compartimiento 2 agrupa a las demás zonas que se equilibran simultáneamente a tiempos posteriores con el compartimiento 1 (Compartimiento Periférico).

La Figura 2 ilustra un posible modelo SIMULFIS de trabajo, en donde los compartimientos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14 y 15 están incluidos en el Compartimiento Central de la figura 1. Los compartimientos 7, 10 y 13 pueden ser constituyentes del Compartimiento Periférico de la Figura 1, o posibles compartimientos periféricos de un modelo *Clásico* de 4 compartimientos, 3 de ellos periféricos.

Una peculiaridad a observar del modelo SIMULFIS es la distribución compartimental a nivel de la interconexión Central-Periférico.

A modo de ejemplo, si analizamos los compartimientos 5, 6 y 7, vemos que el compartimiento central está subdividido en dos (compartimiento 5 y 6), simulando la región arterial y venosa respectivamente. Los intercambios de sustancias con la periferia o "tejido" se realiza por ingreso desde "arteria" y salida hacia "vena".

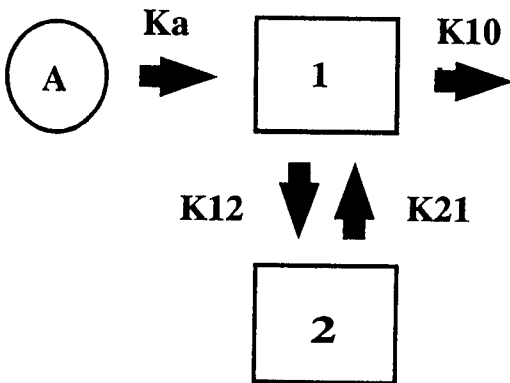


Figura 1. Modelo Bicompartimental Clásico. A: sitio de absorción; 1: compartimiento central; 2: compartimiento periférico.

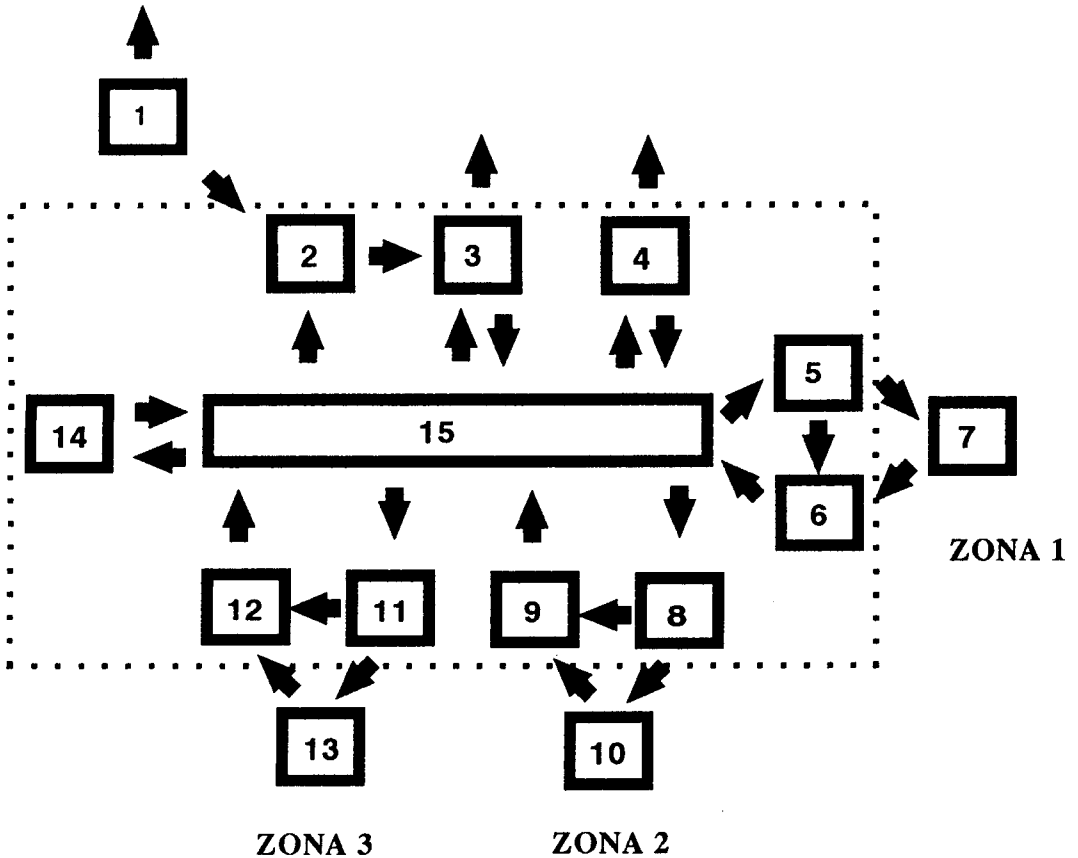


Figura 2. Modelo SIMULFIS. 1: sitio de absorción; 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15: compartimientos centrales; 7, 10, 13: compartimientos periféricos.

El entrecomillado significa que lo tisular no es anatómicamente un tejido, con sus espacios intra y extracelular, sino la simple identificación cinética del intercambio de sustancia de acuerdo al modelo *Clásico*. Lo arterial y venoso tampoco se limita a la zona vascular propiamente dicha, sino que involucra además otros espacios rápidamente equilibrados con la sangre arterial y venosa respectivamente.

Esta situación se basa en el concepto fisiológico de que la difusión de solutos a nivel capilar entre sangre y líquido intersticial, se realiza desde el cabo arteriolar-intersticio y desde el intersticio-cabo venocapilar. Nos referiremos en lo que sigue a compartimientos arteriales, venosos y tisulares, sin entrecomillado.

Cuando no deseamos considerar el intercambio entre Central y Periférico, los compartimientos arteriales y venosos lo colapsamos en uno solo (compartimientos 2, 3, 4, 14 y 15).

Observando la Figura 2, podemos comenzar a identificar zonas claves del cuerpo humano tales como: sitio de absorción oral que generalmente se atribuye a la luz del tracto intestinal (compartimiento 1); zona del Compartimiento Central receptora de la absorción oral, Intestino (compartimiento 2); Hígado (compartimiento 3); Riñón (compartimiento 4); zona 1 que puede albergar un órgano de interés (compartimientos 5, 6 y 7); zona 2 que puede albergar otro órgano de interés

(compartimientos 8, 9 y 10); zona 3 (compartimientos 11, 12 y 13); zona potencial del compartimiento central que no interviene en la disposición del fármaco (compartimiento 14); bomba propulsora por la cual pasa toda la sangre del individuo, vena cava - corazón - pequeña circulación - arteria aorta (compartimiento 15).

Obviamente que el modelo esquematizado en la figura 2, es uno de los más sencillos que se pueden formular según esta concepción de flujos sanguíneos, pero a su vez permite una buena adaptación a situaciones multicompartmentales clásicas. La complejidad del modelo SIMULFIS puede aumentar acorde al objetivo que persiga el investigador. Nótese que no interesa por el momento investigar la distribución tisular del fármaco en órganos tales como intestino, hígado o riñón.

El modelo propuesto se adapta bien a situaciones operativas de un estudio farmacocinético, en donde las muestras sanguíneas pueden ser tomadas de una vena alejada del sitio de acción (compartimiento 9), o de la arteria (compartimiento 5), de la vena (compartimiento 6) y del sitio de acción (compartimiento 7). La administración puede ser parenteral, ya sea intravenosa por bolus (compartimiento 12), ya sea perfusión intravenosa con cinética de orden cero (compartimiento 12), ya sea intramuscular, percutánea, sublingual o rectal con velocidad de absorción de primer orden (compartimiento 12), ya sea intraarterial (compartimientos 5, 8 u 11).

ASIGNACION DE PARAMETROS DEL MODELO SIMULFIS

Los valores de volúmenes compartimentales y constantes de velocidad, no necesitan ser obtenidos de experiencias *in vitro*, *in situ* o *ex vivo*. Es necesario contar con un estudio farmacocinético realizado en el hombre, por ejemplo, e interpretado de acuerdo al modelo farmacocinético *Clásico*. A partir de las microconstantes del modelo *Clásico* y consideraciones fisiológicas de flujos sanguíneos, se adaptan las constantes al modelo SIMULFIS.

Como ejemplo trabajaremos sobre una experiencia clínica efectuada en nuestro laboratorio, que consistió en la administración oral de 0,75 mg de Digoxina a un voluntario sano. Se procesaron datos de concentraciones plasmáticas de Digoxina durante 30 horas de monitoreo seriado.

El análisis farmacocinético compartimental clásico produjo las siguientes microconstantes: fracción de dosis biodisponible asignada de 0,85; volumen de Compartimiento Central de 70000 mL (V_c); constante de velocidad de absorción de 5 h^{-1} (k_a); constante de velocidad de transferencia Central-Periférico de $0,59 \text{ h}^{-1}$ (k_{12}); constante de velocidad de transferencia Periférico-Central de $0,22 \text{ h}^{-1}$ (k_{21}); constante de velocidad de eliminación de $0,20 \text{ h}^{-1}$ (k_{10}). La constante de velocidad de eliminación se descompuso en hepática de $0,04 \text{ h}^{-1}$ ($k_{10 \text{ hepática}}$) y renal de $0,16 \text{ h}^{-1}$ ($k_{10 \text{ renal}}$), según información bibliográfica ⁶.

De acuerdo a datos fisiológicos de un individuo sano en condiciones de baja actividad física y gasto cardíaco de 5000 mL de sangre por minuto, los parámetros fisiológicos más relevantes adaptados a volúmenes plasmáticos son: gasto cardíaco de 3000 mL/min; flujo intestinal (región esplácnica sin considerar Hígado) de 600 mL/min; flujo hepático (aporte de vena Porta y arteria hepática) de 900 mL/min; flujo renal de 780 mL/min; flujo muscular cardíaco (zona 1 SIMULFIS) de 120 mL/min; flujo muscular esquelético (zona 2 SIMULFIS) de 480 mL/min; flujo del resto del organismo (zona 3 SIMULFIS) de 720 mL/min.

Volúmenes compartimentales

Teniendo en cuenta el volumen sanguíneo de las cámaras del corazón y pequeña circulación, el volumen del líquido intersticial pulmonar, y el volumen total de agua extracelular del organismo, se puede asumir que el compartimiento 15 del modelo SIMULFIS posee un volumen aproximado al 4,5% de todo el volumen del Compartimiento Central (3000 mL). Por lo tanto el resto de los compartimientos del modelo que conforman el Compartimiento Central se reparten el 95,5 % restante (67000 mL).

Como el modelo SIMULFIS es una adaptación del modelo compartimental Clásico según la distribución de flujos sanguíneos, el volumen de cada compartimiento (2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14) es proporcional al flujo que le corresponde. Por ejemplo, al compartimiento 4 (riñón) le corresponde un volumen de 67000 multiplicado por el flujo renal, dividido por el gasto cardíaco, que resulta de 17420 mL para la Digoxina.

Con respecto al compartimiento 3 (hígado) y al compartimiento 2 (intestino), se pueden realizar diferentes consideraciones. Por el momento nos resulta más apropiado asignar al Hígado un volumen 9/15 y al intestino un volumen 6/15 del correspondiente al flujo esplácnico (900 mL/min), que está de acuerdo con la mayor capacidad fisiológica del Hígado de albergar sangre que toda la región del tracto digestivo. No obstante es un criterio a manejar por el investigador. De todas formas el volumen que le corresponde a cada subcompartimiento del Central no afecta mayormente el resultado de la simulación, ya que las constantes de velocidad, que seguidamente discutiremos, dependen de dichos volúmenes y en el contexto general del modelo SIMULFIS las asignaciones de valores se compensan.

Los volúmenes arteriales y venosos de las zonas 1, 2 y 3, pueden responder a la característica fisiológica de mayor capacitancia del sistema venoso con respecto al sistema arterial. Aquí tampoco afecta la simulación la asignación de volúmenes, ya que las constantes de velocidad compensarán el apartamiento de la realidad. Hemos asumido una distribución equitativa, arteria/vena igual a 1.

Constantes de velocidad de salida del compartimiento Central

Para la asignación de valores de las constantes de velocidad que involucren salida de fármaco de los subcompartimientos del Central, con destino al exterior o a los compartimientos periféricos, se deben manejar los conceptos de clearance.

El clearance de eliminación renal para la Digoxina del modelo *Clásico* vale 11200 mL/h (0.16 h⁻¹ multiplicado por 70000 mL). Dicho valor debe mantenerse en el modelo SIMULFIS, por lo que la constante de velocidad de eliminación renal se transforma en 0,643 h⁻¹ (11200 mL/h dividido por 17420 mL).

Con respecto a la transferencia hacia el compartimiento Periférico, al seguir la Digoxina un modelo bicompartimental clásico, los compartimientos 7, 10 y 13 ofrecerán la misma resistencia para recibir al fármaco, y por consiguiente las constantes de velocidad 5-7, 8-10, 11-13 serán idénticas. El valor se obtiene multiplicando 0.59 h⁻¹ por 70000 mL y dividiendo por la suma de los volúmenes de los compartimientos 5, 8 y 11.

Constantes de velocidad de entrada al compartimiento Central

Las constantes cinéticas de los procesos de ingreso de fármaco al compartimiento Central del modelo SIMULFIS no se ven alteradas con respecto al modelo Clásico, ya que los compartimientos 1, 7, 10 y 13 no están interconectados directamente entre sí.

Constantes de velocidad dentro del compartimiento Central

Para la asignación de las constantes de velocidad que conectan los compartimientos centrales del modelo SIMULFIS, hay que considerar el balance de los clearances de entrada y de salida de los compartimientos y de las zonas involucradas.

Si consideramos el compartimiento 4 (Riñón), la constante de salida hacia el compartimiento 15 está dada por el flujo del órgano dividido por el volumen del compartimiento, que expresada en horas resulta de 2,69 h⁻¹. El clearance de pérdida de sustancia del compartimiento 4 es entonces 58060 mL/h (17420 mL multiplicado por la suma de 0,643 h⁻¹ y 2,69 h⁻¹). Por balance de masas el clearance de entrada es también 58060 mL/h. Dividiendo dicho clearance por el volumen del compartimiento 15, se obtiene la constante de entrada al compartimiento 4.

Considerando la zona 1 (músculo cardíaco), el procedimiento de asignación de las constantes de velocidad es el siguiente: desde el compartimiento 5 se pierde sustancia por el flujo hacia el compartimiento 6 y por la salida hacia el compartimiento 7. El clearance de pérdida de fármaco desde el compartimiento 5 debe ser igual al clearance de entrada al compartimiento 5, y por consiguiente corresponde a la zona 1. El balance obliga a que el clearance de entrada al compartimiento 5 sea también igual al clearance de salida del compartimiento 6.

Teniendo en cuenta todas las consideraciones anteriores, podemos resumir en la Tabla 1 las constantes de velocidad del modelo SIMULFIS para la Digoxina, cuando un individuo no realiza actividad física (caso Referencia). Tales parámetros fueron introducidos a un programa escrito en lenguaje Basic, para una dosis de 750000 ng, integrando numéricamente por el procedimiento de Runge-Kutta con paso de integración de 0,002 horas.

El programa de simulación permite la opción de generar concentraciones-tiempo luego de dosis única o luego de dosis múltiples, pudiéndose ingresar los valores iniciales del sistema, es decir las cantidades de fármaco en cada compartimiento al momento cero de la simulación.

El análisis farmacocinético por ajuste de las concentraciones-tiempo generadas en la simulación a una curva triexponencial, reprodujo las mismas microconstantes del modelo *Clásico*, lo cual valida la asignación de constantes del modelo SIMULFIS.

INTERACCIONES FISIOLÓGICAS SIMULADAS PARA LA DIGOXINA

Reducción del flujo sanguíneo esplácnico-renal (caso 1)

Con esta simulación se pretende estudiar la afectación del perfil plasmático de Digoxina cuando se reduce a la mitad el flujo esplácnico-renal, dirigiendo la sangre a las zonas 1, 2 y 3 del modelo SIMULFIS.

Transferencia	Constante (1/h)
Eliminación en el sitio de absorción	0,75
Absorción (1-2)	5,00
Bomba-Intestino (15-2)	12,0
Intestino-Hígado (2-3)	4,48
Bomba-Hígado (15-3)	6,94
Eliminación hepática (3-0)	0,23
Hígado-Bomba (3-15)	4,48
Bomba-Riñón (15-4)	19,4
Eliminación renal (4-0)	0,64
Riñón-Bomba (4-15)	2,69
Bomba-Arteria 1 (15-5)	3,65
Bomba-Arteria 2 (15-8)	14,6
Bomba-Arteria 3 (15-11)	21,9
Arterias-Venas (5-6) (8-9) (11-12)	5,37
Arterias-Tejidos (5-7) (8-10) (11-13)	2,80
Tejidos-Venas (7-6) (10-9) (13-12)	0,22
Venas-Bomba (6-15) (9-15) (12-15)	8,17
Bomba-Plexo Cutáneo (15-14)	0
Plexo Cutáneo-Bomba (14-15)	0

Tabla 1. Constantes de velocidad del modelo SIMUFLIS para Digoxina flujo esplácnico-renal: 56% del gasto cardíaco (referencia).

Aumento del flujo sanguíneo del plexo venoso cutáneo (caso 2)

El caso Referencia (flujo sanguíneo esplácnico-renal 56% del gasto cardíaco) asumía como nulo el flujo sanguíneo a nivel del plexo venoso cutáneo (véase transferencias cero en el compartimiento 14 de la Tabla 1).

En esta simulación se considera que el flujo por el plexo cutáneo constituye un 30% del gasto cardíaco, con detrimento de la región esplácnica-renal.

Aumento del gasto cardíaco (caso 3)

Se simulan los niveles de Digoxina para una situación de gasto cardíaco cuatro veces superior al de ausencia de actividad física (caso Referencia), manteniendo la misma distribución de flujos sanguíneos.

Disminución del gasto cardíaco (caso 4)

Se simulan los niveles de Digoxina cuando el gasto cardíaco está reducido un 50% con respecto al caso Referencia.

Ejercicio físico (caso 5)

La situación de ejercicio físico implica un aumento del gasto cardíaco, una vasoconstricción esplácnica-renal, una vasodilatación del tejido cardíaco y muscular esquelético, y un aumento del flujo a nivel del plexo venoso cutáneo para liberar el calor producido. Se ha simulado por tanto, una situación que combina los casos 1, 2 y 3, con las siguientes condiciones: gasto cardíaco de 12000 mL/min de plasma; flujo de la región esplácnica-renal 14%, del plexo cutáneo 30%, de la zona 1 10%, de la zona 2 40% y de la zona 3 6% del gasto cardíaco.

Discusión de los casos simulados

La Figura 3 muestra los niveles plasmáticos de Digoxina para los casos 1, 2, 3 y 4, referidos a la simulación Referencia. La Figura 4 representa los perfiles de cantidad de Digoxina a nivel del tejido cardíaco (compartimiento 7 del modelo SIMULFIS). La Tabla 2 resume los parámetros farmacocinéticos según el modelo bi-compartimental Clásico de las diferentes simulaciones realizadas con el modelo SIMULFIS.

Puede observarse de la Figura 3, cómo el retiro de sangre desde los órganos depuradores de Digoxina, hacia otras regiones del organismo (flujo esplácnico-renal disminuído, flujo en plexos cutáneos aumentado, casos 1 y 2) disminuye la velocidad de eliminación del fármaco. Desde el punto de vista cinético no sorprende esta observación, ya que al pasar menos sangre por unidad de tiempo a través de dichos órganos, la droga permanecerá durante más tiempo en el organismo.

La variación del gasto cardíaco no trae aparejado una alteración en la semivida de eliminación de la Digoxina. Según la Figura 4 los niveles tisulares de Digoxina son similares cuando la variable es el gasto cardíaco, salvo los valores de las primeras horas que reflejan un cambio de velocidad de absorción y pequeña alteración de biodisponibilidad (consultar en la Tabla 2 los casos Referencia, 3 y 4).

Cuando la sangre es desviada hacia los plexos cutáneos, se disminuye la eliminación de Digoxina y en consecuencia más cantidad de fármaco es disponible en el tejido (caso 2).

Sin embargo, el desvío de la sangre hacia las zonas 1, 2 y 3 desde la región esplácnica-renal, contribuye a un mayor ingreso de Digoxina al tejido, no sólo por disminuirse la eliminación sino también por una mayor captación tisular (caso 1). La tabla II muestra un incremento de k_{12} (caso 1) aún cuando no se le modificó la constante de velocidad de entrada al tejido en el modelo SIMULFIS.

El ejercicio físico (caso 5) reúne las observaciones de los casos 1, 2 y 3. Esta situación de actividad intensa obviamente no se observará durante mucho tiempo en la realidad. La Figura 5 ilustra los niveles plasmáticos y tisulares de Digoxina para un caso en el que durante las primeras 10 horas las condiciones son sin actividad física, de 10 a 12 horas la simulación de ejercicio, y luego restablecimiento de las condiciones iniciales desde 12 hasta 24 horas.

La caída de niveles plasmáticos y ascenso de niveles tisulares de Digoxina

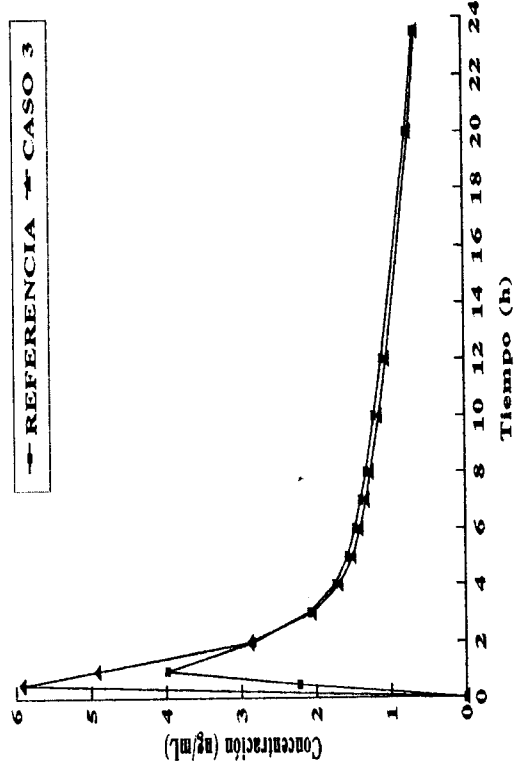
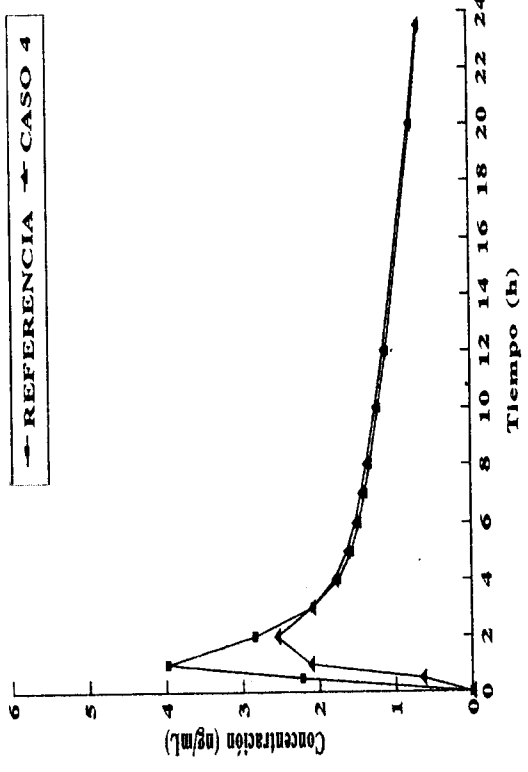
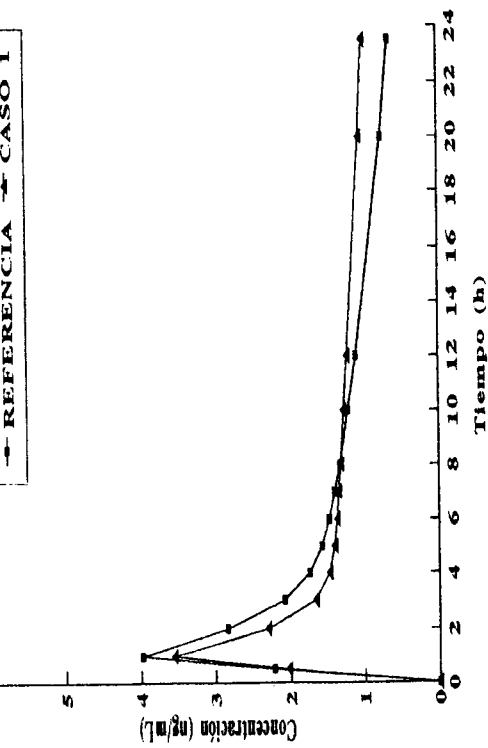
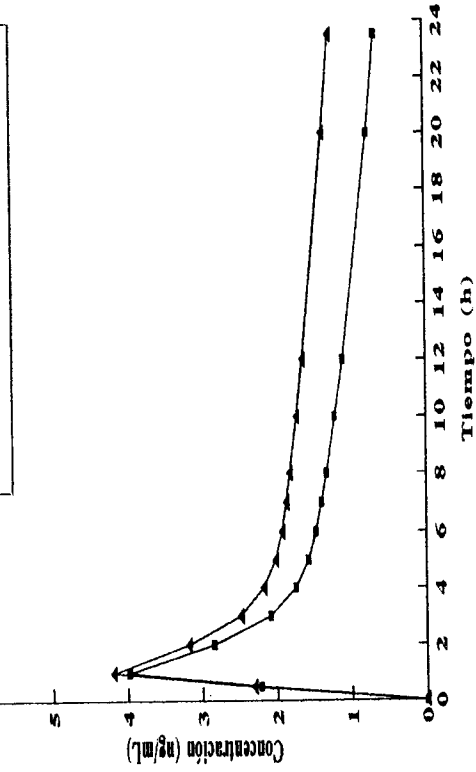


Figura 3. Concentraciones plasmáticas de Digoxina simuladas por el modelo SIMULFIS (ver en el texto el significado de los casos: Referencia, 1, 2, 3 y 4).

Parámetros	Referencia	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Vc (L)	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0
Beta (1/h)	0,046	0,017	0,023	0,046	0,046
Alfa (1/h)	0,96	1,26	0,88	0,96	0,96
K12 (1/h)	0,59	0,96	0,59	0,59	0,59
K21 (1/h)	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
K10 (1/h)	0,20	0,10	0,093	0,20	0,20
ABC 0-inf (ng.h/mL)	44,5	88,5	96,0	46,0	43,5
K10 x ABC 0-inf (ng/mL)	8,9	8,9	8,9	9,2	8,7

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos según modelo bicompartimental clásico. Concentraciones simuladas de Digoxina según modelo SIMUFLIS. VC: Volumen del compartimiento central. ABC 0-inf: Area bajo la curva desde cero a infinito. Alfa, Beta, K12, K21, K10: Macro y microconstantes cinéticas.

durante el ejercicio, están de acuerdo con lo informado por otros investigadores en experiencias *in vivo*^{7,8}. Se ha propuesto un cambio de afinidad de los receptores de Digoxina durante el ejercicio⁹, que le permite al fármaco ingresar a las células del tejido muscular en mayor proporción. Con el modelo SIMULFIS no fue necesario alterar la cinética de entrada al tejido para reproducir la situación experimental de ejercicio.

INTERACCIONES FARMACOCINETICAS SIMULADAS PARA LA DIGOXINA

Lejos de haber agotado las posibilidades del modelo SIMULFIS para analizar las variaciones fisiológicas de un individuo con relación a la Digoxina, máxime teniendo en cuenta que las mismas se producen espontáneamente y/o periódicamente a lo largo del día, analizaremos algunas interacciones desde el punto de vista farmacocinético.

Alteración de la biodisponibilidad

Es conocida la interacción de los antiácidos, algunos alimentos y los laxantes sobre la biodisponibilidad de la Digoxina¹⁰. También ha merecido publicaciones la variable biodisponibilidad de la Digoxina, condicionada por la Forma Farmacéutica y la cinética de disolución del fármaco¹¹.

Investigaciones de nuestro grupo de trabajo¹² han permitido identificar alteraciones en la cinética de disolución de comprimidos de Digoxina cuando están presentes antiácidos a base de Hidróxidos de Aluminio y Magnesio, o leche, o fibras evacuantes intestinales. Modificando racionalmente las constantes de absorción y/o eliminación desde la luz intestinal del modelo SIMULFIS (compartimiento 1), se han simulado las consecuencias clínicamente demostradas.

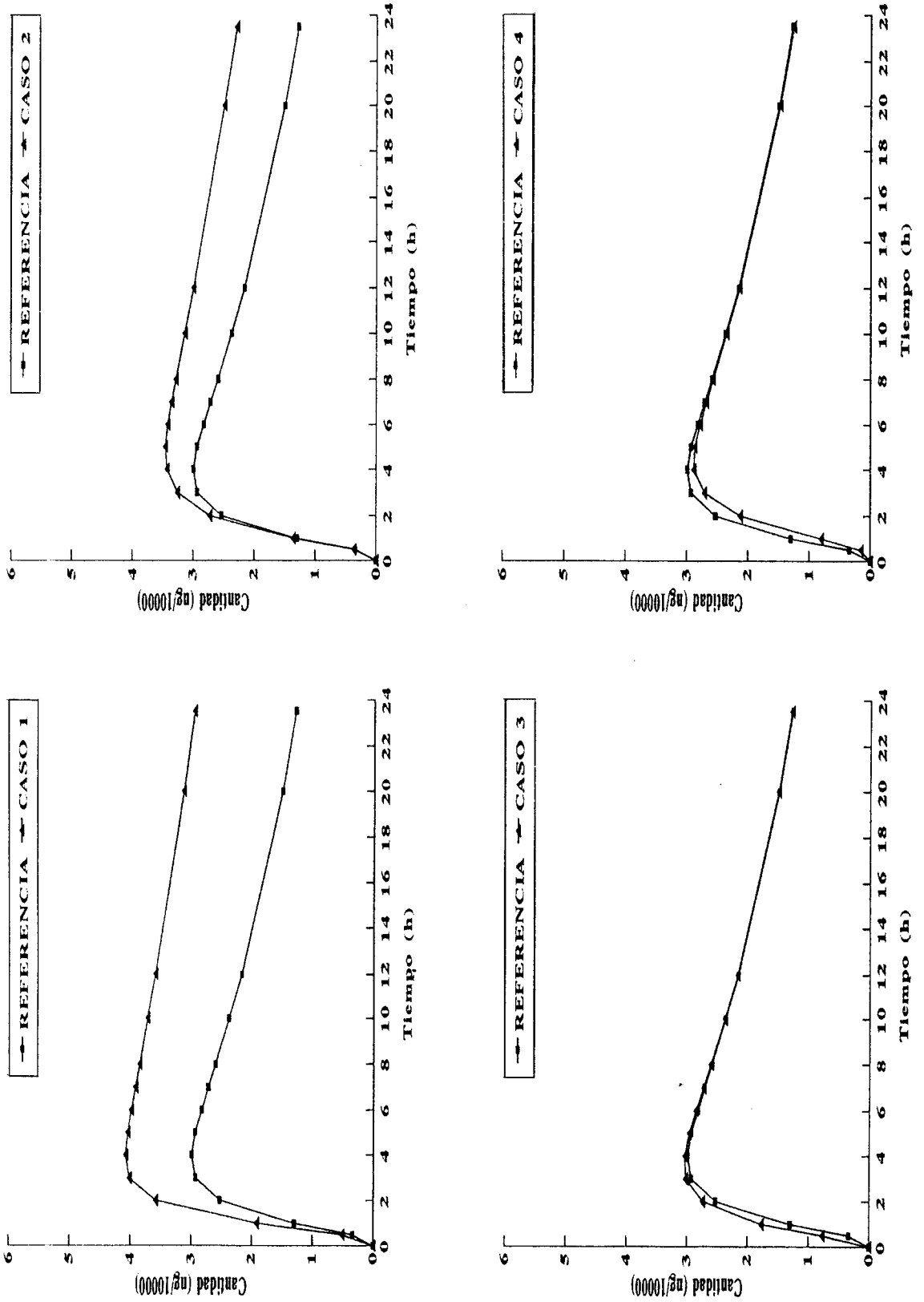


Figura 4. Niveles tisulares de Digoxina simulados por el modelo SIMULFIS (ver en el texto el significado de los casos: Referencia, 1, 2, 3 y 4).

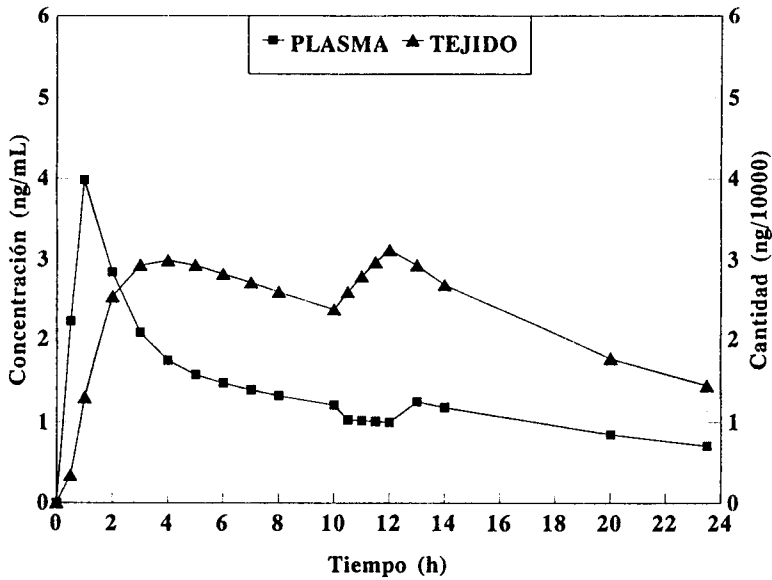


Figura 5. Concentraciones plasmáticas y niveles tisulares de Digoxina simulados por el modelo SIMULFIS, cuando se considera ejercicio físico entre 10 y 12 horas.

Interacción con Amiodarona

La interacción Digoxina-Amiodarona ha sido reportada como de causa multifactorial. Por un lado se establece un aumento de la semivida de eliminación de Digoxina ¹³, sin afectarse el volumen de distribución ¹⁴. Se informan disminuciones del clearance renal y del clearance hepático ¹⁵, a la vez que habría un desplazamiento tisular de la Digoxina ¹⁶. También la biodisponibilidad de Digoxina estaría incrementada con la coadministración de Amiodarona ¹⁷.

Todos estos factores contribuirían a elevar significativamente las concentraciones de Digoxina, cuando se coadministra Amiodarona en dosis mayores de 400 mg/día.

Sería muy casual que la Amiodarona interfiriera diferentes procesos farmacocinéticos de la Digoxina, si no fuera mediado por un mismo mecanismo. Diferentes modificaciones cinéticas del modelo SIMULFIS nos conducen a suponer que la Amiodarona interfiere a nivel del transporte transmembranaral de la Digoxina en todo el organismo. Así pues, al disminuirse el ingreso al hepatocito se disminuye el clearance metabólico hepático y también la secreción biliar (importante mecanismo de excreción de la Digoxina ¹⁸). Al disminuirse la secreción hacia el duodeno por vía biliar se evita la sucesiva pérdida de droga por eliminación desde el tracto intestinal, que conlleva esta circulación enterohepática para la Digoxina, con lo que aumenta la biodisponibilidad oral (efecto que se minimiza cuando la Digoxina se administra por vía intravenosa ¹⁹).

Al disminuirse el ingreso a las células de los túbulos renales, se disminuye el clearance renal de Digoxina (secreción tubular como principal mecanismo de excreción renal de la droga ²⁰). Al disminuirse el ingreso a todas las células del organismo y también la salida desde ellas, no se afecta el volumen de distribución de estado estacionario de la Digoxina, a la vez que emula una menor captación tisular.

Es decir que el mismo mecanismo estaría involucrado en todos los procesos cinéticos, explicando todas las observaciones experimentales. Afectando todas las constantes de velocidad del modelo SIMULFIS, que no dependen del flujo sanguíneo, por un factor de 0,75, se obtienen los perfiles plasmáticos y tisulares de Digoxina en presencia de Amiodarona, con relación a la situación de Referencia (Figura 6).

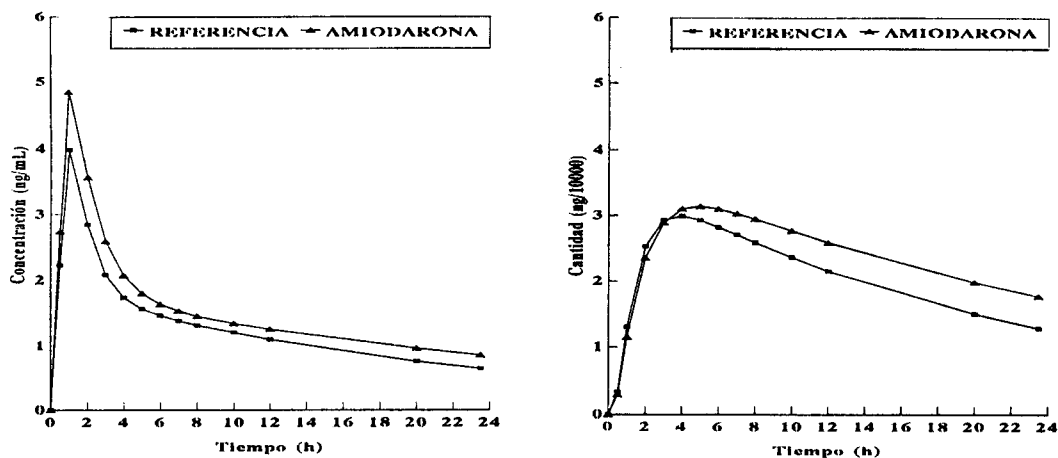


Figura 6. Concentraciones plasmáticas de Digoxina simuladas por el modelo SIMULFIS, sin coadministración (Referencia) y con coadministración de Amiodarona.

IMPPLICANCIAS DE LA COMPARTIMENTACION ARTERIO-VENO-TISULAR DEL MODELO SIMULFIS

La Figura 7 muestra los niveles de Digoxina según la simulación Referencia en los compartimientos 5, 6 y 7 del modelo SIMULFIS.

A la reconocida falta de paralelismo entre los niveles plasmáticos venosos y tisulares previo a la fase de eliminación, se le suma el desigual perfil de los niveles plasmáticos arteriales. Estos perfiles permiten analizar las inconstantes relaciones saliva/plasma durante la fase de absorción de los fármacos ²¹ y en particular de la Digoxina ²².

La potencial utilidad que presenta el modelo SIMULFIS para interpretar las concentraciones salivales de Digoxina en relación con su efecto cardiovascular ²³, es un objetivo actual de investigación ¹².

CONCLUSIONES

El modelo SIMULFIS, que interpreta el análisis farmacocinético de los modelos *Clásicos* a través de los flujos sanguíneos, es una herramienta de investigación de potenciales derivaciones en su aplicación clínica.

Las interacciones medicamentosas que afectan la distribución de los flujos sanguíneos, es un área de aplicación inmediata.

La acción farmacodinámica de la Digoxina sobre el sistema simpático, tanto a nivel periférico como central, puede autoinducir una redistribución que afecte su disposición en el organismo. En tal sentido la velocidad de absorción condicionada por la Forma Farmacéutica, puede afectar la biodisponibilidad en el tejido cardíaco. Este es un aspecto que nuestro grupo intenta delucidar para la Digoxina.

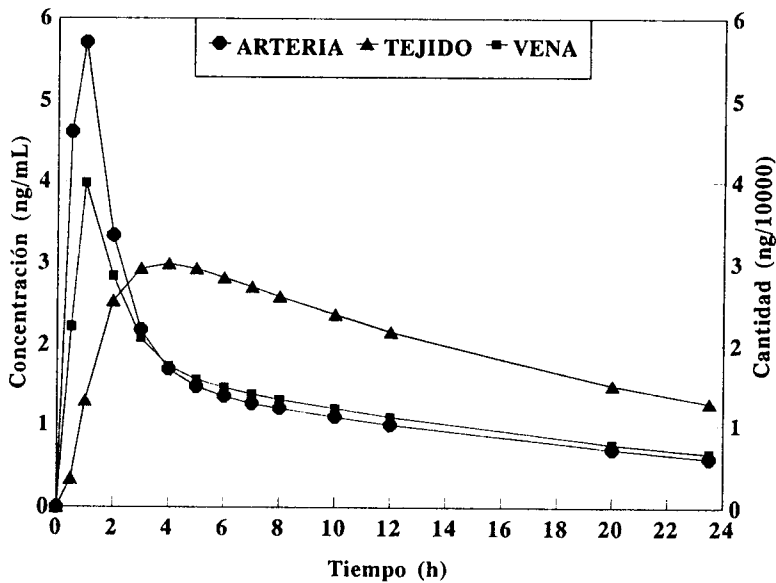


Figura 7. Concentraciones plasmáticas arteriales y venosas, y niveles tisulares de Digoxina, simulados por el modelo SIMULFIS.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Himmelstein K.J. & R.J. Lutz (1979) *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **7**: 127-45
- Gerlowski L.E. & R.K. Jain (1983) *J. Pharm. Sci.* **72**: 1103-27
- Igari Y., Y. Sugiyama, S. Awazu & M. Hanano (1982) *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **10**: 53-75
- Lin J.H., Y. Sugiyama, S. Awazu & M. Hanano (1982) *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **10**: 649-61
- Tsuji A., T. Yoshikawa, K. Nishide, H. Minami, M. Kimura, E. Nakashima, T. Terasaki, E. Miyamoto, C.H. Nightingale & T. Yamana (1983) *J. Pharm. Sci.* **72**: 1239-51
- Hinderling P.H. & D. Hartmann (1991) *Ther. Drug Monit.* **13**: 381-401
- Joretég T. & T. Jogestrand (1983) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **25**: 585-8
- Joretég T. & T. Jogestrand (1984) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **27**: 567-70
- van Baak M.A. (1990) *Clin. Pharmacokinet.* **19**: 32-43
- Wells T.G., R.A. Young, G.L. Kearns (1992) *Drug Safety* **7**: 135-51
- Aronson J.K. (1980) *Clin. Pharmacokinet.* **5**: 137-49
- Eiraldi R. Tesis Doctoral de Facultad de Química (Uruguay) (en ejecución)
- Krusteva E. (1992) *Folia Med. (Plovdiv)* **34**: 24-8
- Ferriols F., R. Ferriols, F.J. Chorro Cascó, F. Rodilla & J. Ezquer (1995) *Farm. Clin.* **12**: 244-52
- Nadamanee K., R. Kannan, J. Hendrickson, M. Ookhlens, I. Kay et al. (1984) *J. Am. Coll. Cardiol.* **4**: 111-6
- Latini R., G. Tognoni & R. Kates (1984) *Clin. Pharmacokinet.* **9**: 136-56
- Maragno I., G. Santostasi, R.M. Gaion et al. (1984) *Int. J. Clin. Pharm. Res.* **4**: 149-53
- Ibáñez C., A.J. Carcas, J. Frías & F. Abad (1995) *Int. J. Cardiol.* **48**: 27-30
- Santostasi G., M. Fantin, I. Maragno, R. Garon, O. Basadonna et al. (1987) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **9**: 385-90
- Koren G. (1987) *Clin. Pharmacokinet.* **13**: 334-43
- Fagiolino P. (1991) *Acta Farm. Bonaerense* **9**: 3-13
- Haeckel R. & H.M. Mühlensfeld (1989) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **27**: 653-8
- Joubert P.H., B.N. Aucamp & F.O. Müller (1976) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **3**: 1053-6