

Efecto del Ayuno sobre la Absorción de Ciprofloxacina. Modelo *in vitro*

María Guillermina VOLONTÉ

Cátedra de Ensayo y Valoración de Medicamentos,
Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP,
calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina

RESUMEN. Se analiza el efecto del ayuno sobre la absorción gastrointestinal de ciprofloxacina mediante la utilización de un modelo *in vitro* que emplea estómagos y segmentos intestinales proximales aislados de ratas, separadas en dos lotes, uno de ellos sometido a un ayuno de 16 horas y el otro liberado a una dieta de alimento balanceado a voluntad. Los resultados muestran una transferencia intestinal parcial de la droga y una absorción estomacal despreciable, comprobándose que el ayuno no tiene efecto significativo sobre la absorción gastrointestinal de ciprofloxacina.

SUMMARY. "Effect of Fasting on Ciprofloxacin Absorption. *In vitro* Model". The effect of fasting on gastrointestinal absorption of ciprofloxacin is studied by means of an *in vitro* model using isolated stomachs and proximal intestinal segments of rats, some of them fasting during 16 hours and the others eating at will. The results showed a partial intestinal transference of the drug and a contemptible stomachal absorption, revealing that fasting had no significant effects on the absorption of gastrointestinal ciprofloxacin in rats.

INTRODUCCION

La ciprofloxacina es un agente antimicrobiano del grupo de los inhibidores de la girasa, de amplio espectro contra gérmenes gram(+) y gram(-), incluyendo cepas resistentes a Aminoglicósidos y β -lactámicos, perteneciente a la nueva generación de quinolonas fluoradas ¹⁻⁶.

No hay coincidencia en lo que respecta a su absorción luego de ser administrada por vía oral: mientras algunos autores afirman que es bien absorbida ⁷, otros trabajos concluyen que la absorción es sólo parcial (entre un 30-40%) ⁸⁻¹⁰.

El propósito del presente trabajo es analizar la gravitación del ayuno sobre la absorción de ciprofloxacina, mediante la utilización de un modelo *in vitro* que emplea estómagos y segmentos intestinales aislados de ratas Sprague Dowley de 200 ± 20 g de peso ¹¹.

PALABRAS CLAVE: Absorción *in vitro*; Ciprofloxacina; Efecto del ayuno.

KEY WORDS: *In vitro* absorption; Ciprofloxacin; Fasting effect.

Es importante conocer el efecto de los alimentos sobre la absorción de los principios activos, ya que hay casos en los cuales éstos disminuyen la absorción, (penicilinas, aspirina, etc.), otros en los que no la afectan (digoxina, teofilina, prednisona) y otros en que la aumentan (griseofulvina, propoxifeno, riboflavina, etc.).¹²⁻¹⁵.

En el caso de la ciprofloxacina este efecto ha sido analizado mediante otros modelos distintos al que aplicamos en este estudio y las conclusiones publicadas también son variables; hay quienes sostienen que los alimentos reducen la absorción de ciprofloxacina en aproximadamente un 15%¹⁶, mientras que otros autores manifiestan que solo la inhiben ligeramente¹⁷ o que no encuentran diferencias significativas entre condiciones de ayuno y no ayuno, siendo estos los resultados más coincidentes¹⁸⁻²².

PARTE EXPERIMENTAL

Se planificó el ensayo trabajando con dos lotes de ratas, uno de los cuales fue dejado en ayuno durante 16 horas antes del estudio y el otro sometido a una dieta de alimento balanceado a voluntad, aunque ambos recibieron agua también a voluntad.

Para realizar la experiencia se anestesiaron las ratas con éter y se les extrajo el estómago y el intestino, del cual se utilizó un trozo de la región del ileon, de 12 cm de longitud, los que fueron lavados con solución Krebs a 37°C, de pH 1 y 6 respectivamente. Con los mismos se confeccionaron "sacos" conteniendo 2 ml de solución de ciprofloxacina de 0,6 mg/ml, preparada también en solución Krebs de pH 1 para estómago y de pH 6 para intestino y mantenida a 37 °C.

Estos "sacos" se sumergieron en 20 ml y 25 ml, respectivamente, de una solución plasmática artificial -solución Krebs pH 7,4- contenida en una cuba especialmente diseñada¹¹, a 37 °C, con burbujeo constante de carbógeno (mezcla oxígeno-anhidrido carbónico, 95:5) y agitación magnética.

Previamente se habían realizado estudios de estabilidad del principio activo bajo estas condiciones de trabajo, en los que se ensayó la incidencia de la temperatura, burbujeo de carbógeno, exposición a la luz y a los medios de disolución mencionados, cuyos resultados ya fueron publicados²³.

A fin de seguir la cinética de transferencia de ciprofloxacina, durante 150 minutos se retiraron alícuotas de 5 ml del medio plasmático, reponiéndose el volumen muestreado, que fueron analizadas mediante el método de espectroscopía derivativa por computación, anteriormente reportado²³, y que sintéticamente consiste en diferenciar, respecto a la longitud de onda, los valores de absorbancia registrados con un espectrofotómetro convencional, para generar la derivada primera, con la ayuda de un programa de cómputos adecuado, eliminando las interferencias que provocan las sustancias liberadas por las membranas gastrointestinales y haciendo del método un procedimiento perfectamente selectivo.

Se utilizó el Test de Student, para un nivel de probabilidad de 0,05 y el Test de Fisher para la diferencia entre dos coeficientes de regresión, para un nivel de probabilidad de 0,025, para comparar los resultados obtenidos²⁴.

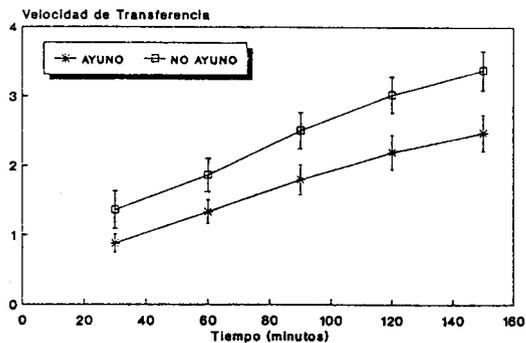


Figura 1. Velocidad de transferencia intestinal de ciprofloxacina ($\mu\text{g}/\text{min}$) en función del tiempo.

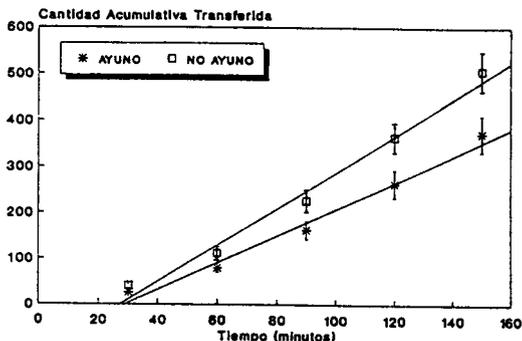


Figura 2. Cantidad acumulativa de ciprofloxacina transferida a través de intestino de rata en función del tiempo. *Ayuno:* $Y = -82,37 + 2,93 X$, $r = 0,9918$. *No Ayuno:* $Y = -105,7 + 3,95 X$, $r = 0,9923$; $F_s = 8,13$; $F_{0,025}(1,6) = 8,81$

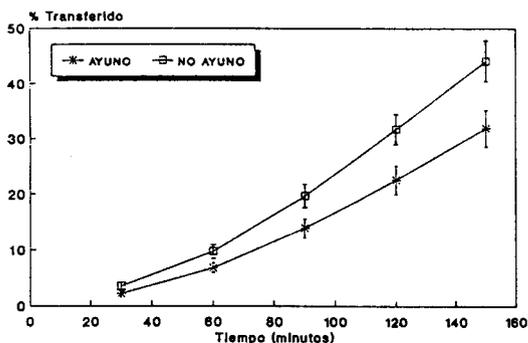


Figura 3. Porcentaje de ciprofloxacina transferido a través de intestino de rata en función del tiempo.

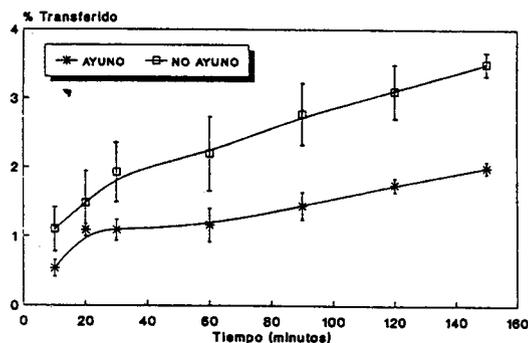


Figura 4. Porcentaje de ciprofloxacina transferido a través de estómago de rata en función del tiempo.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Con las cantidades acumulativas de ciprofloxacina obtenidas a cada tiempo se calculó la velocidad de transferencia, dividiendo dicha cantidad por el tiempo correspondiente, expresándola en $\mu\text{g}/\text{min}$. En la Figura 1 se vuelcan los valores obtenidos en función del tiempo, desde intestino, tanto de ratas en ayuno como de aquellas que recibieron la dieta a voluntad, no observándose diferencias significativas entre ambos tratamientos, en ninguno de los tiempos ensayados. Podemos apreciar que no se logra un estado estacionario en la transferencia de la droga, sino que por el contrario esta velocidad aumenta con el tiempo, aunque con valores muy bajos, no superándose los $3,5 \mu\text{g}/\text{min}$.

Los valores medios de las cantidades acumulativas de la droga transferida desde intestino, con sus correspondientes desviaciones típicas, en función del tiempo, expresadas en $\mu\text{g}/25\text{ ml}$, se presentan en la Figura 2. La aplicación del Test de Student no arrojó diferencias significativas para el mismo nivel de probabi-

lidad que en el caso anterior ($\alpha = 0,05$). En la Figura mencionada se puede apreciar la relación lineal entre ambas variables.

Se obtuvieron las pendientes correspondientes mediante la ecuación de regresión calculada por el ajuste lineal de cuadrados mínimos y se compararon los valores obtenidos utilizando el Test de Fisher, no mostrando diferencias significativas.

En la Figura 3 aparecen los resultados obtenidos expresados como porcentaje transferido desde intestino, en ambas condiciones de trabajo, observándose que el porcentaje total transferido al cabo de los 150 minutos ensayados es de aproximadamente un 38 % (valor promedio), o sea que podemos decir que en las condiciones ensayadas la absorción de ciprofloxacina desde intestino es parcial.

Para los ensayos realizados con estómago de ratas los resultados obtenidos son prácticamente despreciables ya que, como se puede apreciar en la Figura 4, al cabo de los 150 minutos sólo podemos decir que se ha transferido un 2.5 % de droga.

En conclusión, podemos inferir que en las condiciones del estudio realizado, es decir, modelo *in vitro* con órgano aislado, estómago y segmento proximal de intestino de rata no evertidos:

1. La absorción intestinal de ciprofloxacina es parcial.
2. La absorción estomacal de ciprofloxacina es despreciable.
3. El ayuno no tiene efecto significativo sobre la absorción gastrointestinal de ciprofloxacina.

Sería necesario completar esta información, ensayando con otros modelos, por ejemplo *in situ* ó *in vivo*, y con otro tipo de dieta alimentaria o con ayunos más prolongados, para poder sugerir un mecanismo de interacción fisicoquímico ó fisiológico, que nos lleve a establecer un régimen de dosificación que beneficie al paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bergan, T., A. Dalhoff y R. Rohwedder (1988) *Infection* **16** (Suppl.1): S3-S13
2. Paulsen, O. (1988) *Drugs of Today* **24**: 361-401
3. Barry, A.L., R.N. Jones, C. Thornsberry, L.W. Ayers, E.H. Gerlach y H.M. Sommers (1984) *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**:319-26
4. Chin, N.X. y H.C. Neu (1984) *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**: 319-26
5. Fass, R.J. (1983) *Antimicrob. Agents Chemother.* **24**: 568-74
6. Reeves, D.S., M.J. Bywater, H.A. Holt y L.O. White (1984) *J. Antimicrob. Chemother.* **13**: 333-46
7. Crump, B., R.Wise y J.Dent (1983) *Antimicrob. Agents Chemother.* **24**: 784-6
8. Paulsen, O.(1988) *Drugs of Today* **24**: 361-401
9. Stahlmann, R. (1988) *Drugs of Today* **24**: 529-36
10. Siefert, H.M., D. Maruhn, W. Maul, D. Forster y W. Ritter (1986) *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* **36**: 1496-502

11. Volonté, M.G., S.A.Taylor, C.G. Marano, M.I. Reinoso y P. Lufrano (1988) *Acta Farm. Bonaerense* 7: 169-74
12. Welling, P.G. (1977) *J. Pharmacokin. Biopharm.* 5: 291-334
13. Winstanley, P.A. y M.L.E. Orme (1989) *British J. Clin. Pharmacol.* 28: 621-8
14. Mayersohn, M. (1971) *Can. Pharm. J.* 164-9
15. Toothaker, R.D. y P.G. Welling (1980) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20: 173-99
16. Borner, K., G. Hoeffken, H. Lode, P. Koeppe, C. Prinzing, P. Glatzel, R. Wiley, P. Olschewski, B. Sievers y D. Reinitz (1986) *Eur. J. Clin. Microbiol.* 5: 179-86
17. Hoeffken, G., H.Lode, R.Wiley, P.D.Glatzel, K.Borner y P. Koeppe (1985) *Recent. Adv. Chemother., Proc. Int. Congr. Chemother.* 14: 1606-7
18. Ledergerber, B., J. Bettex, B. Joos, M. Flepp y R. Luthy (1985) *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 350-2
19. Wingender, W., D.Beermann, D.Förster, K.-H.Graefe y J.Kuhlmann (1986) 1st. Int. Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen, Nov.6-8, 1985. *Current Clin.Practice Series*, 34: 136-40, Excerpta Médica
20. Campoli-Richards, D.M., J.P. Monk, A.Price, P. Benfield, P.A. Todd y A. Ward (1988) *Drugs* 35: 373-447
21. Beermann, D., W. Wingender, H.J. Zeiler, D. Förster, K.H. Graefe y P. Schacht (1984) *J. Clin. Pharmacol.* 24: 403-7
22. Ball, A.P., C.Fox, M.E.Ball e I.R.F.Brown (1985) *Recent Adv. Chem. Proc. Int. Congr. Chem.* 1601-2
23. Volonté, M.G. (1990) *Acta Farm. Bonaerense* 9: 187-91
24. Sokal, R.R. y F.J.Rohlf (1984) "Introducción a la Bioestadística", Ed.Reverté, Barcelona, pág.246