

VII JORNADA DE DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN – FCV-UNL

RESUMEN EXTENDIDO

ESTIMACIÓN DE UNA DOSIS DE MARBOFLOXACINA PARA CABRAS DE TRES SEMANAS DE EDAD MEDIANTE ANÁLISIS POBLACIONAL.

Dell'Elce A¹, Anadón A¹, Menseguéz S¹, Castromán R¹, Ferrer A¹, Rubio G², Bertero J², Candiotti V², Fernández H¹, Picco E¹, Botto M³, Formentini E¹.

¹Laboratorio de Farmacología y Toxicología, FCV-UNL

²Cátedra de Semiología, FCV-UNL

³Cátedra de Bioestadística, FCV-UNL

* Correspondencia: Dell'Elce A., E-mail: adellelce95@gmail.com

Editado por: R. Sobrero, V. Matiller, C. Baravalle

ESTIMATION OF A DOSE OF MARBOFLOXACIN FOR 3-WEEK-OLD GOATS BY POPULATION ANALYSIS.

SUMMARY.

A dose of marbofloxacin (MFX) to treat gastrointestinal infections caused by *E. coli* in 3-week-old goats was estimated. The pharmacodynamics of MFX against *E. coli* was evaluated in vitro by estimation of minimum inhibitory concentration (MIC), minimum bactericide concentration (MBC) and mutant prevention concentration (MPC). Marbofloxacin was administered to six 3-week-old goats by subcutaneous route at the dose of 2 mg/kg. The pharmacokinetic parameters were estimated by non-compartmental analysis. The dose of MFX capable to protect the 95% of population was calculated considering the population distribution of pharmacokinetic parameters. The efficacy of MFX was evaluated by the relationship between the area under curve and MPC (AUC/MPC) with a cut-off value of 22 h. The results showed that the estimated dose of MFX to reach the clinical outcome of gastrointestinal infections caused by *E. coli* and to prevent the bacterial resistance at the 95% of the population of 3-week-old goats was 3,179 mg/kg, which for practical reasons was fixed at 3,5 mg/kg. The in vivo efficacy of dose estimated will be tested in future studies.

Palabras clave: Marbofloxacin, *Escherichia coli*, Cabras, Dosis

Keywords: Marbofloxacin, *Escherichia coli*, Goats, Dose

La marbofloxacin (MFX) es una fluoroquinolona (FQ) desarrollada para ser usada en medicina veterinaria. Presenta actividad sobre cepas de *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis* y *Escherichia coli* (*E. coli*). Se ha propuesto el uso de MFX para el tratamiento de infecciones gastrointestinales en terneros causadas por *E. coli*. No se dispone de dosis de MFX para especies productivas menores como la caprina, por lo que el uso en esta especie se realiza extra rótulo utilizando el esquema posológico extrapolado del bovino (2 mg/kg c/24 h durante 3-5 días consecutivos). Se acepta que una terapéutica antibiótica óptima debe

garantizar la remisión clínica, la erradicación bacteriana y prevenir la emergencia de resistencia. Esto último ha hecho que para las (FQs) entre en vigencia un nuevo parámetro farmacodinámico (PD): la concentración preventiva de mutantes (CPM). Sin embargo las dosis actuales de las FQs han sido estimadas considerando la concentración inhibitoria mínima (CIM) y no a la CPM. El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio farmacocinético (PK) de MFX en cabras de tres semanas de edad y a partir de un análisis farmacocinético-farmacodinámico (PK-PD) poblacional estimar la dosis de MFX para tratar infecciones causadas por *E. coli* para

garantizar la eliminación del agente infeccioso y prevenir la emergencia de cepas resistentes en el 90 % de una población tratada. Se utilizó una cepa estandarizada de *E. coli* (ATCC 25922), un estándar de MFX de pureza conocida y una solución inyectable experimental de MFX al 10% p/v. Se determinaron los valores de CIM y de CPM (Wetzstein, 2005). El estudio de PK de MFX en cabras de tres semanas de edad se realizó en la Unidad Académico Experimental (UAE) de la FCV-UNL con aprobación del Comité de Ética y Seguridad (CAES) de la FCV-UNL. Una dosis de MFX de 2 mg/kg se administró por vía SC a 6 cabras de raza Boer de tres semanas de edad. Se extrajeron muestras de sangre a tiempos preestablecidos y la cuantificación de MFX en plasma se realizó mediante método microbiológico. El análisis PK se realizó mediante análisis no compartimental. A partir de los valores promedio y desvíos estándar de cada parámetro PK se calcularon los valores de los límites superior (LS) e inferior (LI) de los intervalos de tolerancia al 90% (IT90%) estimados con un intervalo de confianza al 90% (IC90%). Mediante simulación Monte Carlo se realizaron las distintas combinaciones posibles de los LI y LS de los parámetros PK, realizándose la simulación de todos los perfiles posibles de concentración plasmática, identificándose las combinaciones de los parámetros PK que originaron el mayor y el menor perfil de concentración plasmática. Las simulaciones se realizaron con el software ADAPT II (BMRS, University of Southern California, USA) y de cada perfil simulado se estimaron los correspondientes parámetros PK. A partir de los valores de los parámetros PK que originaron el menor perfil de concentración plasmática se calculó con la ecuación 1, la dosis de MFX capaz de lograr una relación ABC24/CPM ≥ 22 h, que es la que se considera adecuada para obtener la resolución del cuadro clínico y prevenir la emergencia de cepas de *E. coli* resistentes a MFX.

$$Dosis = \frac{CPM \cdot 22 \cdot (CL/F)}{f_u}$$

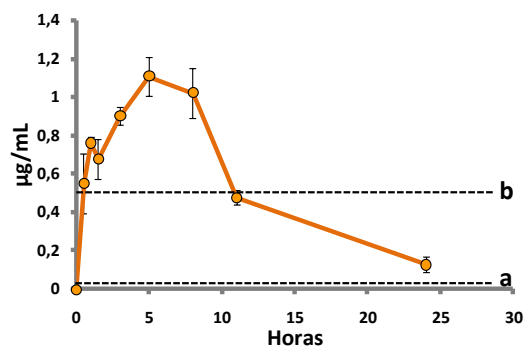
Donde CPM es la concentración preventiva de mutantes de la cepa bacteriana en estudio, 22 es el valor de la relación ABC24/CPM para prevenir la emergencia de resistencia, f_u es la fracción no unida a proteínas plasmáticas y CL/F es el valor del aclaramiento corporal (CL) estimado por vía extravascular corregido por la fracción biodisponible (F) estimado como $k_e \times (V_d/F)$; donde k_e es la constante de eliminación de primer orden aparente, V_d/F es el volumen de distribución estimado por vía extravascular corregido por la fracción biodisponible (F). Los valores de CIM y de CPM de *E. coli* ATCC 25922 fueron de 0,0312 y 0,1 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Sin embargo para el cálculo de la dosis de MFX se utilizó como factor de seguridad el valor de CPM90 de 0,5 $\mu\text{g/mL}$ reportado en la literatura (CLSI, 2008). El perfil de concentración plasmática de MFX en cabras de tres semanas de edad se presenta en la figura 1.

Los parámetros PK de MFX estimados a partir del análisis no compartimental de los parámetros PK promedio y los correspondientes índices PK-PD resultantes se presentan en la tabla 1.

La dosis de 2 mg/kg solamente protege al perfil promedio de la población (Tabla 1). Por esa razón se estimó una dosis de MFX de 3077,0 $\mu\text{g/kg}$ (3,077 mg/kg) que permitió lograr una relación ABC24/CPM ≥ 22 h para todas las combinaciones posibles de los valores de LI y LS de los IT90% de los parámetros PK de MFX. Los perfiles plasmáticos simulados de MFX (menor y mayor) obtenidos con la dosis estimada de 3,077 mg/kg se presentan en la figura 2.

Según los resultados obtenidos, una dosis de MFX de 3077,0 $\mu\text{g/kg}$ sería suficiente para lograr sobre el 90% de una población de cabras de tres semanas de vida valores de ABC24/CPM $\geq 22,0$ h necesarios para garantizar la remisión clínica de cuadros infecciosos provocados por *E. coli* y prevenir la emergencia de cepas resistentes. Sin embargo, a los fines de facilitar la dosificación proponemos utilizar una dosis de 3000 $\mu\text{g/kg}$ (3 mg/kg). Los resultados obtenidos en este estudio serán utilizados para la realización de ensayos de mayor magnitud para testear la eficacia de la dosis propuesta.

Figura 1. Perfil de concentración plasmática de MFX tras su administración SC a cabras de tres semanas de edad a la dosis de 2 mg/kg. Los valores se hallan expresados como promedio y desvío estándar.



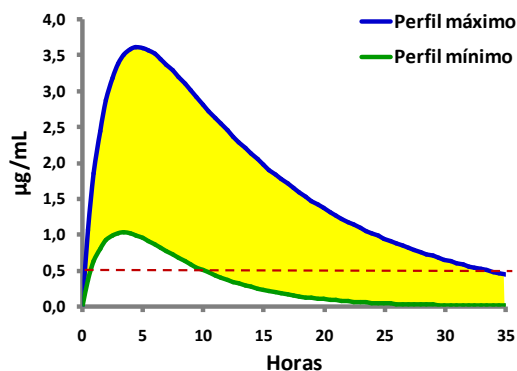


Figura 2. Gráfica del área de probabilidad de ocurrencia de un perfil de concentración plasmática de MFX en el 90% de una población de cabras de tres semanas de vida tras la administración SC de una dosis de 3077,0 µg/kg. El área de probabilidad sombreada en amarillo se halla delimitada por un perfil de concentración plasmática máximo que se obtuvo con los valores de LI de V_d/F y k_e , mientras que el perfil mínimo se obtuvo con los valores de LS de V_d/F y k_e . La línea de puntos horizontal a indica la CPM90 (0,5 µg/mL).

Tabla 1. Parámetros PK y PK-PD de MFX tras su administración subcutánea (SC) a la dosis de 2 mg/kg en cabras de tres semanas de vida. Donde k_a es la constante de absorción, t_{max} es el tiempo de la máxima concentración plasmática (C_{max}) y ABC_{∞} es el área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada al infinito. El resto de los símbolos fueron explicados anteriormente. (*) Con un intervalo de administración cada 24 h el valor del ABC_{∞} es equivalente al ABC_{24}

Parámetros	Promedio	DE
k_a (h^{-1})	0,41	0,031
k_e (h^{-1})	0,122	0,020
t_{max} (h)	6	1,54
C_{max} (µg/mL)	1,14	0,12
V_d/F (µg/mL)	1165,7	236,5
ABC_{∞} (µg.h/mL)	14,5	1,44
ABC_{∞}/CPM^* (h)	29,1	2,95

Bibliografía

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). 2008. *Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters for veterinary antimicrobial agents; Approved Guideline*. 3rd Edition, Document M37-A3, Volume 28, Number 7, Wayne, Pennsylvania USA.

Wetzstein HG. 2005. Comparative mutant prevention concentrations of pradofloxacin and other veterinary fluoroquinolones indicate differing potentials in preventing selection of resistance. *Antimicrob. Agents*. Ch. 49(10): 4166-4173.