

Perfiles PK/PD de la cefalotina en caninos durante la intervención quirúrgica, tras la administración intravenosa en bolo frente a la infusión continua.

Zarazaga, P.¹; Capello, M. I.¹; Lorenzutti, A. M.¹; Gramalia, A.¹; Duran, V.¹; San Andrés, M. I.²; Litterio, N. J.¹

¹Universidad Nacional de Villa María. I.A.P. Cs. Básicas y Aplicadas, Carrera de Medicina Veterinaria. ²Departamento de Toxicología y Farmacología, Universidad Complutense de Madrid.

pzarazag@gmail.com

La cefalotina es una cefalosporina indicada para la profilaxis prequirúrgica en procedimientos limpios en perros, aconsejando su administración 30 a 60 minutos antes de la incisión, a los fines de alcanzar concentraciones tisulares adecuadas. Además, en aquellas cirugías que se extiendan más de dos semividas de eliminación del antimicrobiano, se debería administrar otra dosis para garantizar concentraciones bactericidas en los tejidos. Sin embargo dichas recomendaciones están fundamentadas en estudios realizados en animales no sometidos a cirugía¹. Considerando que tanto la anestesia como el procedimiento quirúrgico podrían modificar la distribución y la eliminación del antimicrobiano y en consecuencia los perfiles de concentración – tiempo, necesarios para la eficacia antibacteriana, el objetivo de este trabajo fue comparar el comportamiento farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de la cefalotina en dos esquemas posológicos, en perras sometidas a ovariosterectomía (OVH)^{2,3}. Veinte perras sanas para OVH, con 8 a 18 meses de edad y con un riesgo quirúrgico ASA I fueron seleccionadas. Se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos (n=10) que se diferenciaron en el esquema de administración de la cefalotina: bolo endovenoso (IV) en dosis única (G1), e infusión IV en goteo continuo (G2). Todos los animales fueron premedicados con morfina (0,5 mg/kg) y acepromacina (0,05 mg/kg) por vía intramuscular. La inducción se realizó con propofol IV a efecto, y el mantenimiento con isoflurano y una infusión de fentanilo (10 µg/kg/h). La fluidoterapia fue con solución salina a razón de 10 ml/kg/h. La cefalotina fue administrada luego de la inducción; al G1 en una dosis de 25 mg/kg IV, mientras que al G2 en una dosis de ataque de 4,4 mg/kg (bolo IV) y un goteo IV de 4,1 mg/kg/h como mantenimiento durante las dos horas de la intervención⁴. Las muestras de sangre fueron recolectadas a los 2, 4, 6, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos, y a las 2, 4, 6, 8 y 12 horas posteriores a la administración del antibiótico. La incisión quirúrgica se realizó 30 minutos después de la administración de cefalotina, y el procedimiento quirúrgico duró 2 horas en ambos grupos. La cuantificación de cefalotina se llevó a cabo por método microbiológico de difusión en agar utilizando *Bacillus stearothermophilus* ATCC 10149, logrando un límite de cuantificación de 0,05 µg/ml. Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental por medio del programa WinNolin. Posteriormente se calcularon los índices PK/PD para cada animal en relación a la CIM₉₀ para *Staphylococcus spp.* de cepas autóctonas (n= 35) a fin de establecer los parámetros de eficacia antimicrobiana que permitan fundamentar pautas posológicas para los principales responsables de la contaminación de las heridas quirúrgicas limpias. Se evidenciaron diferencias (p > 0,05) en la C_{max}, AUC, MRT, V_{dss} y Cl entre ambos grupos (tabla 1). Ambos esquemas de administración son válidos en OVH, manteniendo concentraciones superiores a la CIM₉₀ de 1 µg/ml para *Staphylococcus spp.*, incluso asegura concentraciones superiores a 13 µg/ml durante las dos horas del acto quirúrgico (tabla 2). Por otra parte, de acuerdo al indicador de eficacia de los betalactámicos t>CIM 80%, ambos protocolos mantienen una eficacia antimicrobiana adecuada frente a los patógenos provenientes de la piel durante 8 a 10 horas posteriores a su administración (tabla 2), siendo innecesaria la administración de otra dosis del antimicrobiano en aquellos procedimientos que duren más de dos horas.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de cefalotina mediante bolo endovenoso (G1: 25 mg/kg) y goteo endovenoso (G2: 4,4 mg/kg dosis de ataque y 4,1 mg/kg/h de mantenimiento durante 2 horas) en perras sometidas a ovariectomía.

Parámetro	G1 (media ± d.e.)	G2 (media ± d.e.)
λ_c (1/h)	0,50 ± 0,07	0,54 ± 0,09
$T_{1/2\lambda_e}$ (1/h)	1,40 ± 0,27	1,28 ± 0,26
C_{max} (µg/ml) *	92,38 ± 16,58	36,37 ± 3,33
AUC_{0-∞} (µg.h/ml) *	114,85 ± 26,39	70,26 ± 19,70
MRT (h) *	1,87 ± 0,61	0,99 ± 0,20
V_{dss} (ml/kg) *	414,63 ± 85,73	61,84 ± 12,63
V_{darea} (ml/kg) *	439,23 ± 134,95	115,60 ± 43,61
Cl (ml/kg/h) *	2710,67 ± 53,19	62,63 ± 15,51

λ_c : constante de eliminación; $T_{1/2\lambda_e}$: semivida de eliminación; **C_{max}**: concentración máxima; **AUC_{0-∞}**: área bajo el primer momento estadístico de la curva; **MRT**: tiempo medio de residencia; **V_{dss}**: volumen aparente de distribución en el estado estacionario; **V_{darea}**: volumen aparente de distribución calculado por el método del área; **Cl**: aclaramiento plasmático. * Nivel de significación $p < 0,05$.

Tabla 2: Indicadores de eficacia PK/PD de cefalotina utilizando una $CIM_{90} = 1\mu\text{g/ml}$ para estafilococos coagulasa negativos y una $CIM_{90} = 0,13\mu\text{g/ml}$ para *S. aureus* (n=35).

Parámetro	G1 (media ± d.e.)	G2 (media ± d.e.)	p valor
Estafilococos coagulasa negativos: $CIM_{90} 1\mu\text{g}$			
t > CIM (100 %) (h)	8,37 ± 2,37	6,84 ± 1,42	
t > CIM (80 %) (h)	10,04 ± 2,85	8,21 ± 1,70	0,0883
t > CIM (50 %) (h)	16,74 ± 4,75	13,68 ± 2,84	
<i>S. aureus</i>: $CIM_{90} 0,13\mu\text{g/ml}$			
t > CIM (100 %) (h)*	11,85 ± 0,19	10,63 ± 1,44	0,0005
t > CIM (80 %) (h)*	14,22 ± 0,23	12,76 ± 1,73	
t > CIM (50 %) (h)*	23,70 ± 0,38	21,27 ± 2,88	
C > 2 horas (µg/ml)*	13,65 ± 4,51	13,22 ± 2,79	0,0361

G1: grupo 1 bolo endovenoso de cefalotina 25 mg/kg. **G2:** grupo 2 goteo endovenoso de cefalotina 4,4 mg/kg dosis de ataque y 4,1 mg/kg/h de mantenimiento durante 2 horas de intervención. **t > CIM:** tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima. **C > 2 horas:** concentración mínima de cefalotina en sangre durante las dos horas del acto quirúrgico. * Nivel de significación: $p < 0,05$.

Bibliografía

- Martinez, M.; Totain P.; Walker, R.D. (2006). The Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK/PD) relationship of antimicrobial agents. In: Giguère, S; Prescott, J; Baggot, J; Walker, R; Dowling, P. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 4th ed. Wiley-Blackwell. Ames, Iowa, USA. Pp: 81-106.
- Albarellos, G.A.; Montoya, L.; Lupi, M. P.; Passini, S. M.; Lorenzini, P. M.; Landoni, M. F. (2015). Plasma pharmacokinetics, tissue concentrations and urine elimination after cephalothin intravenous administration to cats under surgical conditions. Veterinary Science Development. (5): 5742.
- Korbila, I. P.; Tansarli, G. S.; Karageorgopoulos, D. E.; Vardakas, K. Z.; Falagas, M. E. (2013). Extended or continuous versus short-term intravenous infusion of cephalosporins: a meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 11(6): 585-95.
- Moore, K.W.; Trepanier, L. A.; Lautzenhiser, S. J.; Fialkowski, J. P.; Rosin, E. (2000). Pharmacokinetics of ceftazidime in dogs following subcutaneous administration and continuous infusion and the association with in vitro susceptibility of Pseudomonas aeruginosa. Am J Vet Res. 61(10): 1204-8.