

INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA ENTRE DEXAMETASONA Y SULFAMETAZINA EN CANINOS

Augusto Matías Lorenzutti, Martín Alejandro Himelfarb y Pilar Zarazaga

Tutores: Nicolás Javier Litterio y Juan Carlos Boggio

Dpto. de Toxi. y Farmac. Fac. CC. Agropec. - Veterinaria. Univ. Católica. Córdoba (Arg)

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La farmacología veterinaria tiene la función de apoyo a la clínica diaria a través de la investigación de protocolos terapéuticos eficaces que garanticen inocuidad y seguridad tanto para los animales como la salud pública. De esta manera la farmacología intenta desarrollar modelos teóricos que expliquen de manera adecuada la realidad, permitiendo desarrollar regímenes terapéuticos eficaces y seguros.

La gran mayoría de los regímenes posológicos son diseñados a partir de modelos experimentales de laboratorio, en donde los factores permanecen constantes, permitiendo de esa manera una mayor pureza de los datos en cuanto a las fuentes de variabilidad. De esta manera pueden extraerse conclusiones más claras sobre el efecto de un factor en el comportamiento de un fármaco determinado. Muchos protocolos terapéuticos no funcionan adecuadamente en situaciones a campo debido a la enorme variabilidad de factores que pueden modificar el comportamiento de la droga y que no se encuentran incorporados a los modelos de estudio en laboratorio. Podríamos hablar entonces de un modelo experimental en laboratorio y otro modelo “paciente” en el que las condiciones pueden ser muy diferentes.

Entre los factores más comunes que pueden modificar el comportamiento de una droga en el organismo se encuentran diferentes estados patológicos, estados fisiológicos o interacción entre diferentes fármacos. Este último punto es de especial importancia en la clínica diaria, ya que gran parte de los tratamientos incluyen la polifarmacia. Para el caso especial de las enfermedades infecciosas es relativamente común utilizar agentes antiinflamatorios junto a antimicrobianos.

En anteriores estudios se determinaron diferentes interacciones farmacocinéticas entre antiinflamatorios esteroidales y diferentes drogas. Se demostró que la dexametasona disminuía o incrementaba el metabolismo hepático de algunos fármacos de acuerdo a la dosis

a través de la modificación del citocromo P 450 (Watanabe *et al*, 1998; Zhang *et al*, 2006.). En otros estudios se observó que dexametasona incrementaba el clearance total de rodamina a través de un aumento en la excreción biliar principalmente a través del aumento en la expresión de la proteína Pgp (Michiharu *et al*, 2006) y también se observó un aumento en el clearance total de enrofloxacin en cerdos (Post *et al*, 2002).

Las sulfamidas son un grupo de antimicrobianos ampliamente utilizado en clínica de pequeños animales. Las sulfamidas se encuentran clasificadas como antimicrobianos tiempo dependiente, por lo que el diseño de regímenes posológicos eficaces está determinado por el análisis farmacocinético – farmacodinámico de la molécula con la finalidad de lograr concentraciones plasmáticas eficaces durante el tiempo necesario para la cura microbiológica, asegurando de esta manera el éxito terapéutico y el menor desarrollo de resistencias.

Dada la evidencia de interacción farmacocinética entre corticoides y diferentes drogas y la frecuencia de asociación con antimicrobianos sería necesario investigar sobre la posible interacción con otros antibióticos para establecer diferencias de importancia clínica y efectuar las modificaciones necesarias para garantizar la eficacia de los regímenes terapéuticos.

El objetivo de este estudio es determinar la posible interacción farmacocinética entre sulfametazina y dexametasona en caninos y extraer conclusiones de potencial relevancia en clínica de pequeños animales.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó con seis caninos machos, mestizos y adultos clínicamente sanos. Los pesos oscilaron en un rango de 13-25 kilogramos. Se utilizó un diseño experimental en cuadrado latino distribuyéndolos en 2 grupos de 3 animales cada uno. A cada grupo se le asignó un tratamiento. El grupo 1 (control) fue tratado con sulfametazina sol. i. a una dosis de 100 mg/Kg administrada por vía endovenosa (IV). El grupo 2 (asociación) fue tratado con dexametasona sol.i. a una dosis de 1 mg/Kg, administrada por vía intramuscular (IM) y, a los 5 minutos, con sulfametazina a una dosis de 100 mg/Kg administrada por vía IV. Se tomaron muestras de sangre en tiempos predeterminados. Luego de 21 días se realizó el entrecruzamiento de los grupos para completar el diseño cruzado. Luego de la extracción del plasma las muestras se almacenaron a -80° C para su posterior detección. La cuantificación de

sulfametazina se llevó a cabo por HPLC/uv (Cromatografía Líquida de Alta Eficacia). Para el análisis estadístico se utilizó el programa INSTAT[®] y para el análisis farmacocinético el programa PC NONLINE 4[®].

RESULTADOS

Los niveles séricos de Sulfametazina se ajustaron a un modelo no compartimental (Baggot *et al*, 1976). Se observan picos regulares y periódicos en los niveles plasmáticos de sulfametazina, tanto en el grupo control como en el grupo asociación.

En el grupo tratado con sulfametazina y dexametasona se observaron diferencias significativas en los parámetros de AUC (área bajo la curva), λ (constante de eliminación), $t_{1/2\lambda}$ (semivida de eliminación), Vss (volumen de distribución en estado estacionario) y Cl (clearance total); tal como se muestra en la tabla 1.

DISCUSIÓN

Los picos de concentración de sulfametazina, observados en ambos grupos, pueden originarse por un fenómeno de ciclo enterohepático, el cual se vería incrementado por la mayor eliminación biliar de la droga.

El grupo 2, en presencia de dexametasona, presentó menores concentraciones plasmáticas y menor biodisponibilidad de sulfametazina (AUC). Esto pudo ser debido a una modificación en la fracción de fármaco libre y unido a proteínas plasmáticas, a una mayor tasa de eliminación, reflejada en un aumento en la constante de eliminación y una disminución en su semivida. Se observa un aumento en la tasa de metabolización hepática del fármaco, sumado a un aumento en la tasa de eliminación (ya sea por vía biliar o por vía renal) que ya se había documentado en trabajos anteriores.

CONCLUSIONES

De acuerdo a lo expuesto, la interacción entre sulfametazina y dexametasona modifica el comportamiento cinético de la sulfametazina y puede disminuir su eficacia terapéutica. Esto

resultaría en un fracaso terapéutico y mayor posibilidad de desarrollo de resistencia bacteriana.

Los datos obtenidos sugieren que en perros enfermos que reciben medicación conjunta de dexametasona y sulfametazina debe individualizarse la pauta posológica, aumentando la dosis suministrada y/o disminuyendo el intervalo entre dosis. De este modo podremos alcanzar concentraciones adecuadas frente a los patógenos usuales, durante el máximo tiempo posible hasta la curación microbiológica.

Es necesario investigar otros factores que modifiquen la farmacocinética de sulfametazina en su aplicación clínica en animales enfermos y de esta manera diseñar protocolos terapéuticos acordes a las necesidades de cada paciente, eficaces y seguros.

BIBLIOGRAFIA

1. Baggot, J; Ludden, T and Powers, T. The bioavailability, disposition kinetics and dosage of sulphadimethoxine in dogs. *Can. J. comp. Med.* 40: 310 – 317. 1976.
2. Michiharu, K; Keizo, F; Tatsuya, T; Katsukuni, F; Mari, T; Asako, N; Yukako, I; Nobuyuki, S; Nobuhito S and Kanji, T. Relationship between Excretion Clearance of Rhodamine 123 and P-Glycoprotein (Pgp) Expression Induced by Representative Pgp Inducers. *Biol. Pharm. Bull.* 29(4) 779—784. 2006.
3. Post, L; Cope, C; Farrell, D; Baker, J and Myers, M. Influence of Porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection and Dexamethasone on the Pharmacokinetic Parameters of Enrofloxacin. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics.* Vol. 301, No. 1: 217 – 222. 2002.
4. Watanabe, M; Tateishi, T; Asoh, M; Nakura, H; Tanaka, M; Kumai, T and Kobayashi, S. Effects of glucocorticoids on pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in rats. *Life Sciences,* Vol. 63, No. 19: 1685 - 1692. 1998.
5. Zhang, K; Kohno, S; Kuroha, M; Kokue, E and Shimoda, M. clinical oral doses of dexamethasone decreases intrinsic clearance of quinidine, a cytochrome P 450 3A substrate in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 68(9): 903 – 907. 2006.
6. Zhang, K; Kuroha, M; Shibata, Y; Kokue, E and Shimoda, M. Effect of oral administration of clinically relevant doses of dexamethasone on regulation of cytochrome P450 subfamilies in hepatic microsomes from dogs and rats. *AJVR,* Vol 67, No. 2: 329 – 334.2006.

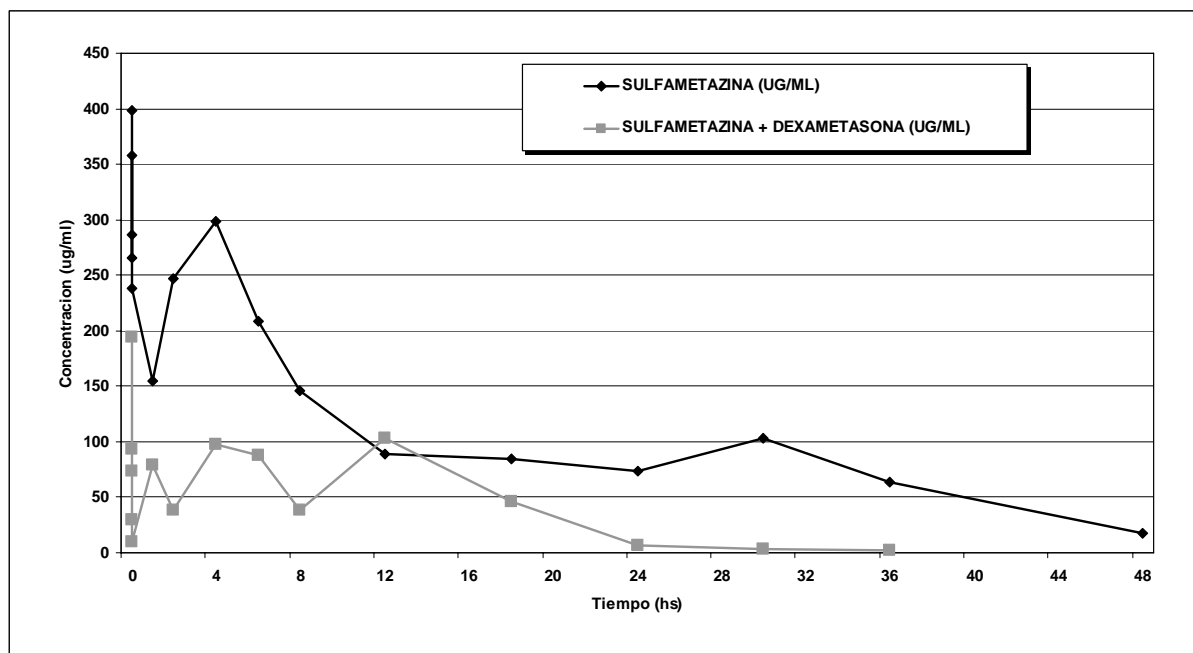


Figura 1: evolución de los niveles plasmáticos de sulfametazina (IV) y sulfametazina en administración conjunta con dexametasona (IV e IM, respectivamente), en cánidos (n=6).

Parámetro	Sulfametazina	Sulfametazina Dexametasona
λ (1/min) * *	0.00092 ± 0.00063	0.0013 ± 0.000297
$T_{1/2\lambda}$ *	747 ± 53	463 ± 110
ABCt (µg.min/mL) * *	3240.53 ± 22.21	1422.00 ± 260.45
ABC ∞ (µg.min/mL) * *	3841.78 ± 4572.93	1439.65 ± 272.30
Vc (L) *	0.26 ± 0.022	0.064 ± 0.037
Vss (L/Kg) * *	0.45 ± 0.063	0.583 ± 0.14
Cl (mL/Kg.min) * *	0.43 ± 0.049	1.16 ± 0.19

Tabla 1: parámetros cinéticos de grupo control *versus* grupo asociación.

* P < 0.05. ** P < 0.01.