

## Diseño de un esquema terapéutico de marbofloxacina para el tratamiento de la colibacilosis en cabras adultas

Patricelli P.<sup>1</sup>; Aguirre M.S.<sup>1</sup>; Dell'Elce A.<sup>1</sup>; Weidmann C.<sup>1-2</sup>; Picco E.<sup>3</sup>; Formentini E.<sup>1</sup>

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

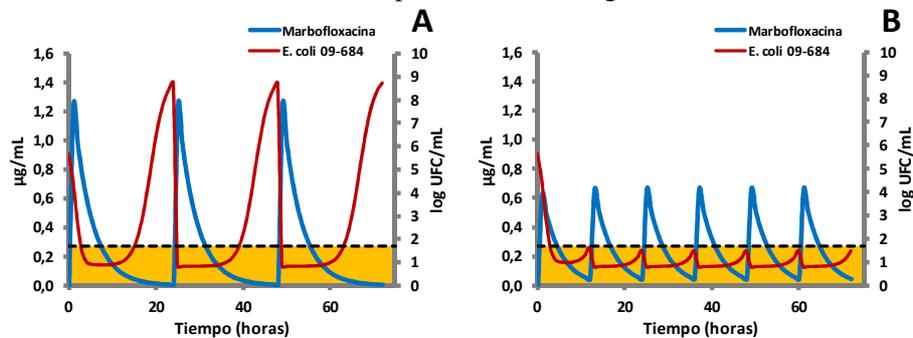
<sup>2</sup>Cátedra de Matemática, FCV-UNL

<sup>3</sup>Cátedra de Farmacología, FCV-UNL

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

En nuestro país, la producción caprina se enmarca en lo que se denomina “economías de subsistencia”. La explotación de esta especie es de tipo familiar, realizada en áreas geográficas no aptas para la producción del ganado bovino, con escasos recursos forrajeros, sin planes sanitarios ni asesoramiento veterinario. Esta especie productiva es “huérfana de terapéutica”, ya que la mayoría de los medicamentos de uso veterinario, carecen de estudios de eficacia e inocuidad en esta y por lo tanto, no hay dosis ni esquemas terapéuticos recomendados para ser usadas en la misma. Por esa razón, se hace uso extrarrótulo (*off-label*) de los medicamentos, utilizando dosis y esquemas posológicos que se extrapolan del bovino. La colibacilosis es una enfermedad que produce muchas pérdidas en los sistemas de producción caprina y su principal agente etiológico es la *Escherichia coli*. La marbofloxacina (MFX) es un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas que puede ser utilizado para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, los criterios de uso clínico que se utilizan son extrapolados de otras especies: (i) se utiliza la dosis recomendada en bovinos de 2 mg/kg por vía intramuscular (IM) cada 24 h durante tres días consecutivos y (ii) el índice farmacocinético-farmacodinámico (PK-PD) predictor de eficacia clínica extrapolado de la Medicina Humana es el  $ABC_{0-24}/CIM$  que tiene que ser  $\geq$  a 125. A fin de estudiar la actividad de MFX sobre *Escherichia coli* y obtener información que nos permita evaluar la eficacia del esquema posológico extrapolado del bovino y proponer uno que se adapte a la fisiología de la cabra, es que en este ensayo se realizó una integración PK-PD entre la eficacia *in vitro* de marbofloxacina (MFX) sobre una cepa autóctona de *Escherichia coli* y sus concentraciones plasmáticas simuladas en cabras adultas tras la administración de dos esquemas posológicos: (i) el esquema extrapolado del bovino que consiste en una dosis de 2 mg/kg administrada por vía IM cada 24 h durante 3 días consecutivos y (ii) un esquema propuesto por nosotros de una dosis de 1 mg/kg administrada por vía IM cada 12 h durante 3 días consecutivos. Se utilizó una cepa autóctona de *Escherichia coli* (*E. coli* 09-684) y un estándar de MFX de pureza conocida. La CIM se determinó por la técnica de macrodilución en tubo<sup>1</sup> y la cinética de eliminación bacteriana a concentraciones fijas de MFX (CuMB) se realizó según técnica reportada previamente<sup>2</sup>. La relación entre las concentraciones testeadas de MFX y la eficacia observada al final del ensayo de CuMB fueron ajustadas con el modelo sigmoideo de respuesta máxima o de Hill, con el que se estimó la CIM teórica de MFX. Las cinéticas de eliminación bacteriana obtenidas para cada concentración de MFX fueron ajustadas con el modelo de Gompertz que estimó para cada concentración la constante de muerte bacteriana ( $k_b$ ). Incorporando a la ecuación de Bateman los parámetros farmacocinéticos de MFX en cabras reportados por otros autores, se simularon los perfiles de concentración plasmática que se obtendrían en animales adultos con la administración de (i) 2 mg/kg por vía IM cada 24 h durante 3 días consecutivos y (ii) 1 mg/kg por vía IM cada 12 h durante 3 días consecutivos. La relación concentración-eficacia de MFX sobre *E. coli* 09-684 en los dos esquemas terapéuticos se realizó combinando la ecuación de Bateman y el modelo de Gompertz, con los que se simuló la evolución temporal de la eficacia de MFX. El conteo de bacterias viables se expresó como log UFC/mL. El criterio de eficacia antibacteriana fue la reducción de 4 log del conteo bacteriano inicial, que representa una eficacia del 99,99% y que se asocia a la erradicación bacteriana y la cura bacteriológica. Para cada caso se estimaron los siguientes parámetros;  $ABC_{0-24}$ , la relación  $ABC_{0-24}/CIM$ , y la relación entre la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y la CIM ( $C_{max}/CIM$ ). La CIM de MFX sobre *E. coli* 09-684 estimada por el método de macrodilución en tubo fue de 0,0312  $\mu\text{g/mL}$ , mientras

que el valor estimado por modelización fue de 0,0164  $\mu\text{g/mL}$ . Las curvas de concentración plasmática de MFX simuladas en cabras adultas con cada esquema terapéutico junto con la evolución del conteo bacteriano de un inóculo de *E. coli* 09-684 se presentan en la Figura 1.



**Figura 1.** Representación gráfica de la evolución de un inóculo de *Escherichia coli* (línea roja) en función de los perfiles de concentración plasmática de marbofloxacin (línea azul) obtenidos tras su administración en cabras adultas por vía intramuscular a la dosis de: **A)** 2 mg/kg cada 24 h durante 3 días consecutivos y **B)** 1 mg/kg cada 12 h durante 3 días consecutivos. La línea de puntos horizontal corresponde a una eliminación del 99,99% del conteo bacteriano inicial y la banda amarilla corresponde a la zona de probabilidad de sobrevivencia de bacterias persistentes.

Los valores de los parámetros farmacocinéticos utilizados para realizar la simulación de los perfiles de concentración plasmática de MFX en cabras adultas, junto con los valores de los índices PK-PD se presentan en la Tabla 1.

Parámetros	1 <sup>er</sup> esquema	2 <sup>do</sup> esquema
Dosis (mg/kg)	2	1
Intervalo (h)	24	12
Dosis diaria (mg/kg)	2	2
$k_a$ ( $\text{h}^{-1}$ )	7,63	
$k_{el}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,241	
$t_{1/2el}$ (h)	2,87	
$V_{area}$ (mL/kg)	1500	
$ABC_{0-24\text{ h}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	5,53	5,37
CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )	0,0164	0,0164
$ABC_{0-24\text{ h}}/CIM$	335,5	335,5
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	1,08	0,54
$C_{max}/CIM$	65,6	32,8

**Tabla 1.** Simulación de índices PK-PD obtenidos con dos esquemas posológicos de marbofloxacin en cabras adultas, administrada a razón de 2 mg/kg  $^{\circ}/24$  h durante 3 días consecutivos y 1 mg/kg  $^{\circ}/12$  h durante 3 días consecutivos, donde  $k_a$  es la constante de absorción;  $k_b$  es la constante de eliminación,  $t_{1/2el}$  es la semivida de eliminación;  $V_{area}$  es el volumen de distribución de área;  $ABC_{0-24}$  es el área bajo la curva de concentración plasmática desde tiempo 0 a 24 h, CIM es la concentración inhibitoria mínima de marbofloxacin sobre *E. coli* 09-684,  $C_{max}$  es la máxima concentración plasmática observada,  $ABC_{0-24}/CIM$  y  $C_{max}/CIM$  son los índices PK-PD utilizados como predictores de eficacia para los antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas.

El esquema posológico extrapolado del bovino, no garantizaría que las bacterias sobrevivientes reinicien su crecimiento entre los intervalos entre dosis, aún cuando el índice  $ABC_{0-24}/CIM$ , tuviese un valor que excediera el recomendado para este tipo de antibióticos. Por el contrario, la administración de la misma dosis pero en dos aplicaciones con un intervalo de 12 h garantizaría la permanencia de las concentraciones eficaces de MFX durante todo el tratamiento. Estos resultados permiten inferir que la posología no debería diseñarse extrapolando de la Medicina Humana índices de eficacia PK-PD sin estudios previos y sin una evaluación profunda y minuciosa del sistema biológico en estudio.

### Bibliografía

- 1- 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.
- 2- García Rodríguez, J.A.; Cantón, R.; García Sánchez, J.E.; Gómez-Luis, M.L.; Martínez Martínez, L.; Rodríguez-Avial, C.; Vila J. (2001). Métodos Especiales para el Estudio de la Sensibilidad a los Antimicrobianos. En Juan J. Picazo Editor: Procedimientos en Microbiología Clínica; SEIMC Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Primera Edición. España.