

MARBOFLOXACINA EN ÑANDÚES: ¿ADMINISTRACIÓN ORAL O SUBCUTÁNEA?

M^a. Cristina Martín y Von Kauffmann, Julio G. Solano Espinosa, y Pablo Sarmiento Pérez

Tutores: Drs. M^a Dolores San Andrés y J. Julio de Lucas

Facultad de Veterinaria UCM. Dpto. Toxicología y Farmacología.

INTRODUCCIÓN

Las ratites (avestruces, emúes y ñandúes) se han incorporado a la industria avícola como una especie menor de producción alternativa. El manejo de las aves es mucho más sencillo y conlleva menos riesgos para los técnicos. La carne del ñandú presenta unas ventajas y características similares a la del avestruz. Cuando comparamos su composición con otras carnes comercializadas en estos momentos (vacuno, pollo y cerdo) constatamos que es la que tiene el menor contenido de grasas y colesterol, lo cuál que unido a sus características organolépticas, sobre todo su ternaza, hacen que se presente como un nuevo producto de consumo, dirigido a la exportación hacia un consumidor que busca “alimentos sanos”. Otros productos derivados serían: cuero, plumas, huevos y aceites. La comercialización de los productos del ñandú, desde un concepto de desarrollo sostenible, es una nueva fuente de riqueza para poblaciones económicamente comprometidas en zonas en las que este ave es autóctona (Argentina, Brasil y Uruguay).

Los sistemas de cría semi-intensiva facilitan la aparición de patologías que no se desarrollarían en su hábitat de cría natural: parasitarias, bacterianas y nutricionales. Algunas de ellas están íntimamente relacionadas con situaciones de estrés o de caída en su estado inmunitario, en su mayoría derivadas de un manejo deficiente de las aves. Las patologías de mayor incidencia y que causan la muerte de más del 70% de la población, se presentan en las primeras etapas de su desarrollo (época de gran crecimiento, en las que las aves requieren atenciones especializadas). Entre las enfermedades bacterianas habituales destacan: gastroenteritis, onfalitis, aerosaculitis, sinusitis y septicemia que tienen como principales agentes implicados a *Clostridium spp* y entero bacterias que también afectan a otras producciones avícolas.

Apenas existe información terapéutica en esta especie y no hemos encontrado estudios farmacocinéticos específicos en ñandúes. En la actualidad, la mayoría de los veterinarios

recurren a su experiencia terapéutica en otras especies avícolas de producción para calcular la dosis eficaz en Ñandúes. Esta práctica empírica es arriesgada, pues conlleva el peligro de alcanzar niveles plasmáticos tóxicos o subterapéuticos. Esto, unido al uso indiscriminado de antibióticos por parte del criador, facilita la emergencia de cepas bacterianas resistentes, que pueden afectar a otras especies, incluida la humana, con el consiguiente riesgo de impacto ambiental. Tampoco hay información que nos permita establecer el período de supresión en carne y huevos, lo que aumenta el riesgo de permanencia de residuos, con el consiguiente peligro para el consumidor.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que el clínico tiene a su disposición un amplio arsenal terapéutico antimicrobiano eficaz frente a los agentes etiológicos de las infecciones habituales en ñandúes, en muchas ocasiones los resultados obtenidos no son eficaces. Ante esta situación el clínico busca explicaciones que no encuentra en la bibliografía. Se plantea si la posología ha sido inadecuada o si ha cometido una incorrecta selección de fármaco. Una de las explicaciones más socorridas en terapéutica de aves es que el fármaco, tras ser administrado en la extremidad inferior activa al sistema porta renal por lo que es derivado al riñón y eliminado en la orina antes de alcanzar la circulación general (fenómeno de primer paso). En el caso concreto del fármaco objeto de nuestro estudio, marbofloxacina, sus propiedades farmacológicas no se corresponden con las de los fármacos afectados por fenómeno de primer paso mediado por el sistema porta renal. Estudios previos realizados por de Lucas *et al.* (2004, 2005a y 2005b) demuestran que la biodisponibilidad de marbofloxacina y enrofloxacina post administración IM en avestruces adultas es prácticamente del 100%, por lo que se descarta la mediación del sistema porta renal. En un estudio previo con enrofloxacina de Lucas *et al.* (2004) demostró que la dosis recomendada en la bibliografía para enrofloxacina en avestruces (5mg/kg) es manifiestamente insuficiente para obtener niveles séricos eficaces.

En este estudio centramos nuestra atención en las vías subcutánea y oral, por ser vías cómodas y eficaces en terapéutica antimicrobiana de poblaciones. Descartamos la vía intramuscular porque, aún siendo una vía fácil, eficaz y rápida, tiene el inconveniente de producir toxicidad tisular en el punto de aplicación. Esto se traduce en la aparición de

reacciones locales de origen irritativo (de diversa intensidad dependiendo de la especie) que deprecian la canal, obligando al inspector veterinario a practicar decomiso parcial.

OBJETIVOS

Objetivo General: fomentar el uso racional de antimicrobianos en especies de producción alternativa.

Objetivo Específico: dar respuesta a la siguiente pregunta ¿en la administración de marbofloxacina en ñandúes cuál es más eficaz y segura, la vía oral o la parenteral? Para ello necesitamos:

- 1° Describir la evolución de los niveles séricos de marbofloxacina, tras administración de dosis únicas por vía oral y subcutánea en ñandúes.
- 2° Conocer las particularidades farmacoterapéuticas de los ñandúes.
- 3° Analizar las ventajas y limitaciones de las vías más utilizadas en esta especie.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño experimental fue aprobado por el Comité de Ética en Experimentación Animal, de la UCM. Se conformaron dos lotes homogéneos de seis aves (5 meses y 5-6 Kg. de peso) criados en el Zoológico de Córdoba (Argentina). Las aves no habían recibido ninguna medicación previa en un periodo < 2 meses (desparasitación previa). Al lote 1 administramos por vía subcutánea (SC) una dosis de 7.5 mg/kpv de Marbocyl® 10% s.i. (lab. Vètoquinol). La zona de administración fue el plano latero-costal, alejado de los sacos aéreos. Al lote 2 administramos por vía oral (PO) una dosis de 20mg/kpv de Marbocyl® comprimidos 100mg (lab. Vètoquinol). Se tomaron, mediante jeringuillas heparinizadas, muestras de sangre a partir de la vena yugular derecha en el intervalo 0 minutos a 24 horas para la vía oral y 0 minutos a 12 horas para la vía subcutánea. Las muestras de sangre se centrifugaron a pie de ave y se separó y almacenó el plasma en microviales herméticos perfectamente identificados (tiempo y ave). Se mantuvieron en refrigeración hasta llegar al laboratorio, donde se congelaron a -20°C.

Se solicitaron los correspondientes permisos de importación/exportación conforme al convenio CITES (regula el tráfico de animales y tejidos derivados de especies protegidas).

Los niveles plasmáticos de Marbofloxacin se cuantificaron mediante HPLC/uv siguiendo un protocolo previamente establecido (Cester *et al.*, 1996; de Lucas *et al.*, 2004).

Para analizar qué vía utilizar, oral o subcutánea, queremos tomar en consideración dos tipos de datos: por un lado unos datos preliminares de nuestro estudio y por otro los resultados de la búsqueda de información.

RESULTADOS

Evolución de los niveles séricos de marbofloxacin en ñandúes

Si observamos el perfil plasmático de marbofloxacin, tras administración subcutánea *versus* oral (gráficas 1 y 2), se aprecia que las C_{max} (concentraciones máximas alcanzadas) se alcanzan más rápidamente y son superiores tras administración subcutánea. Sin embargo el AUC (área bajo la curva) que representa la magnitud de fármaco, es decir la cantidad de fármaco presente en cada momento durante el intervalo 0-24 h, es aparentemente superior en la vía oral.

Marbofloxacin presenta efecto bactericida concentración dependiente. Es decir necesita que se administren dosis altas espaciadas en el tiempo. Podemos predecir la eficacia potencial de un régimen terapéutico, mediante el estudio de los indicadores de eficacia antibacteriana. Estos indicadores enfrentan parámetros cinéticos y farmacodinámicos (MIC₉₀ concentración mínima inhibitoria para sus principales patógenos). Un régimen de dosificación eficaz y seguro (sin riesgo de resistencias) debe alcanzar valores de C_{max}/MIC ≥ 10 y AUC₀₋₂₄/MIC ≥ 125 . Estos indicadores son excesivamente rigurosos porque están calculados a partir de pacientes inmunodeprimidos y afectados por procesos de gravedad, esta situación del paciente no es zootécnicamente admisible.

Nuestra presentación contempla datos preliminares, aún no sometidos a un tratamiento cinético por lo que no podemos dar una interpretación objetiva, basada en el análisis de los parámetros cinéticos (definen de forma matemática los procesos de absorción, distribución y eliminación) de marbofloxacin para esta especie. En este momento las gráficas hablan por si mismas. Podría entenderse que el AUC presente tras administración oral es superior porque la dosis ensayada es superior y porque el intervalo de estudio es superior. No es así porque:

1.- Hemos analizado el valor de biodisponibilidad oral para fluoroquinolonas en otras especies aviarias y compararla con los datos de biodisponibilidad subcutánea. Los valores orales son muy inferiores. Un estudio previo con enrofloxacin en ñandúes (de Lucas, El Escorial) indica una biodisponibilidad oral del 78% con formulación de comprimidos. Por esto decidimos incrementar la dosis diaria administrada PO (20 mg/kg) respecto a la dosis diaria administrada por vía SC (15 mg/kg).

2.- Los niveles obtenidos tras administración SC descienden en dos fases, primero de forma rápida, coincidiendo con el predominio de fenómenos de distribución y después lentamente, predominando procesos de eliminación (metabolismo y excreción). De modo que en el intervalo 3-7 h los valores son muy inferiores a los que se observan en las aves que reciben marbofloxacin mediante administración oral, en las que este descenso lento se inicia a partir de las 12h.

Sistema digestivo de las *Ratites*

Hemos encontrado en la literatura claras diferencias anatomofisiológicas en el sistema digestivo de las *ratites*, que podrían explicar las diferencias observadas en estas aves, en los procesos de absorción de los fármacos administrados por vía oral. Por ejemplo, el buche, que es una estructura de almacenaje en otras especies aviarias, esta ausente en las *ratites*. El proventriculo en el avestruz es grande y con paredes finas, con una zona secretora; lo que le diferencia de otras especies de aves en las que la secreción de enzimas se produce en toda el área del proventriculo. En el Ñandú; el proventriculo es pequeño y el área de secreción también está localizada. En el avestruz el recto es muy grande y está relacionado con procesos de reabsorción de líquidos.

Por otra parte hay que tener presente que las *ratites* son omnívoras, son capaces de aprovechar grano y también forraje, porque en diferentes tramos de su digestivo tienen lugar procesos de fermentación similares a los de rumiantes y caballos. En el avestruz dicha fermentación se produce en el colon, en el emú en el ileum distal y en los ñandúes en sus ciegos. Los ciegos del ñandú representan el 21% de la longitud total del tracto digestivo.

En mamíferos la digestión mecánica es el primer paso, después el alimento es sometido a digestión química, al ser expuesto a las enzimas del estómago e intestino delgado. En aves podríamos decir que en cierto punto sucede lo contrario. La comida desciende por el

esófago (sin experimentar procesos mecánicos ni la actuación de las enzimas de la saliva) y queda expuesta en el proventrículo a la actuación de secreciones o enzimas (digestión química). Posteriormente pasa a la molleja donde sufre una digestión mecánica, combinada con una proteólisis gástrica (digestión química). Al llegar al duodeno el proceso básicamente es similar al de mamíferos: exposición a secreciones hepáticas y pancreáticas y procesos de absorción de nutrientes. Podríamos hacer una similitud con el caballo, por la posible fermentación caecal, con claras diferencias, p.ej someter al alimento a una digestión física previa a la digestión química.

Sistema Integumentario

La piel de las aves, está exenta de glándulas sudoríparas. La irradiación de calor tiene lugar principalmente a través del aparato respiratorio (por eso en ambientes con elevadas temperaturas vemos a las aves jadear intensamente). La única glándula cutánea es la uropígea, que la encontramos envuelta en grasa en la parte posterior del cuerpo, encima de los músculos elevadores de la cola que vierte una secreción oleosa que es distribuida por las plumas por el ave. Al igual que la anatomía funcional del sistema digestivo nos revela algo sobre la dieta y hábitos del animal, la del sistema integumentario nos da pistas sobre el hábitat y sus hábitos. Las aves en general tiene la piel débilmente queratinizada y de poco grosor en la mayor parte de su cuerpo. Esta piel fina esta unida de forma laxa a los tejidos que protege. En zonas extremas de la piel está muy queratinizada (el pico, zona distal de extremidades inferiores y dedos) y cubierta por escamas.

DISCUSIÓN

Factores a tener presentes antes de decidimos por medicar mediante el agua de bebida:

- Las *ratites* son aves fermentadoras, por lo que hay que tener mucho cuidado en la selección de antibióticos que vayan a ser administrados por vía oral, para evitar cuadros de disbiosis en las regiones fermentadoras.
- Ñandúes, al igual que avestruces y emúes son aves que requieren mucho espacio para su desarrollo. Desperdician mucho al beber y tienen hábitos de ingesta muy diferentes a las aves de cría intensiva. La explotación semiextensiva no permite conocer con exactitud la ingesta líquida diaria de cada ave. A esto hay que añadirle que las aves enfermas consumen menor cantidad de agua (por inactividad). Por todo esto, los regímenes orales establecidos por

imitación de estrategias terapéuticas diseñadas en pollos de carne no son efectivos en ñandúes.

- Marbofloxacin es fotosensible, por lo que la administración del fármaco en el agua de bebida, cuando los bebederos son abiertos (expuestos a la incidencia solar directa) puede alterar al fármaco y disminuir su biodisponibilidad oral.
- Marbofloxacin sufre procesos de quelación con cationes bivalentes, lo cual disminuye la biodisponibilidad del fármaco. Estos cationes pueden proceder de diversas fuentes: 1) el agua de bebida, que en condiciones semi extensivas suele presentar un nivel elevado de sales calcáreas -vulgarmente denominadas aguas duras o alcalinas-; 2) de los bebederos metálicos que, al estar expuestos a condiciones ambientales, pueden liberar iones ferrosos bivalentes.
- El tipo de alimentación modifica las características del digestivo y por tanto la duración de este proceso. Una alimentación rica en forraje aumenta el tamaño de los órganos fermentadores, permanece más tiempo retenido y alarga el proceso digestivo. Un tracto gastrointestinal mas largo puede llevar a cabo una mejor digestión y mayor absorción de la ingesta. Una alimentación de alto valor energético produce modificaciones a nivel de órganos fermentadores y a nivel de intestino delgado, finalmente el proceso digestivo se acorta. Potencialmente sería posible a través de la alimentación modificar las características del digestivo para reducir el tiempo de permanencia de un fármaco administrado vía oral y acortar el tiempo de absorción. Por esto se recomienda una dieta de alto valor nutritivo hasta los seis meses en el caso de que los animales juveniles tengan que ser medicados por vía oral. En el caso de las fluoroquinolonas, esta reflexión es doble porque puede producirse una adsorción de la marbofloxacin a la fibra vegetal en dietas ricas en fibra; lo que disminuiría de modo considerable su biodisponibilidad tras administración oral.

Factores a tener presentes antes de decidimos a medicar por vía subcutánea:

- En la bibliografía no se recomienda la vía SC como una vía de elección en aves, debido a una escasa vascularización que hace que la absorción sea errática. Nuestros resultados coinciden con trabajos previos de este equipo y sugieren que es una vía eficaz y potencialmente útil en ñandúes y avestruces.
- Las aves expuestas a bajas temperaturas pueden presentar una vasoconstricción intensa, lo que se traduce en menor biodisponibilidad tras administración SC.

- Al seleccionar la zona de administración, debe elegirse una zona libre de plumas. Al administrar el fármaco hay que tener muy presente la localización de los sacos aéreos para evitar dañarlos. No olvidemos que algunas fluoroquinolonas producen toxicidad tisular (irritación, incluso necrosis) en el punto de aplicación. Aunque la marbofloxacin es hidrosoluble e inicialmente menos irritante, no se ha demostrado que esté completamente exenta de toxicidad tisular en aves.

La selección de una u otra vía dependerá del grado de desarrollo del ave, del número de aves enfermas, de la facilidad de su contención y manejo, de su actitud (ave dinámica o inactiva), de las características productivas y del diseño de la granja Pero sobre todo de la experiencia clínica previa del veterinario. Debe ser el clínico quién tras un análisis de cada situación particular valore la relación beneficio/riesgo y tome su decisión terapéutica.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo humano del Zoológico de Córdoba (Argentina), muy especialmente al equipo veterinario (M. Vet. Carina Asis y M. Vet. Miguel Carello), por su imprescindible labor en la fase de muestreo.

A investigadores y alumnos del Centro de Zoología Aplicada de la Universidad Nacional de Córdoba (Argentina), muy especialmente a Luciana Romina Gri y al equipo del Dr. Joaquín Navarro.

A Laboratorios Vétoquinol, por la cesión del patrón para validar la técnica de HPLC/uv Los resultados forman parte del Proyecto conjunto de investigación PCI Iberoamérica-Intercampus D/1829/04 y han sido parcialmente financiados por el Proyecto de residuos N°: TRT2006-00030-00-00.

BIBLIOGRAFÍA

Anadon, A. *et al.* (1995). Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. *American Journal of Veterinary Research*, 56, 501-506.

Anadon, A. *et al.* (2002). Pharmacokinetic characteristics and tissue residues for marbofloxacin and its metabolite N-desmethyl-marbofloxacin in broiler chickens. *American Journal of Veterinary Research* 63, 927-933

- Baert, K. & De Backert, P. (2003) Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five birds species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 134, 25-33.
- Cester, C.C. *et al.* (1996) Comparative kinetics of two orally administered fluoroquinolones in dog: enrofloxacin versus marbofloxacin. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 147, 703-716.
- De Lucas, J.J. *et al.* (2004). Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous and intramuscular administration in young domestic ostrich (*Struthio camelus*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 27, 119-122.
- De Lucas, J.J. *et al.* (2005). Pharmacokinetics of marbofloxacin after single intravenous and intramuscular administrations, in young domestic ostrich. *Veterinary Journal* 170, 364-8
- De Lucas, J.J. *et al.* (2005). Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous administration to greater rheas: a preliminary study. *Research Veterinary Science*. 78, 265-267.
- De Lucas, J.J *et al.* 2005. Pharmacokinetic behaviour of enrofloxacin following single dose administration, by different routes, in rheas. *Comunicación (póster) 3rd International Ratite Science Symposium*. 14-16 october, Madrid. Spain
- De Lucas, J.J *et al.* 2005. Evaluation of PK/PD in the treatment with enrofloxacin in greater rheas, after multiple subcutaneous dosage. *Comunicación (póster) 3rd International Ratite Science Symposium*. 14-16 october, Madrid. Spain
- De Lucas, J.J *et al.* 2005. The influence of drug presentations in the pharmacokinetics of orally administered enrofloxacin in rheas. *Comunicación (póster) 3rd International Ratite Science Symposium*. 14-16 october, Madrid. Spain
- INAC 2003. Manual de Cortes de Ñandu (Rhea Americana) y subproductos. Instituto Nacional de Carnes, Uruguay. 1-62.
- Fowler ME. (1991) Comparative clinical anatomy of ratites. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 22 (2), 204-227.
- Frazier, D.L., Jones, M.P., Orosz, S.E., 1995. Pharmacokinetic considerations of the renal system in birds: Part II. Review of drugs excreted by renal pathways. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 9, 104-121.
- Helmick, K. E. *et al.* (1997). Disposition of single-dose intravenously administered enrofloxacin in emus (*Dromaius novaehollandiae*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 28, 43-48.
- Jensen, J. M. (1998) Current ratite therapy. *The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 14, 484-502

Salmon, S.A. & Watts J.L. (2000) Minimum inhibitory concentration determinations for various antimicrobial agents against 1570 bacterial isolates from turkey poult. *Avian Diseases*, 44, 85-98.

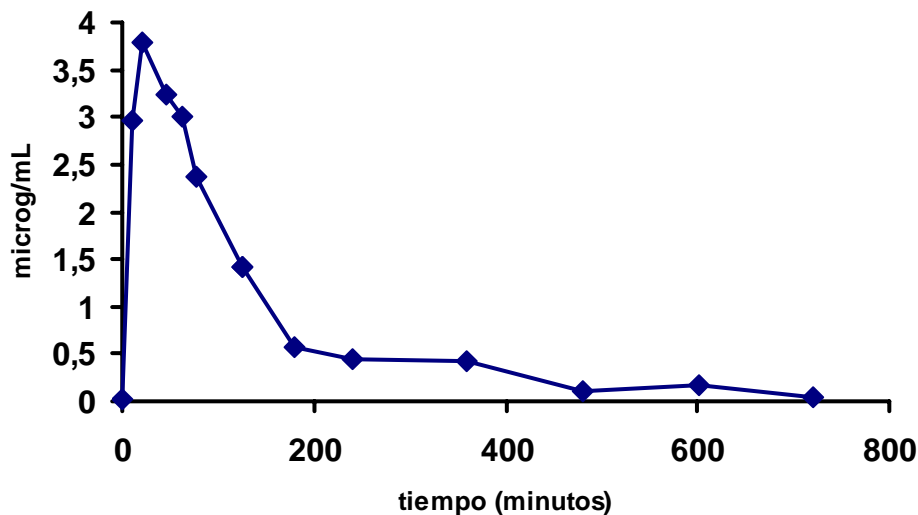
Shane, S.M. (1998) Infectious diseases and parasites of ratites. *The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 14, 455-483.

Shivaprasad HL and Woolcock, PR. Proceedings of the 3rd International Ratite Science Symposium (WPSA) & XII World Ostrich Congress, Madrid 14-16 October 2005: Paper abstract 25. pp 201 y 209.

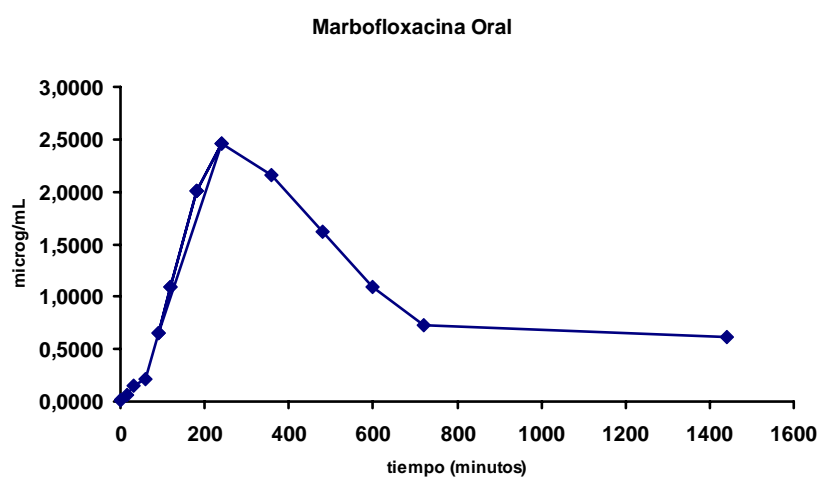
USP DI-United State Pharmacopeia Drug Information (2000) Enrofloxacin, Veterinary Monographs. 1997-2003 The United State Pharmacoeial Convention Inc, Micromedex Inc, Rockville.

Walker, R.D. (200) Fluoroquinolones. In *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Third edn. Eds Prescott, J.F, Baggot, J.D. & Walker, R.D.pp. 315-338. Iowa State University Press, Ames.

http://www.acrina.com.ar/nandu_generalidades.htm



Gráfica 1. Evolución plasmática de los niveles de marbofloxacina post administración subcutánea en ñandúes.



Gráfica 2. Evolución plasmática de los niveles de marbofloxacina post administración oral en ñandúes.