

## Integración PK-PD de marbofloxacina sobre *Escherichia coli*; estimación de dosis en cabras de tres semanas de vida

Patricelli, P.<sup>1</sup>; Dell'Elce, A.<sup>1</sup>; Weidmann, C.<sup>1</sup>; Castroman, R.<sup>1</sup>; Albornoz, E.<sup>1</sup>; Ruiz, N.<sup>1</sup>; Ferrer, A.<sup>1</sup>; Formentini E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Farmacología y Toxicología, FCV-UNL

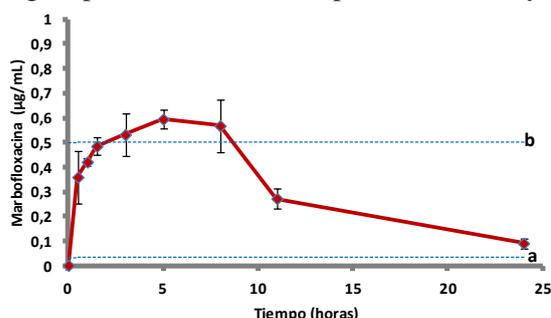
[p.patricelli@hotmail.com](mailto:p.patricelli@hotmail.com)

Marbofloxacina (MFX) es un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas que es activo sobre cepas de *Escherichia coli* y que puede ser utilizado para el tratamiento de colibacilosis en cabras durante las primeras semanas de vida. Dada la relación entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia de un antibiótico, un estudio farmacocinético-farmacodinámico (PK-PD) es indispensable para diseñar los regímenes posológicos de los mismos. En base a la sensibilidad *in vitro* de una cepa de *Escherichia coli* a MFX y a la farmacocinética de esta droga en cabras de tres semanas de vida, se realizó una integración PK-PD y se estimó la dosis adecuada para el tratamiento de colibacilosis en esta especie. La concentración inhibitoria mínima (CIM = 0,00312 µg/mL) de MFX sobre *Escherichia coli* (ATCC 25922) fue estimada con la técnica de macrodilución en tubo<sup>3</sup> y la concentración preventiva de mutantes (CPM = 0,5) correspondió a la CPM<sub>90</sub> reportada por Wetzstein<sup>4</sup>. A cuatro cabras de tres semanas de vida se les administró una formulación de MFX al 10% p/v por vía subcutánea (SC) a una dosis de 2 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre previamente y posteriormente a la administración de MFX a los 30 min, 1, 1,5, 3, 5, 8, 11 y 24 h. El plasma de cada muestra fue separado por centrifugación a 3000g durante 20 min y se conservó en freezer a -20°C hasta su posterior análisis. La cuantificación de MFX en plasma se realizó mediante el método microbiológico en placa<sup>2</sup>. Mediante análisis no compartimental se estimaron los siguientes parámetros farmacocinéticos; clearance o aclaramiento corporal (CL), área bajo la curva de concentración plasmática desde 0 a 24 h (ABC<sub>0-24</sub>) y concentración plasmática máxima observada (C<sub>max</sub>)<sup>1</sup>. A partir de estudios realizados con anterioridad el valor de la fracción biodisponible (F) se asumió como: F = 1. Los índices de eficacia estimados fueron: ABC<sub>0-24</sub>/CIM, C<sub>max</sub>/CIM y ABC<sub>0-24</sub>/CPM. Los puntos de corte utilizados para predecir la remisión clínica fueron ABC<sub>0-24</sub>/CIM ≥ 125, C<sub>max</sub>/CIM ≥ 10 y el punto de corte para prevenir la emergencia de resistencia fue ABC/CPM ≥ 20. A partir de los índices de eficacia estimados se calculó la dosis de MFX que lograra igualar o superar los valores de los puntos de corte. Asumiendo una farmacocinética lineal, la dosis de MFX capaz de generar una relación ABC/CIM ≥ 125 y ABC/CPM ≥ 20 se estimó con las ecuaciones 1 y 2 respectivamente.

$$\text{Dosis} = (\text{CL} \times \text{CIM} \times (125)/F) \quad (\text{Ecuación 1})$$

$$\text{Dosis} = (\text{CL} \times \text{CPM} \times 20)/F \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde todos los símbolos fueron explicados anteriormente. La evolución de las concentraciones de MFX en función del tiempo en cabras de tres semanas de vida tras su administración SC a la dosis de 2 mg/kg, expresadas como valor promedio (n=4) y desvío estándar (DE) se presentan en la figura 1.



**Figura 1.** Perfil de concentraciones de marbofloxacina en plasma de cabras de tres semanas de edad (n=4) tras la administración por vía subcutánea de una formulación al 10% p/v a la dosis de 2 mg/kg. Los valores se presentan como promedio y desvío estándar. Las líneas de puntos horizontales indican: a) concentración inhibitoria mínima (CIM) y b) concentración preventiva de mutantes (CPM).

Los valores de los índices PK-PD utilizados para evaluar la de eficacia de MFX frente a una cepa de *Escherichia coli* (ATCC 25922) tras la administración por vía SC de 2 mg/kg en cabras de tres semanas de edad (n=4) se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Valores de los índices PK-PD utilizados para evaluar la de eficacia de MFX frente a una cepa de *Escherichia coli* (ATCC 25922) tras la administración por vía SC de 2 mg/kg en cabras de tres semanas de edad (n=4). Los valores se presentan de manera individual y como promedio y desvío estándar (DE).

Parámetros PK-PD	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Promedio ± DE
F	1	1	1	1	1
ABC <sub>0-24</sub> (µg.h/mL)	9,17	8,78	8,23	8,31	8,62 ± 0,44
CL(mL.kg.h)	218,1	227,7	243,0	240,8	232,4 ± 34,7
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0,63	0,59	0,58	0,59	0,60 ± 0,02
ABC/CIM	293,9	281,6	263,8	266,2	276,4 ± 14,08
C <sub>max</sub> /CIM	20,1	19,2	18,7	18,8	19,22 ± 0,64
ABC/CPM	18,3	17,6	16,5	16,6	17,24 ± 0,88

F, fracción biodisponible teórica; ABC<sub>0-24</sub>, área bajo la curva de concentración plasmática desde tiempo 0 hasta las 24h; C<sub>max</sub>, concentración plasmática máxima observada; CIM, concentración inhibitoria mínima; CPM, concentración preventiva de mutantes, T>CIM, tiempo de concentraciones plasmáticas mayores a la CIM.

En este estudio se observó que en cabras de tres semanas de vida, la absorción de MFX fue asimilable a un proceso de orden cero, lo que determinó la permanencia de concentraciones mayores a la CIM durante un período de 24 h. El fenómeno de absorción de orden cero observado en nuestro ensayo puede deberse a dos factores: a) efecto de formulación, ya que una lenta liberación de MFX desde los excipientes puede provocar el fenómeno y b) una reacción del tejido subcutáneo que podría haber reaccionado con una leve inflamación u edema en el sitio de inyección, enlenteciendo la liberación de MFX hacia la circulación general. El esquema terapéutico óptimo de MFX debería garantizar la remisión clínica y evitar o minimizar el riesgo de emergencia de resistencia bacteriana. Sin embargo, la dosis extrapolada del bovino (2 mg/kg), aunque reunió los requisitos para asegurar la remisión clínica ( $ABC_{0-24}/CIM \geq 125$  y  $C_{max}/CIM \geq 10$ ), solo logró una relación  $ABC_{0-24}/CPM < 20$ , por lo que no resultaría adecuada para evitar la emergencia de cepas resistentes. Por lo tanto fue necesario recalcular la dosis de MFX para adecuarla a la especie caprina y así garantizar la eficacia de la misma sobre *Escherichia coli*. En este estudio hemos estimado que dosis comprendidas entre 2,181 y 2,408 mg/kg serían adecuadas para lograr los dos niveles de eficacia. En base a seleccionar la dosis que garantice el menor riesgo, es que se propone que una dosis de 2,5 mg/kg administrada por vía SC una vez al día y durante tres días consecutivos podría ser considerada una dosis óptima para cumplir con ese propósito.

- 1- Baggot, J. (1977). Principles of Drugs Disposition in Domestic Animals, (W.B. Saunders, Philadelphia).
- 2- Bennett, J.; Brodie, J.; Benner, E.; Kirby, W. (1996). Simplified, Accurate Method for Antibiotic Assay of Clinical Specimens. Appl Microbiol. 14(2): 170–177.
- 3- CLSI Clinical and Laboratory Standards Institute. (2008). Development of in vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters for Veterinary Antimicrobial Agents; Approved Guideline, vol. 28, third ed. Document M37-A3. Wayne, Pennsylvania, USA.
- 4- Wetzstein, H. (2005). Comparative mutant prevention concentrations of pradofloxacin and other veterinary fluoroquinolones indicate differing potentials in preventing selection of resistance. Antimicrob Agents Chemother. 49(10):4166-4173.