

## Inconsistencia del valor de $ABC_{0-24}/CIM$ preestablecido en humanos para predecir la eficacia de marbofloxacina sobre *Escherichia coli* en cabras adultas

Patricelli P.<sup>1</sup>; Weidmann C.<sup>1-2</sup>; Aguirre M.S.<sup>1</sup>; Dell'Elce A.<sup>1</sup>; Bertero J.<sup>3</sup>; Baroni, E.<sup>4</sup>; Formentini E.<sup>1</sup>

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

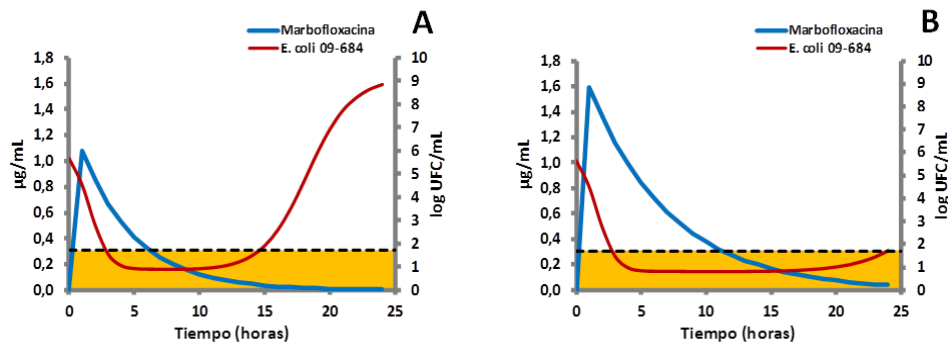
<sup>2</sup>Cátedra de Matemática, FCV-UNL

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

<sup>4</sup>Cátedra de Farmacología, FCV-UNL

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

Se acepta que el índice farmacocinético/farmacodinámico (PK-PD) que predice la eficacia de los antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas es el cociente entre el área bajo la curva de concentración plasmática desde tiempo 0 a 24 h ( $ABC_{0-24}$ ) y la concentración inhibitoria mínima (CIM). El valor de este cociente ( $ABC_{0-24}/CIM$ ) debería ser  $\geq$  a 125 para garantizar el éxito de la terapéutica antibiótica. Este índice fue estimado en humanos de manera empírica en base a la correlación entre dosis y eficacia clínica observada, y luego fue extrapolado para su uso en Medicina Veterinaria sin ningún tipo de evaluación previa. Aunque se acepta que los antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas presentan actividad concentración dependiente, estudios realizados por nuestro grupo de trabajo, mostraron que el factor determinante de la eficacia de algunos de estos antibióticos como enrofloxacin y ciprofloxacina es dependiente del tiempo de exposición y no de la concentración, lo que permite inferir que la eficacia está más relacionada con la semivida de eliminación que con la máxima concentración alcanzada o el  $ABC_{0-24}$ . El objetivo de este ensayo fue simular con un modelo PK-PD la eficacia *in vivo* de marbofloxacina sobre una cepa *Escherichia coli* que se obtendría tras su administración en bovinos y cabras a una dosis de 2 mg/kg y posteriormente establecer la relación entre eficacia antibacteriana y valor estimado de  $ABC_{0-24}/CIM$ . En este ensayo se utilizó una cepa autóctona de *Escherichia coli* y concentraciones plasmáticas simuladas de este antibiótico en cabras adultas y terneros tras la administración de la dosis recomendada para bovinos de 2 mg/kg administrada por vía intramuscular (IM). 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 fueron ajustadas con el modelo de Gompertz que estimó para cada concentración de MFX la constante de muerte bacteriana ( $k_b$ ). Los perfiles de concentración plasmática de MFX en cabras adultas y terneros obtenidos tras la administración de una dosis de MFX de 2 mg/kg por vía IM se simularon con la ecuación de Bateman, utilizando los parámetros farmacocinéticos reportados por otros autores para estas especies. La relación concentración-eficacia de MFX sobre *E. coli* 09-684 en las dos especies se realizó combinando la ecuación de Bateman y el modelo de Gompertz, con los que se estimó la eficacia de cada concentración de MFX. El conteo de bacterias viables en función de las concentraciones de MFX 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  $ABC/CIM_{0-24}$  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 entubo 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 y terneros tras la administración por vía IM de una dosis de 2 mg/kg 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 por vía intramuscular a la dosis de 2 mg/kg en: **A)** cabras adultas, **B)** terneros. La línea de puntos horizontal corresponde a una eliminación del 99,99% del conteo bacteriano inicial. La banda amarilla corresponde a la zona de probabilidad de supervivencia 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 y terneros, junto con los valores del índice  $ABC_{0-24}/CIM$  obtenidos se presentan en la Tabla 1.

Parámetros	Cabras	Terneros
Dosis (mg/kg)	2	2
$k_a$ ( $h^{-1}$ )	7,63	7,82
$k_{el}$ ( $h^{-1}$ )	0,241	0,160
$t_{1/2el}$ (h)	2,87	4,33
$V_{area}$ (mL/kg)	1500	1090
$ABC_{0-24}$ ( $\mu g \cdot h/mL$ )	5,53	11,46
$CIM$ ( $\mu g/mL$ )	0,0164	0,0164
$ABC_{0-24}/CIM$	335,5	695,4
$C_{max}$ ( $\mu g/mL$ )	1,08	1,59
$C_{max}/CIM$	65,6	96,7

**Tabla 1.** Simulación de índices PK-PD que se obtendrían con la administración de 2 mg/kg de marbofloxacin en cabras adultas y terneros, 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.

A diferencia de lo que ocurre en Medicina Humana, donde una sola especie es el objeto de estudio, en Medicina Veterinaria trabajamos con varias especies. En consecuencia, la disposición de las concentraciones plasmáticas de MFX variará según la fisiología de cada especie animal, y su tiempo de permanencia en el organismo y su eficacia serán diferentes, aún tratándose de especies rumiantes. En este ensayo, los valores de  $ABC_{0-24}/CIM$  estimados en cabras adultas y terneros superaron el valor preestablecido de 125. Sin embargo la simulación de la eficacia sobre *E. coli* 09-684, muestra que solo en bovinos es esperable una respuesta terapéutica aceptable. Esto es así porque en esta especie la desaparición del antibiótico es más lenta ( $t_{1/2el}$  de 4,33 h contra 2,87 h observada en cabras). Estos resultados permiten inferir que la dosis 2 mg/kg recomendada para bovinos no sería efectiva para el tratamiento de la colibacilosis en cabras. Concluyendo, la eficacia de la dosis de 2 mg/kg marbofloxacin sobre *E. coli* 09-684, no debería predecirse utilizando índices de eficacia PK-PD extrapolados de la Medicina Humana, sin haberse realizado 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.