

BIODISPONIBILIDAD DE MARBOFLOXACINA EN LLAMAS, POST ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

Rubio Langre, Sonia; Zarazaga, Pilar y Figueroa, Diego

Tutores: Boggio, Juan Carlos y de Lucas, J. Julio

* Cátedra de Farmacología y Toxicología, Facultad De Ciencias Agropecuarias, Universidad Católica De Córdoba, Argentina ** Dpto. Toxicología y Farmacología, Fac. Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, España.

INTRODUCCIÓN

Argentina es reconocida por su sistema extensivo de producción de bovino, que requiere amplias extensiones de tierra y a su vez una gran riqueza productiva, propia de la denominada pampa húmeda. Sin embargo alrededor de un 61% de su superficie (el monte occidental, los altiplanos del noroeste, las tierras centrales, la pampa semiárida y la meseta patagónica) se halla bajo condiciones de aridez, con problemas de suelos y con sistemas agropecuarios deficientes, que por tanto no permiten este tipo de explotación, por lo que se plantea la necesidad de incorporar una ganadería acorde con ese tipo de terreno y que además mantenga las características medioambientales de la región. Entre las pocas especies domésticas disponibles que podrían llegar a adaptarse a las condiciones ambientales figuran los camélidos sudamericanos domésticos (CSA), concretamente las llamas y las alpacas.

El aprovechamiento de los recursos naturales de una determinada región es uno de los desafíos que se presentan hoy en las sociedades en desarrollo. En la actualidad no es posible separar el concepto de producción agro-ganadera con el respeto al medio ambiente y el mantenimiento de la biodiversidad. Este binomio se puede resolver mediante el establecimiento de programas de desarrollo sostenible que compaginen los dos conceptos anteriores.

La explotación comercial de una especie animal facilita la aparición de patologías bacterianas, nutricionales y parasitarias que en ocasiones producen importantes pérdidas económicas. Una opción terapéutica potencialmente eficaz frente a las patologías bacterianas de frecuente aparición en llamas, son las fluoroquinolonas, antimicrobianos sintéticos con amplio espectro de actuación, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la DNA girasa bacteriana. Entre ellas marbofloxacina es de uso exclusivo veterinario y muestra actividad

frente a Gram -, algunos Gram + y mycoplasmas (Walker, 2000). La ausencia de estudios farmacocinéticos de este fármaco en CSA obliga al clínico a establecer sus pautas terapéuticas fuera de prospecto -uso *extra label*-, mediante extrapolación alométrica (mediante cálculos matemáticos complejos que relacionan aspectos anatómofisiológicos y farmacoterapéuticos) o de forma empírica a partir de su experiencia en otras especies domésticas. Un ajuste incorrecto de la dosis conlleva el riesgo de sobre/infra-dosificación. Marbofloxacin tiene efecto bactericida concentración dependiente, es decir necesita que se administren dosis altas espaciadas en el tiempo. La infradosificación aumenta la probabilidad de aparición de resistencias bacterianas, con riesgo de transmisión horizontal y vertical: zoonosis. Nuestro estudio pretende fomentar el uso racional de antimicrobianos en llamas (uso eficaz y seguro). A este respecto, algunos autores han observado que algunas fluoroquinolonas, al ser administradas por vía IM, presentan toxicidad tisular en el punto de inyección, mostrando una irritación intensa. También se ha observado, tras su administración oral continuada en especies sensibles, cuadros de irritación gástrica y anorexia. Si tenemos en cuenta que las llamas presentan predisposición a sufrir estrés y desarrollar úlcera gástrica, se impone ensayar una vía de administración alternativa y evaluar los niveles séricos detectados.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Es posible definir el comportamiento cinético de marbofloxacin, tras administración subcutánea, a partir de los valores de concentración sérica detectados mediante HPLC.

OBJETIVOS

- **General:** fomentar el uso racional de antimicrobianos en llamas domésticas.
- **Específicos:** conocer como es el perfil de evolución sérica de marbofloxacin en llamas, tras ser administrada por vía subcutánea.

METODOLOGÍA

Se seleccionó un lote homogéneo de 6 llamas clínicamente sanas a las que hemos administrado por vía subcutánea (en el pliegue post escapular) una dosis de 5 mg/kg de marbocyl[®] 10% s.i. Se tomaron muestras de sangre a partir de la vena yugular derecha (2 mL) en tiempos acordados previamente, durante el intervalo 0-24 h. Se separó el suero y se almacenó, perfectamente identificado, primero en refrigeración y posteriormente en

congelación. La extracción y detección de niveles plasmáticos de marbofloxacin se hizo mediante la técnica de Cester *et al.* (1996).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La evolución temporal de las concentraciones séricas de marbofloxacin, se puede observar en la gráfica 1. Se presentan como datos promedio e incluyen la desviación estándar. Se aprecia un comportamiento homogéneo entre los individuos. Aunque existe variación interindividual en las concentraciones máximas alcanzadas, su evolución posterior es uniforme en los seis individuos.

Apreciamos una rápida absorción, alcanzando su C_{max} en un tiempo promedio de 90 min. Estamos pendientes de analizar las concentraciones séricas de marbofloxacin, mediante el programa de ajuste farmacocinético PCNonlin, por tanto no podemos cuantificar la biodisponibilidad absoluta y relativa de marbofloxacin tras su administración subcutánea (a partir de nuestros estudios SC, IV e IM).

Respecto a su eliminación, observamos que las concentraciones de marbofloxacin son superiores a 1 $\mu\text{g/mL}$ durante más de 10 h y se mantienen por encima del límite de detección hasta las 36h. Esto nos sugiere altos valores de permanencia (MRT), que unido a unas elevadas concentraciones máximas se reflejarán en los valores de AUC (representa la magnitud total de fármaco presente en el organismo). Como marbofloxacin es un antimicrobiano concentración dependiente, los indicadores de eficacia que evaluaremos en su momento serán AUC/MIC_{90} y C_{max}/MIC_{90} . Por lo que el perfil de marbofloxacin en llamas nos sugiere que es una opción terapéutica potencialmente eficaz en procesos infecciosos de llamas, ocasionados por agentes sensibles.

CONCLUSIONES

1. Los resultados obtenidos sugieren que la administración de marbofloxacin en llamas, por vía subcutánea, es una opción terapéutica potencialmente eficaz.
2. Es necesario evaluar la posible toxicidad tisular presente en el punto de administración, mediante la evolución de los niveles de CPK sérica.

3. Es necesario realizar estudios de dosis múltiples y evaluar su eficacia potencial mediante estudios PK/PD.
4. Los resultados obtenidos deben confirmarse en la práctica clínica en animales sanos y enfermos.

Agradecimientos

A nuestros compañeros de la UCC (Argentina) y UCM (España).

A laboratorios Vetoquinol[®], por ceder los patrones para HPLC.

Este estudio forma parte del Proyecto PIC AECI A/5944/06.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cester *et al.* (1996). Comparative kinetics of two orally administered fluoroquinolones in dog: enrofloxacin *versus* marbofloxacin. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 147, 703-706.
2. Christensen, J.M., *et al.* (1996). The disposition of five therapeutically important antimicrobial agents in llamas. *Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 19, 431-438.
3. Gandolf, A.R. *et al.* (2005) Pharmacokinetics after intravenous, subcutaneous, and oral administration of enrofloxacin to alpacas. *American Journal of Veterinary Research*. 66 (7): 1291.
4. Garry, F. *et al.* (1994). Clinical pathology of llamas. *The Veterinary Clinics of North America: In Food and Animal Practice*. 10 (2): 201 – 209.
5. Kreil, V. *et al.* (2001). Pharmacokinetics of enrofloxacin in llamas (*Lama glama*). *Revista In Vet*. 3: 55-62.
6. Otero, J.L. *et al.* (2001). Enrofloxacin: una fluoroquinolona de uso exclusivo en veterinaria. Parte II: farmacocinética y toxicidad. *Analecta veterinaria*, 21, 1: 42-49.
7. Toutain, P.L. & Lees, P. (2004). Integration and modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic*. 27 (6): 467- 477.

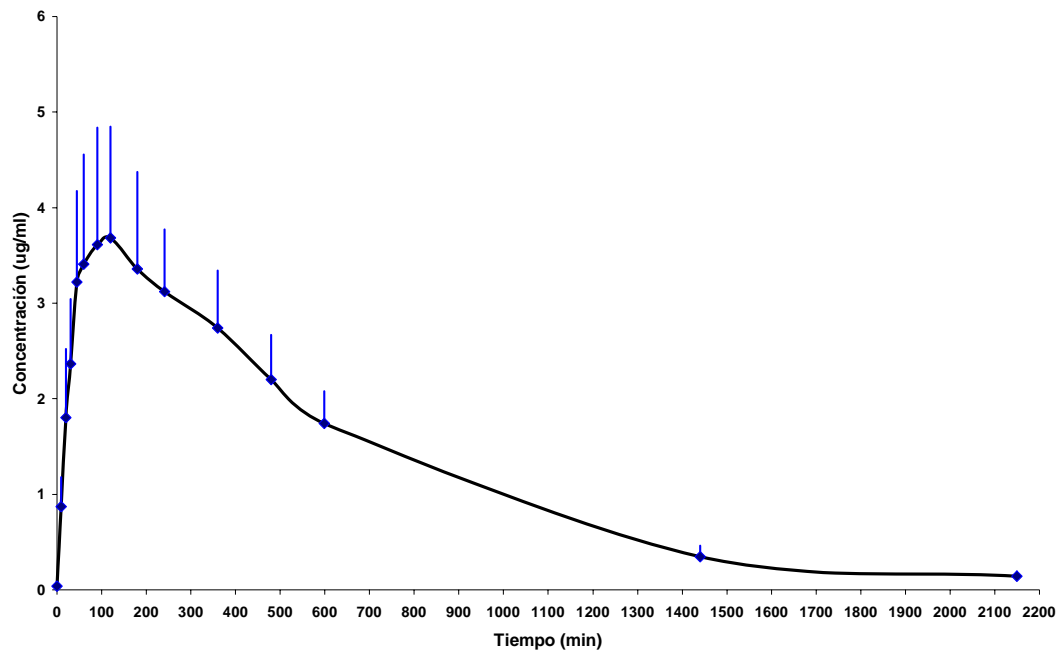


Figura 1. Perfil de evolución sérica temporal de marbofloxacina, tras administración subcutánea de una dosis de 5mg/kg, en llamas adultas (n=6).