

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA DISTRIBUCIÓN DE LEVOFLOXACINO Y NETILMICINA EN PULMÓN AISLADO DE RATA. INFLUENCIA DEL FLUJO DE PERFUSIÓN

María Santos Martínez Martínez, Clara Isabel Colino Gandarillas, José Martínez Lanao, Amparo Sánchez Navarro.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Avda. Campo Charro s/n. 37007. Salamanca

Introducción

Levofloxacin y netilmicina son antibióticos utilizados en la práctica clínica para el tratamiento de infecciones respiratorias (1, 2), siendo el grado de acceso y permanencia de estos fármacos en el pulmón uno de los factores determinantes de su eficacia en la práctica clínica. Dada la dificultad de muestreo del tejido pulmonar in vivo, las técnicas de perfusión artificial de pulmón aislado proporcionan una alternativa metodológica de gran utilidad para el estudio de los procesos que determinan el perfil cinético de estos fármacos en dicho tejido, así como de los factores que lo condicionan, entre los que se encuentra el flujo de perfusión (Q).

Objetivos:

- 1.- Comparar el perfil cinético de dos antibióticos, levofloxacin y netilmicina en el tejido pulmonar.
- 2.- Establecer la influencia del flujo de perfusión (Q) en el perfil cinético pulmonar de ambos antibióticos y analizar su relevancia clínica.

Material y Métodos

1.- PROTOCOLO EXPERIMENTAL

1.1.- Animales:

Ratas Wistar macho (12-14 semanas). Peso medio: 263,16±12,99 g.

1.2.- Procedimiento quirúrgico:

a) Traqueotomía con ventilación mecánica (aire humidificado y termostaticado), 60 r.p.m.; V_{tidal} = 2,0 mL.

b) Incisión en el ventrículo izquierdo; inserción y fijación de cánula eferente.

c) Colocación de una ligadura por debajo de la arteria pulmonar y aorta. Inserción y fijación de la cánula desde el ventrículo derecho en el punto de bifurcación de la arteria pulmonar, para la entrada del perfusato.

1.3.- Condiciones de perfusión:

Medio Krebs-Henseleit modificado (pH=7,4), conteniendo 3% de albúmina bovina y 0,09% de glucosa, a 37°C y oxigenado con carbógeno a saturación.

Flujo de perfusión (Q) 5 mL/min y 10 mL/min, sin recirculación.

Se conectó una sonda y un transductor de presión a la cánula aferente para el registro continuo del flujo y de la presión arterial.

1.4.- Administración de fármaco y recogida de muestras:

Tras un periodo de estabilización de 5 minutos de duración, se procedió a la administración en forma de bolus de los antibióticos. Las experiencias se dividieron en cuatro grupos:

Grupo I: 250 µg de netilmicina. Q= 10 mL/min.

Grupo II: 500 µg de levofloxacin. Q= 10 mL/min.

Grupo III: 250 µg de netilmicina. Q= 5 mL/min.

Grupo IV: 500 µg de levofloxacin. Q= 5 mL/min.

Se procedió al muestreo del fluido eferente durante un periodo total de 10 minutos a tiempos previamente programados.

2.- DETERMINACIÓN ANALÍTICA

Para la determinación de las concentraciones de netilmicina (3) y levofloxacin (4) se han utilizado técnicas de HPLC con detección de fluorescencia.

3.- ANÁLISIS CINÉTICO

Mediante técnicas modelo-independiente, basadas en el análisis estadístico de las curvas (5) se calcularon los siguientes parámetros: área bajo la curva (ABC), tiempo medio de tránsito (TMT), varianza del tiempo medio de tránsito (VTT) y volumen de distribución (V_d).

Resultados y Discusión

Los siguientes gráficos recogen las curvas medias y desviaciones estándar en fluido eferente para los cuatro grupos incluidos en el estudio:

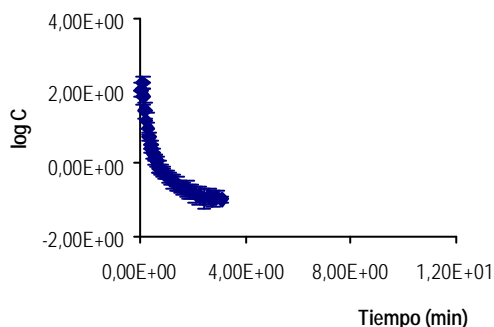


Figura 1. Curva media y desviación estándar del logaritmo de la concentración (log C) de netilmicina en fluido eferente vs tiempo para el flujo de perfusión 10 mL/min.

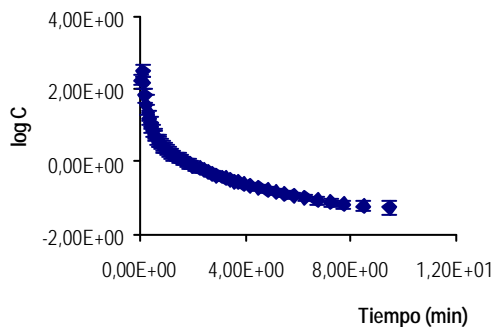


Figura 2. Curva media y desviación estándar del logaritmo de la concentración (log C) de levofloxacin en fluido eferente vs tiempo para el flujo de perfusión 10 mL/min.

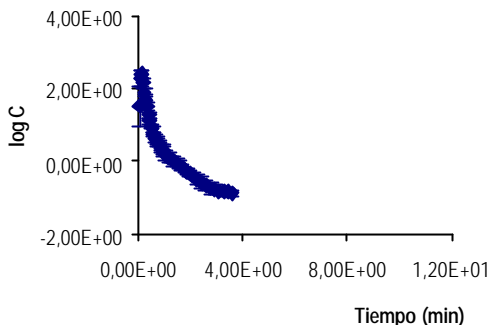


Figura 3. Curva media y desviación estándar del logaritmo de la concentración (log C) de netilmicina en fluido eferente vs tiempo para el flujo de perfusión 5 mL/min.

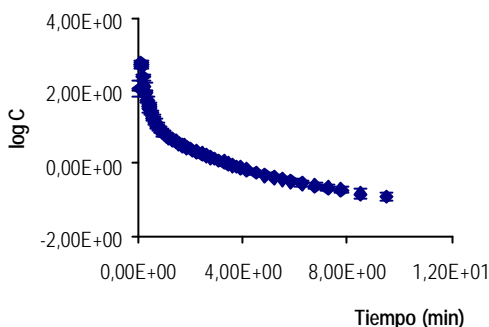


Figura 4. Curva media y desviación estándar del logaritmo de la concentración (log C) de levofloxacin en fluido eferente vs tiempo para el flujo de perfusión 10 mL/min.

En la siguiente tabla quedan recogidos los valores medios y desviaciones estándar de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante técnicas modelo independientes:

Tabla 1. Parámetros calculados a partir de las concentraciones en fluido eferente para los cuatro grupos de estudio.

	ABC/D (1/mL*seg)	TMT (seg)	VTR	Vd (mL/g)
Netilmicina Q=10 mL/min	5,14 ±0,85	7,71 ±3,02	806,71 ±83,47	0,84 ±0,46
Levofloxacin Q=10 mL/min	5,24 ±0,44	18,08 ±6,06	3474,17 ±1211,04	1,97 ±0,74
Netilmicina Q=5 mL/min	11,93 ±0,78	6,02 ±1,41	433,22 ±180,55	0,39 ±0,07
Levofloxacin Q=5 mL/min	12,22 ±0,52	18,73 ±2,04	4711,80 ±1366,57	1,24 ±0,14

Conclusiones

Se observa un incremento significativo del volumen de distribución para ambos antibióticos a flujo 10 mL/min. Dicho incremento podría estar relacionado con un aumento del agua tisular o con modificaciones en el proceso de distribución debidos al cambio en el grado de vascularización tisular.

Bibliografía

1. Hurst M., Lamb H.M., Scott L.J., Figgitt D.P. Levofloxacin: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 62: 2127 (2002).
2. Lane A.Z. Clinical experience with netilmicin. *J Antimicrob Chemother* 13 Suppl A: 67 (1984)
3. Santos M., García E., López F.G., Lanao J.M., Domínguez-Gil A. Determination of netilmicin in plasma by HPLC. *J Pharm Biomed Anal* 13: 1059 (1995).
4. Colino C.I., García-Turiño A., Sánchez-Navarro A., Lanao J.M. A comparative study of ofloxacin and ciprofloxacin erythrocyte distribution. *Biopharm Drug Dispos* 19: 71 (1998).
5. Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 6: 547 (1978).

Autor de contacto:

Amparo Sánchez Navarro
asn@usal.es

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca.

Avda. Campo Charro s/n. C.P.: 37007

Ciudad: Salamanca

Telf.: 923294536

Fax: 923294515