



IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES BIOLÓGICAS DETERMINANTES DE LA FARMACOCINÉTICA DEL FLUORURO EN LA RATA. APLICACIÓN A LA MEDIDA DE LA REMODELACIÓN ÓSEA.

Licenciada en Biotecnología Maela Lupo

Director: Alfredo Rigalli

El fluoruro es un ión con afinidad por el tejido óseo. Luego de una dosis oral de fluoruro (NaF), éste es absorbido a nivel gástrico e intestinal, pasa a la sangre de donde es eliminado por captación ósea y excreción renal. La concentración plasmática de flúor y la concentración urinaria pueden ser descritas a partir de ecuaciones diferenciales que permiten la obtención de un modelo matemático que ajusta los cambios de la concentración plasmática y la excreción urinaria luego de una dosis oral de NaF. Este modelo se ha modificado para ser utilizado en ratas y ha permitido desarrollar un método para la medida de la remodelación ósea. Pudiendo medir la resorción y formación ósea luego de una dosis intravascular. Esta metodología utiliza parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de dos mediciones de la concentración de fluoruro en orina y cuatro mediciones de la concentración de flúor en plasma. El método ha sido validado en diferentes modelos biológicos obteniéndose valores coincidentes con el patrón de comportamiento para dichos modelos. La aplicación del modelo farmacocinético a ratas de diferente sexo, edad, línea y tratamiento ha mostrado en algunos casos resultados contradictorios, que estarían indicando variables o procesos farmacocinéticos no contemplados en el modelo original. Una de las causas de falla del modelo es posiblemente considerar que las constantes de velocidad y los órdenes de los procesos son independientes de la concentración de flúor plasmático. Por otro lado, el modelo farmacocinético contiene varias constantes farmacocinéticas, cuyo valores se suponen independiente de otras variables, aunque se podría sospechar que dichas constantes farmacocinéticas dependerían de otras variables o quizás podrían estar relacionadas entre sí.

Dado que la farmacocinética del fluoruro de sodio está siendo utilizada para medida de la remodelación ósea como un método alternativo a los marcadores bioquímicos, la histomorfometría y los isótopos radiactivos, la precisión del modelo es determinante en el desarrollo de un método alternativo a los ya mencionados. La importancia del desarrollo de este modelo radica en su bajo costo, posibilidad de medida simultánea de los procesos de resorción y formación ósea, medida global del esqueleto, mini-invasividad y utilización de materiales no radiactivos.

Por lo planteado el objetivo de esta tesis es identificar las variables que definen los parámetros farmacocinéticos del fluoruro en la rata y hallar la relación de estas variables con los parámetros farmacocinéticos, para obtener un método aplicable a la medida de la remodelación ósea. Se realizarán experimentos en ratas de diferente sexo y edad, con o sin modificaciones de la remodelación ósea por modificaciones dietarias o por procedimientos quirúrgico. En dichos animales se determinará concentraciones urinarias y plasmáticas de fluoruro luego de una dosis oral o intravenosa, utilizando durante los experimentos los procedimientos anestésicos y analgésicos adecuados. Se determinarán simultáneamente con los parámetros farmacocinéticos del fluoruro otras variables: peso, edad, sexo, consumo de alimento, volumen urinario, función renal, excreción fecal de fluoruro, contenido de fluoruro en alimento, etc. Para la obtención de parámetros farmacocinéticos a partir de datos experimentales se utilizarán la biblioteca Simulink de MatLab y el software DIFFPAR escrito en MatLab y Origin ® 6.1 que minimiza la suma de los cuadrados de los errores utilizando el Método de Gauss-Newton en su variante de Levenberg-Marquardt y calcula el error de estimación. Para la resolución de ecuaciones diferenciales se utilizarán transformadas de Laplace. El valor de cada parámetro farmacocinético será correlacionado con las distintas variables. Se utilizará regresión lineal y ajustes no lineales para estudiar las mencionadas relaciones. Se utilizará también un análisis multivariado considerando a cada parámetro como una variable cuantitativa y las demás variables intervinientes como cuantitativas o categóricas. Con aquellas variables que se encuentre asociación se evaluarán los valores de los parámetros farmacocinéticos utilizando ANOVA a dos criterios de clasificación, de manera de evaluar la posible interacción entre los factores en estudio.

Primeros resultados del proyecto

1- A través de medidas de fluoremia se halló que el decaimiento de la concentración plasmática de fluoruro luego de la administración endovenosa involucraría un proceso de distribución, que introduciría modificaciones al modelo farmacocinético utilizado previamente.

2- La medida de parámetros farmacocinéticos a partir de datos urinarios surge como una metodología alternativa, más reproducible, que evita el proceso de distribución.