

ESTUDIO COMPARATIVO DE LINEZOLID Y FLUOROQUINOLONAS ADMINISTRADOS POR VÍA PULMONAR

M.J. de Jesús Valle, N. Salamanca, F. G. López, A. Sánchez Navarro

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca

Resumen / Abstract

Se ha realizado un estudio sobre el comportamiento cinético de linezolid, ciprofloxacino y levofloxacino administrados por vía pulmonar, utilizando un modelo experimental de pulmón aislado de rata al que se ha incorporado un sistema de nebulización para la administración de los fármacos. Los resultados obtenidos demuestran que los tres antibióticos presentan una baja biodisponibilidad, siendo ciprofloxacino el que accede en menor proporción al espacio vascular. Los niveles alcanzados en pulmón son más altos, resultando máximos para linezolid y levofloxacino seguidos de ciprofloxacino.

The kinetic behaviour of linezolid, ciprofloxacin and levofloxacin after pulmonary administration has been studied using an experimental model of the isolated lung of the rat that includes a nebulization system for pulmonary administration. Efferent and broncolaveolar lavage fluids as well as lung tissue samples were collected and analyzed. The results reveal that these antibiotics show a low bioavailability for the pulmonary route, being ciprofloxacin the one with the lowest concentration values in efferent fluid. Lung tissue concentrations are higher in all cases but ciprofloxacin reaches tissue levels lower than those observed for linezolid and levofloxacin.

Introducción

Linezolid, ciprofloxacino y levofloxacino son antibióticos pertenecientes a distinto grupo de agentes antibacterianos que presentan diferente

mecanismo de acción, pero los tres son utilizados en la práctica clínica para el tratamiento de infecciones respiratorias(1, 2). Ciprofloxacino y levofloxacino han demostrado elevada capacidad de acceso a tejidos y fluidos del tracto respiratorio, alcanzando concentraciones que exceden a las simultáneas en plasma (3) cuando son administrados por las vías habituales (oral o intravenosa). Para linezolid se dispone de menor información al respecto (4) y en ninguno de los casos se ha caracterizado la disposición pulmonar y el grado de biodisponibilidad sistémica cuando se administran por vía pulmonar. Dado el interés de optimizar el perfil cinético de los agentes antimicrobianos en el foco infeccioso, el presente estudio tiene por objeto caracterizar la disposición pulmonar de los antibióticos citados, así como establecer su capacidad de acceso a la circulación sistémica, cuando se administran por vía pulmonar.

Materiales y Métodos

El estudio fue llevado a cabo utilizando 18 ratas Wistar macho distribuidas en tres grupos.

El procedimiento quirúrgico desarrollado para aislar el pulmón, consiste en la realización de una traqueotomía con ventilación mecánica seguida de la inserción y fijación de una cánula eferente (ventrículo izquierdo) y otra aferente (en la arteria pulmonar desde ventrículo derecho). El flujo de perfusión utilizado fue de 5mL/min. Se conectó una sonda y un transductor de presión a la cánula aferente para el registro continuo del flujo y de la presión arterial.

Tras un periodo de estabilización de 5 minutos, se procedió a la administración de los antibióticos por inhalación, mediante un nebulizador de ultrasonidos acoplado al respirador y directamente conectado a tráquea a través de una cánula. Mediante dicho sistema se nebuliza la disolución del antibiótico a administrar. Transcurridos 5 minutos de estabilización se procedió a la recogida de muestras de fluido eferente utilizando un colector de fracciones previamente programado, durante un periodo total de 20 minutos. Asimismo, se tomaron muestras de fluido broncoalveolar mediante un lavado con 0,3mL de suero fisiológico, y una muestra de tejido pulmonar al final de cada experimento.

La determinación de las concentraciones de cada antibiótico en las muestras se llevó a cabo utilizando técnicas de HPLC con detección de fluorescencia (fluoroquinolonas) o ultravioleta (linezolid).

Resultados y Discusión

Los resultados obtenidos demuestran que los niveles alcanzados en fluido de perfusión, representativo de la circulación sistémica, son muy bajos en relación con los detectados en tejido pulmonar lo que indica una reducida biodisponibilidad para los tres antibióticos cuando se administran por esta vía.

Las figuras 1 y 2 incluyen los niveles de levofloxacin y ciprofloxacino en fluido eferente administrados en las mismas condiciones y a la misma dosis utilizando un modelo de pulmón aislado de rata. Se observan niveles de levofloxacin más elevados que los correspondientes a ciprofloxacino ($0,044 \pm 0,070 \mu\text{g/mL}$ frente a $0,025 \pm 0,003 \mu\text{g/mL}$, respectivamente).

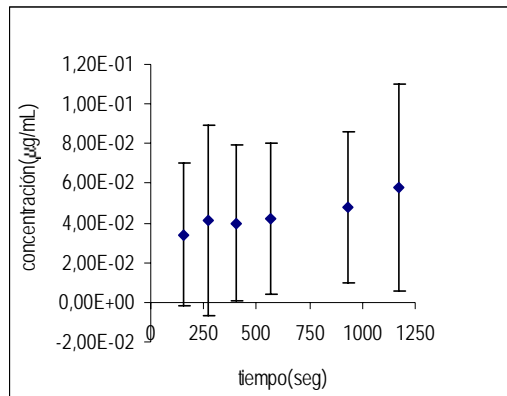


Figura 1. Concentraciones de levofloxacin en fluido eferente de pulmón aislado de rata administrada por vía pulmonar.

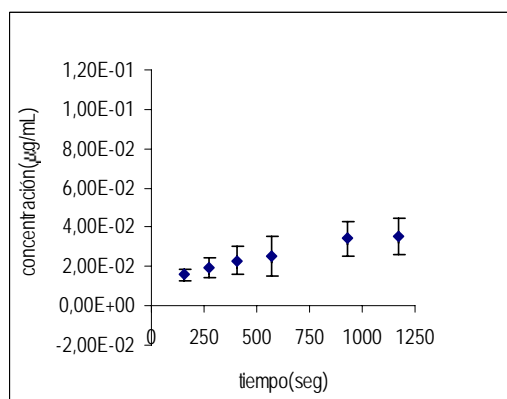


Figura 2. Concentraciones de ciprofloxacino en fluido eferente de pulmón aislado de rata administrada por vía pulmonar.

En relación con linezolid, podemos afirmar que las concentraciones en fluido eferente son en todo caso inferiores a $0,25 \mu\text{g/mL}$, límite de cuantificación de la técnica analítica. Esta circunstancia dificulta la comparación con los datos de biodisponibilidad obtenidos para las fluoroquinolonas.

La figura 3 muestra los valores de concentración alcanzados en tejido pulmonar por linezolid, levofloxacin y ciprofloxacino normalizados por la dosis administrada. El mayor acceso se produce para linezolid y levofloxacin siendo mínimo para ciprofloxacino.

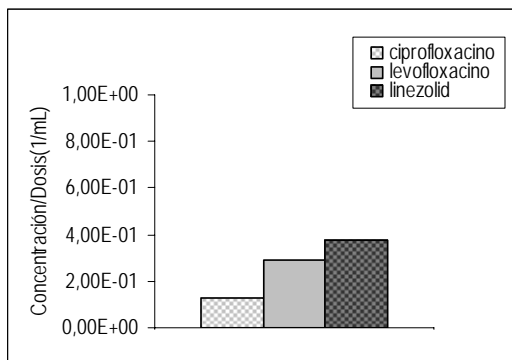


Figura 3. Concentraciones de linezolid, levofloxacino y ciprofloxacino (normalizadas por la dosis) en tejido pulmonar.

Estos resultados ponen de manifiesto el potencial interés de la vía pulmonar como sistema de vectorización de fármacos cuya biofase se localiza a este nivel. Asimismo permiten concluir que para los tres antibióticos estudiados la administración pulmonar parece constituir una buena alternativa a la vía sistémica tradicional al cumplir el doble objetivo de maximizar la exposición del foco infeccioso al antibiótico y minimizar, a la vez, la exposición del resto del organismo al fármaco.

Bibliografía

1. Hurst M., Lamb H.M., Scout L.J., Figgitt D.P. Levofloxacin: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*, 62:2127(2002).
2. Chin, N.-X., Neu, H.C. Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 25:319 (1984).
3. O'Donnell J.A., Gelone S.P. Fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. Nth. Am.*, 14:489 (2000).
4. Honeybourne D., Tobin C., Jevons G., Andrews J., Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *J. Antimicrob. Chemother.*, 51:1431 (2003).

Autor de contacto

Nombre y apellidos: Amparo Sánchez Navarro

e-mail: asn@usal.es

Institución: Departamento de Farmacia. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca

Dirección: Avenida Campo Charro S.N.

Ciudad: Salamanca

Tel.: 0034-923294536

Fax: 0034-923294515