

Importancia clínica de los estudios cinéticos del flúor

Entender el proceso por el cual un medicamento ejerce un beneficio clínico es esencial en el arte de la terapéutica. Por lo general la mayoría de los médicos asimila fácilmente el mecanismo de acción de un producto y cuando lo prescriben suelen esperar en sus pacientes las mismas probabilidades de éxito que muestran las cifras promedio descritas en los estudios clínicos publicados. Sin embargo, "mecanismo de acción" y "eficacia clínica" son conceptos puramente farmacodinámicos y para aproximarse adecuadamente a la realidad individual, frente al paciente, hay que considerar además una serie de variantes farmacocinéticas, las que desafortunadamente suelen ser menos estudiadas y por ello menos conocidas. Así como las variables dinámicas dependen de la interacción del medicamento con el órgano o sistema que le es afín, las variables cinéticas dependen de la interacción entre el estado funcional del organismo de cada paciente y el proceso de direccionamiento del fármaco hacia su sitio de acción.

Tratándose el flúor, de un elemento que tiene una angosta ventana terapéutica, el conocimiento de sus variables cinéticas cobra una enorme importancia médica. En especial, porque la ausencia de este tipo de datos ha promovido el empleo de dosis inapropiadas, o la indebida extrapolación de las características de una preparación a otra.

El uso médico más común del flúor es el tratamiento de la osteoporosis. La literatura científica muestra el ensayo de varias preparaciones, tanto de la sal sódica (FNa) como del monofluorofosfato (MFP), en formulaciones directas o de liberación sostenida. En los Estados Unidos el FNa no ha sido aprobado, pero de los estudios clínicos allí realizados, se sugieren las dosis diarias de 20 a 30 mg (de flúor elemento) como las más convenientes. Con esta posología, los niveles séricos habituales, de 0.5 a 2 $\mu\text{M/litro}$, se elevan hasta un mínimo de 5 a 10 μM^1 , promoviendo el deseado efecto proliferativo sobre los osteoblastos. Como "fluoremia mínima" nos referimos a la concentración hallada al momento final de un intervalo posológico. Pero, si durante el intervalo entre dosis, se alcanzan picos de 50 μM o más, es probable que haya predisposición a la toxicidad. En consecuencia, en la clínica se intenta mantener las concentraciones de flúor iónico (libre) dentro de una ventana de seguridad, limitada entre los 10 y 50 μM .

En la Argentina existen preparaciones farmacéuticas distintas a las americanas (EEUU). Las aquí disponibles contienen flúor como MFP (un 13.2% del peso de la sal corresponde a flúor elemento). El MFP duplica la biodisponibilidad del flúor total². En el país, y de acuerdo con los diferentes prospectos de envase, se recomiendan dosis desde 10 mg (probablemente insuficientes si el MFP fuera igualmente efectivo al FNa) hasta los 30 mg (probablemente tóxica si la efectividad del MFP aumenta en paralelo a su mayor biodisponibilidad). De modo que existe una cuestión práctica que debe resolverse.

En este número de Medicina (Buenos Aires) se publican los datos aportados por el Laboratorio de Biología Osea, de la Facultad de Medicina de Rosario (pág. 151 y 157). Con ello se puede comprender mejor la relación dinámica/cinética del MFP y proceder a la dosificación clínica racional del MFP.

Estos mismos autores ya habían demostrado que, a diferencia del FNa, el MFP se absorbe en parte intacto (por el estómago) y se liga a una α_2 macroglobulina del suero ($\alpha_2\text{MGlob}$) constituyendo un compartimento biológico agregado³. Los trabajos experimentales demuestran que a pesar de la mayor biodisponibilidad del MFP, el pico de flúor libre es igual o algo menor que el obtenido con FNa². Dado que los modelos farmacocinéticos han relacionado a la acumulación del flúor libre en el hueso tanto con

sus efectos positivos como con los negativos para la salud⁴, la mayor concentración de flúor total con MFP, y no del elemento libre, no supone un riesgo adicional.

Siguiendo los estudios actuales de los investigadores de Rosario, al igual que ocurre con la α_2 MGlob, el complejo [MFP + α_2 MGlob] es captado por el hígado, e interesantemente, también lo es por el hueso. En ese proceso interviene un receptor de superficie (Rs), del cual algunas de sus características ya se describen. Por ejemplo, éste no es sensible a los niveles bajos de calcio y es bloqueado por el ácido polinosínico. El [MFP + α_2 MGlob + Rs] se agrega en la superficie del receptor e internaliza por invaginación celular. Rápidamente, el complejo se acumula y degrada en los lisosomas. Luego el flúor retorna al espacio extracelular, ya sea como F ligado a macroproteínas (Mprot) o como F elemental. En el hígado, la colchicina, una antitubulina, inhibe este último paso sugiriendo un transporte rápido, de tipo canalicular.

En consecuencia, el flúor absorbido como MFP es rápidamente secuestrado de la circulación, y en parte permanece ligado al compartimento de las proteínas del suero. Por este proceso, se disminuiría el riesgo de los picos de flúor libre, en magnitud cercana a las concentraciones tóxicas. La cantidad disponible de flúor libre (activo) no se pierde por su atrapamiento temporal en estos compartimentos colaterales, porque el flúor regresa a la circulación, como flúor iónico o en forma de [F + Mprot], el que a su vez, al degradarse liberará progresivamente más flúor libre [(Figura 1)].

Al modularse la cinética del flúor, por el uso de un preparado que favorece la captación temporal en compartimentos colaterales al hueso y a la circulación, se logra el mantenimiento de niveles plasmáticos más constantes y duraderos. Entonces, es posible que en virtud de esta distinta distribución del elemento activo, se pueda obtener con el uso de MFP un mismo efecto proliferativo de osteoblastos que con la mitad de la dosis de FNa. La cuestión es importante, porque en la medida que puedan incorporarse menos moléculas de flúor a la matriz mineralizada (hecho relacionado con deterioros micro o nanoestructurales del material óseo, por ejemplo, las microfracturas o fracturas por fatiga del material mineralizado⁴ y los defectos de mineralización por deterioro de la función osteoblástica⁵), es posible que se reduzca la frecuencia de los conocidos efectos secundarios del flúor sobre el esqueleto.

Esta es una cuestión "farmacodinámica" que también fue estudiada por el mismo grupo de investigadores, primero en forma experimental² y ahora en un grupo de mujeres post-menopáusicas. A éstas, se

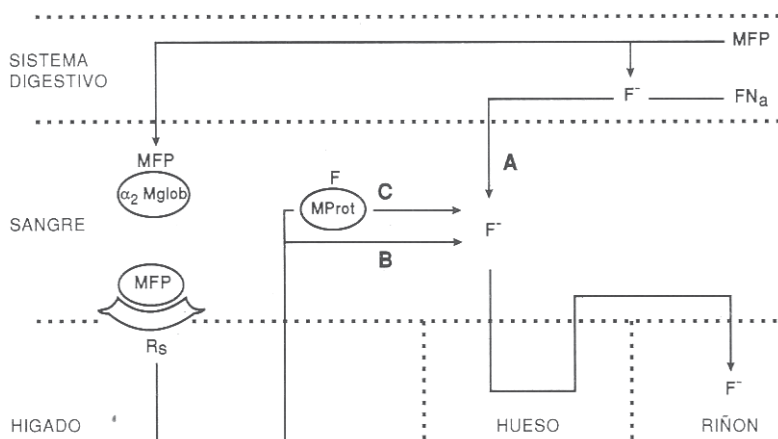


Fig. 1.– Esquema de la cinética del monofluorofosfato (MFP) comparada con la del fluoruro de sodio (FNa). El MFP promueve 3 fuentes diferentes de flúor libre (F⁻), la A: fracción rápidamente difusible desde el sistema digestivo, la B: fracción liberada por el metabolismo lisosomal del complejo MFP + α_2 Macroglobulina (α_2 MGlob), previamente atrapado por un receptor de superficie (Rs) en el hígado o en el hueso y la C: fracción proveniente del metabolismo ulterior de las macroproteínas del plasma. En cambio el FNa sólo aporta flúor libre de A. (adaptado de Esteban L y col, p. 151).

les administró 30 mg/día de FNa, elevando la fluoremia mínima a cerca de 7 μ M, correspondiendo la misma a flúor libre. A otro grupo similar se le administró sólo 15 mg/día MFP, alcanzando una fluoremia mínima similar, pero en este caso predomina ampliamente la fracción [F + Mprot]. En las evaluaciones realizadas después de 18 meses de tratamiento, se observaron ganancias similares de densidad mineral ósea en la columna lumbar. De modo que media dosis de MFP equivale terapéuticamente a una dosis de FNa. Esto sugiere que las dosis bajas recomendadas en la Argentina son efectivas, y que las más altas tienen riesgo de toxicidad. También se deduce que no pueden extrapolarse los efectos clínicos de una preparación a la otra.

También, se enfatiza que la función hepatorenal (metabolismo lisosomal), la calidad de las proteínas séricas y los sitios receptores en proteínas del plasma o en las superficies celulares del hígado y hueso, pueden ser sitios significativos de interacción farmacocinética que promuevan respuestas individuales, distintas a las esperadas.

Una observación adicional, que parece confirmarse con los trabajos hechos por el grupo de Rosario, es la falta de correlación entre la fluoremia, lograda con cualquiera de las preparaciones administradas, con la magnitud de la ganancia de masa ósea al cabo del período de tratamiento. Patel S y col, ya habían descrito un efecto similar en las vértebras, e incluso una relación paradójica y negativa ($r = -0.73$) entre las concentraciones mínimas de flúor y la variación de la densidad mineral en cuello del fémur⁶. Este hecho resulta útil para recordarle al médico que el efecto final de una medicación puede depender, además de la acción directa del fármaco y de las variaciones cinéticas antes mencionadas, de la participación de mecanismos colaterales, favorecidos por la intervención xenobiótica. En el caso de las osteopatías médicas este hecho se da con frecuencia. Al parecer, el efecto final de los medicamentos sobre la masa ósea está condicionado por la acción paralela de los estímulos mecánicos, de naturaleza física, sobre los mismos efectores celulares sobre los que actúan los medicamentos. Ya hemos sugerido esto con otro tipo de fármacos, como son los bisfosfonatos⁷.

De modo que, como afirmamos al principio, en medicina no toda la cuestión reside en asegurar el diagnóstico y elegir un buen tratamiento, para luego esperar a que el paciente regrese al cabo de un tiempo, exhibiendo resultados positivos. La intervención de factores individuales que afectan la cinética y dinámica de una sustancia activa es constante. El conocimiento de tales factores ayuda sustancialmente a mejorar la calidad final de la atención médica que se brinda.

Emilio J.A. Roldán

Departamento de Farmacología Clínica
Gador SA, Buenos Aires

1. Resch H, Libanati C, Talbot J, et al. Pharmacokinetic profile of a new fluoride preparation: sustained-release monofluorophosphate. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 7-11.
2. Rigalli A, Ballina JC, Beinlich AD, Alloatti R, Puche RC. Pharmacokinetic differences between sodium fluoride and sodium monofluorophosphate and comparative bone mass increasing activity of both compounds in the rat. *Arzneim Forsch* 1994; 44: 762-6.
3. Rigalli A, Cabrerizo MA, Beinlich AD, Puche RC. Gastric and intestinal absorption of monofluorophosphate and fluoride in the rat. *Arzneim Forsch* 1994; 44: 651-5.
4. Rao HV, Beliles RP, Whitford GM, Turner CH. A physiologically based pharmacokinetic model for fluoride uptake by bone. *Reg Toxicol Pharmacol* 1995; 22: 30-42.
5. Balena R, Keleerekoper M, Foldes JA, et al. Effects of different regimens of sodium fluoride treatment for osteoporosis on the structure, remodelling and mineralization of bone. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 428-35.
6. Patel S, Chan KM, Hosking DJ. Fluoride pharmacokinetics and changes in lumbar spine and hip bone mineral density. *Bone* 1996, 19: 651-5.
7. Barreira JC, Messina OD, Maldonado Cocco JA, Roldán EJA. Site-dependent bone mineral density response to oral pamidronate and calcium in postmenopausal osteoporosis. A preliminary report. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 346-52.