

## ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE MARBOFLOXACINA EN BUCERROS

Pablo Sarmiento <sup>(2)</sup>, Matías Monti <sup>(1)</sup> y Rodrigo Ramírez Videla <sup>(1)</sup>

Tutores: Eduardo Baroni <sup>(1)</sup> y Sonia Rubio Langre <sup>(2)</sup>

(1) Departamento de Farmacología, Facultad De Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional Del Litoral, Argentina. (2) Cátedra de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, España.

### INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se desarrolla dentro de la línea de investigación abierta en el Departamento, titulada “Farmacocinética de antimicrobianos y su uso racional en especies domésticas de producción” y más concretamente en el proyecto de investigación que lo desarrolla, denominado “Uso racional de fluoroquinolonas en búfalas de agua (*Bubalus bubalis*)”. Fruto de un convenio de colaboración suscrito entre la Universidad del Litoral de Argentina y la Universidad Complutense de Madrid.

#### Justificación:

1.-Se denomina bucerro a la cría del búfalo de agua (*Bubalus bubalis*), desde su nacimiento hasta su destete. Es una especie alternativa muy rustica (Ángulo et al. 2005) y parecida al ganado vacuno, que habita ecosistemas tropicales, ecuatoriales y de sabana que abre nuevas expectativas de explotación en países en desarrollo y zonas desfavorecidas.

2.-No se conoce en los bucerros, la dosis idónea de marbofloxacina que sea eficaz frente a los microorganismos patógenos sensibles a la misma, que reduzca el riesgo de aparición de resistencias y que disminuya el impacto ambiental.

3.-Existen diferencias fisiológicas entre los rumiantes, (Groves 1989) y en el comportamiento farmacocinético de los antimicrobianos en los mismos (Elsheikh et al 1997).

4.-Hay diferencias farmacocinéticas entre animales en función de la edad (Waxman et al. 2004).

5.-Durante la revisión bibliográfica no hemos encontrado publicado ningún estudio sobre el comportamiento farmacocinético de la marbofloxacin en bucerros

6.-No existe en la ficha técnica de la marbofloxacin posología específica para búfalos.

### **Antecedentes:**

Características fundamentales del *Bubalus bubalis*, Kerr 1792 (Mcdonald 2001, Schakelton et al. 2003):

- Reino animal, *phylum* chordata, Clase *mammalia*, Orden *artiodactyla*, Familia *Bovidae*, Subfamilia *bovinae*, Género *Bubalus*, Especie *bubalis*.
- Denominado vulgarmente búfalo asiático o búfalo de agua, existen 18 razas y 160 millones de individuos en el mundo, de ellos la mitad están en la India.
- Domesticado hace más de tres mil años en el sudeste asiático.
- Seleccionado para la producción de cuero, leche, carne y trabajo.
- Es muy rústico y se adapta a ambientes calurosos y húmedos.
- Los adultos tienen un peso entre 400 y 500 kg de peso vivo y los bucerros entre 35 y 40 kg de peso vivo al nacimiento.
- Las hembras son cubiertas por primera vez a los dos años, su gestación dura once meses y medio y su vida productiva es de unos doce años.
- Producen cuero de muy buena calidad, grueso, flexible y duradero.
- Dan cinco litros de leche diarios en régimen extensivo, ó producen un kilogramo de queso, su leche es más blanca y más concentrada que la de vacuno.
- Su carne es más magra y su grasa más blanca, difícil de diferenciar por sus características sensoriales de la de vacuno.
- Puede trabajar de seis a ocho horas diarias y arrastrar seis veces su peso.

### **La Marbofloxacin:**

- Es un antimicrobiano bactericida sintético de amplio espectro del grupo de las fluoroquinolonas de nueva aparición
- Su eficacia depende de la concentración (Frimodt Møller 2002).

- De uso exclusivo en veterinaria.
- Su mecanismo de acción se debe a la Inhibición de la ADN – Girasa bacteriana.
- Está indicada en procesos respiratorios infecciosos y diarreas microbianas de neonatos y animales jóvenes.
- Su espectro de acción antimicrobiana es el siguiente: GRAM -: *E.colli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomona spp.*, *Pasteurella spp.* GRAM +: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Mycoplasmas*

## OBJETIVOS

- Conocer el comportamiento cinético de marbofloxacina en bucerros tras la administración I.V. de una dosis de 2 mg/kg.
- Evaluar su potencial eficacia frente a patologías bacterianas causadas por agentes sensibles a la misma.
- Aportar datos que sirvan de base para el cálculo de la biodisponibilidad de la marbofloxacina en bucerros al administrarla por diferentes vías.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Material:

- Material biológico  
Cinco bucerros debidamente calostrados de 10 días de edad y peso promedio de 48 +/- 4 kg. Los animales pertenecen a un establecimiento ganadero extensivo de Argentina, de clima subtropical en la zona de Corrientes.
- Fármaco  
Marbofloxacina (solución inyectable comercial al 10%: Marbocyl® 10, laboratorios Vétoquinol)
- Equipo de HPLC  
Bomba P100 spectra series tsp®                      Detector UV spectra series tsp®  
Autoinyector AS 1000 tsp®                              Integrador Data jet tsp®
- Programas informáticos

Paquete estadístico SPSS 10.0  
Programa farmacocinético 4.0 PCNonline  
Programa de Gráficos Graph Pad.

### **Métodos:**

- Administración del fármaco y toma de muestras

Se administró una dosis I.V. de 2 mg/kg de marbofloxacin en forma de bolo en la vena yugular izquierda. La toma de muestras de sangre se realizó en la vena yugular derecha, a través de jeringas desechables a tiempos pre-fijados entre cero (pre-administración) y 24 horas después de la administración. De cada muestra de sangre se extrajo el suero, el cual primero se refrigeró un par de horas y posteriormente se mantuvo congelado a -20°C hasta su procesamiento.

- Técnica analítica

La técnica utilizada para la detección de los niveles plasmáticos de marbofloxacin ha sido la Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC) con detección uv. Se adaptó a partir de los procedimientos descritos previamente por (Schneider *et al.*, 1996) y se utilizó ofloxacin como patrón interno.

- Procesamiento cinético de los datos

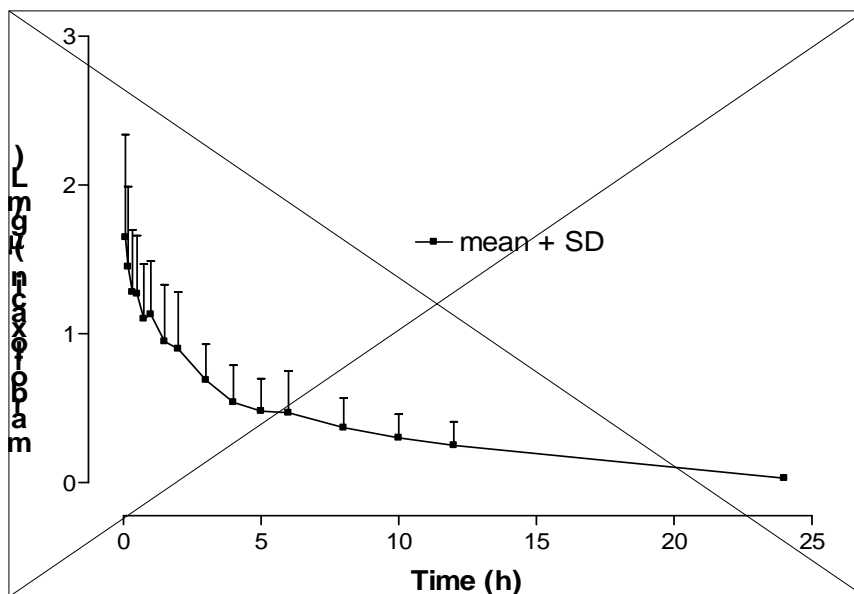
Para la determinación de los parámetros farmacocinéticos de Marbofloxacin, se utilizó el programa informático PC Nonlin v. 1.0. Los datos se ajustaron a un modelo no compartimental.

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

#### **Perfil Plasmático De Marbofloxacin En Bucerros**

El perfil obtenido tras la administración IV, en forma de bolo, es coherente con lo que cabría esperar a partir de los datos publicados por otros autores para marbofloxacin en otras especies rumiantes. Se observa una rápida distribución tisular seguida de una fase de eliminación más lenta. Al comparar los datos individuales se

aprecia una gran variación en los valores obtenidos, que se refleja en una desviación estándar alta.



Gráfica 1.- Evolución de los niveles séricos de Marbofloxacin, post administración de una dosis intravenosa de 2mg/k pv.

#### 4.2 Parámetros Farmacocinéticos De Marbofloxacin En Bucerros

Parámetros		media	DS
Farmacocinéticos			
C máx.	(µg/mL)	1,52	0,45
AUC	(µg·h/mL)	8,65	3,86
Vd(ss)	(L/kg)	1,59	0,55
Cl	(L/kg·h)	280	0,12
MRT	(h)	6,51	0,68
$\lambda$	(h <sup>-1</sup> )	4,60	0,31
T1/2 $\lambda$	(h)	0,15	0,01

Tabla 1.- Comportamiento cinético de la marbofloxacin tras administración de 2mg/kg por vía intravenosa, en forma de bolo, a búfalos de 10 días de edad (n=5).

Hemos comparado nuestros datos en bucerros con los publicados en terneros por Buffa *et al.* (2006) y obtenidos en similares condiciones (dosis de 2 mg/kg vía IV). Podemos observar que en los bucerros la concentración plasmática máxima es ligeramente menor, el volumen de distribución es similar y el aclaramiento (principalmente hepático) es más de dos veces superior al de terneros. Esto se traduce en una menor permanencia del fármaco en el organismo, con valores de AUC y MRT mucho menores de los observados en terneros (AUC=27,68 µg·h/mL MRT= 15,28 h).

### Indicadores De Eficacia Antimicrobiana

Podemos hacer una predicción de la eficacia y seguridad de un régimen terapéutico mediante el estudio de los indicadores de eficacia antimicrobiana. En el caso de la marbofloxacina utilizaremos los indicadores establecidos para agentes concentración dependiente. Como la MIC<sub>90</sub> para patógenos habituales en bucerros no está publicada, hemos tenido que utilizar las MIC<sub>90</sub> de terneros.

PK/PD	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	AUC/MIC <sub>90</sub> (h)	C <sub>max</sub> /MIC <sub>90</sub>
<i>E. Colli</i>	0.145*	59.65	10.45
<i>P. Haemolytica</i>	0.170*	50.88	8.91
<i>P. Multocida</i>	0.057*	151.75	26.58
<i>Haemophyllus somnus</i>	0.03*	288.33	50.52
<i>Mycoplasma spp.</i>	0.48*	18.02	3.15

\* Valores calculados en terneros.

Fuente: <http://www.ativet.it/ATI/news/Aggiornam/PDF/MARBOBOOK1.pdf>.

Criterios de eficacia: AUC/MIC<sub>90</sub> >125 y C<sub>máx</sub>/ MIC<sub>90</sub> > 10 (Frimodt Møller 2002)

Los indicadores de eficacia nos muestran que marbofloxacina, administrada a una dosis de 2 mg/kg i.v., es eficaz en bucerros de 10 días, frente a agentes altamente sensibles. Al interpretar estos resultados hay que tener en cuenta dos aspectos: primero que estamos evaluando un terapia en dosis única (la recomendación es dosis múltiple durante 3-5 días) y segundo que estos indicadores están establecidos a partir de los datos obtenidos en individuos inmunodeprimidos.

## **CONCLUSIONES**

- 1.- Existen diferencias en el comportamiento farmacocinético de la marbofloxacin en los bucerros respecto del observado en los terneros.
- 2.- Los valores de Cl (aclaramiento) sugieren un metabolismo de la marbofloxacin más rápido en bucerros.
- 3.- Los valores de MRT y las semividas de eliminación obtenidos en bucerros sugieren una menor permanencia del fármaco en el organismo.
- 4.- La administración endovenosa de 2 mg/kg P.V. de marbofloxacin es una opción potencialmente eficaz en bucerros, frente a patologías bacterianas causadas por agentes altamente sensibles a la marbofloxacin.

## **AGRADECIMIENTOS**

A los miembros del equipo técnico de la explotación de Corrientes y a los miembros de la Unidad Docente de Farmacología de las Facultades de Veterinaria de la Universidad Nacional del Litoral y de la Universidad Complutense de Madrid.

A laboratorios Vétoquinol por apoyarnos con la cesión del patrón y de la especialidad oral.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Angulo R, Noguera R, Berdugo J. 2005 búfalo de agua (*Bubalus bubalis*) un eficiente utilizador de nutrientes: aspectos sobre fermentación y digestión ruminal. *Livestock Research for Rural Development* 17: (6) 67-71.

Buffa E, San Andrés M, Díaz D, Diego C. 2006. Premio área ciencias biológicas y de la Salud. X Congreso de Jóvenes Investigadores UNL.

Groves, C.P., 1989 *Fauna of Australia Volume 1B Mammalia*. Eds Walton, D.W. & Richardson B.J. Australian Government Publishing Service. 1-14.

Elsheikh H.A. 1997. A comparative study of some drug-metabolizing enzymes in lungs of Dromedarycamels, Desert sheep and Nubian goats J. Vet. Pharmacol. Therap. 20:469-498.

Frimodt Møller N. 2002. How predictive is PK/PD for antibacterial agents?. Int. J. Antimicrob agents. 19: 333-339.

Macdonald D. 2001. Wild Cattle and Spiral-Horned Antelope. Pp. 530-539 in G. Bateman, T. Allan, M. Salad, eds. The New Encyclopedia of Mammals. New York: Oxford University Press.

Schneider M, Thomas V, Boisramé B, Deleforge J, 1996. Pharmacokinetics of marbofloxacin in dogs after oral and parenteral administration. J. Vet. Pharmacol. Therap.19: 56-61

Schneider M., et al., 2004 Pharmacokinetics of Marbofloxacin in Lactating Cows After Repeated Intramuscular Administrations and Pharmacodynamics Against Mastitis Isolated Strains J.dairy Sci.87:202-211.

Shackleton, D, Harestad A. 2003. Bovids I - Kudus, buffaloes, and bison. Pp. 11-25 in M. Hutchins, D. Kleiman, V. Geist, M. McDade, eds. Grzimek's Animal Life Encyclopedia, Vol. 16, 2nd Edition. Farmington Hills, MI: Gale Group.

Waxman S, San Andrés M. D, González F, San Andrés M. I, De Lucas J. J, Rodríguez C. 2003 Age-related changes in the pharmacokinetics of marbofloxacin after intravenous administration in goats. J. vet. Pharmacol. Therap.27, 31–35.

<http://www.ativet.it/ATI/news/Aggiornam/PDF/MARBOBOOK1.pdf>.