



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL**

**“EVALUACION DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LA ENROFLOXACINA EN
PERROS BAJO VARIOS ESQUEMAS DE ADMINISTRACION ORAL”**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:
CLAUDIA KARYNA ALARCÓN COLÍN**

**TUTOR: DRA. LILIA GUTIÉRREZ OLVERA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA UNAM
COMITÉ TUTORAL: DRA. DINORAH VARGAS ESTRADA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA UNAM
DRA. MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD UNAM
FACULTAD DE QUIMICA UNAM**

MÉXICO, D.F. ENERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes con esa enorme dedicación, esfuerzo y sacrificio que ponen en todos los sentidos, son siempre el ejemplo más grande que tengo para nunca abandonar lo que me proponga. Agradezco infinitamente su gran amor y apoyo durante esta nueva etapa de mi formación profesional porque sin ustedes no hubiera sido posible aspirar a ella. Saben que todo el amor, todas las palabras ó todo el tiempo del mundo no bastaran para terminar de pagarles y agradecerles lo que han hecho y siguen haciendo por mi. Gracias de nuevo. Los amo con todo mi corazón.

Agradezco de igual manera a mi hermano por tanto que hemos compartido toda la vida, porque a pesar de los años sigue vigente esa conexión única que tenemos entre nosotros y que nos identifica como los hermanos que somos...y seremos siempre.

A mis familiares por siempre creer en mi, por quererme, alentarme a seguir adelante y simplemente por ser parte de mi familia. Agradezco de manera especial a mi abuelito José porque aunque fue poco tiempo el que tuve el gusto de contar con su presencia siempre me dijo que yo podría llegar muy lejos si me lo proponía, y también a mi abuelito Rafael a quien lamentablemente ya no tuve el gusto de mostrarle el fruto de estos años dedicados a la continuación de mis estudios, pero que sé que donde quiera que se encuentre, está orgulloso de mi.

A la Dra. Lilia Gutiérrez Olvera por ser mi asesora de tesis así como por todo el apoyo y atención que me ha brindado para la realización de este trabajo.

A las doctoras Dinorah Vargas Estrada y María Josefa Bernad Bernad por formar parte de mi comité tutorial y por todo el apoyo y atención que me ha brindado para la realización de este trabajo.

Al Departamento de Farmacología por facilitarme sus instalaciones para realizar mi proyecto.

A mis queridos amigos: Ale, Lulú, Daniela (un millón de gracias por todo, en especial por no dejarme flaquear en los momentos más difíciles y por su sincera amistad todos estos

años); a Javier, Deny, Manuel, Saraí, Cuauhtémoc, Juvenal, Vidal y los profesores Luis Hernández y Antonio Loza por todas las charlas, enseñanzas y consejos y por enriquecer mi vida al brindarme su amistad; a mis amigos de la carrera, a mis hermanos del DNAB y a mis amigos y colegas de Farma (todos ellos, si leen esto, saben a quienes me refiero), por compartir conmigo tanto buenos como malos momentos.

A los doctores: Luis Ocampo Camberos, Raquel López Arellano, Jesús Gracia Mora, Juan Carlos Vázquez Chagoyán y Lilia Gutiérrez Olvera por aceptar formar parte de mi jurado y por todos sus consejos, que ayudaron a dar forma al trabajo que hoy tengo el placer de presentar.

A todas las personas que por falta de memoria no menciono individualmente pero que con sus conocimientos, consejos, amistad y apoyo sin duda han influido positivamente en mí a lo largo del tiempo y me han ayudado para que pudiera llegar a este momento de mi vida.

Finalmente agradezco a mis pequeños Kovu y Tweety por su compañía y cariño incondicional; y a todos los animalitos que me permitieron trabajar con ellos en pro de mi incesante formación profesional.

DEDICATORIA

A mis padres quienes con su amor, sacrificio e infinitos consejos siempre me han apoyado en todas mis decisiones a lo largo de mi vida.

A mi hermano por su apoyo y por siempre estar ahí.

Al resto de mi familia por nunca dudar de mis capacidades y darme siempre palabras de aliento.

A mis queridos amigos por brindarme su amistad y compartir conmigo tantos momentos inolvidables.

Al Dr. Fernando Abundiz por su maravillosa amistad, su paciencia y por ser mi guía y mentor al transmitirme la sabiduría profesional que sólo se adquiere en la vida práctica de esta maravillosa carrera.

A mis hijos de otras especies Kovu y Tweety; y no menos importantes: Puchi, Chiquilín, Bluck y mis tortugas, que en paz descansen.

A todos aquellos que individualmente no menciono pero que siempre han creído en mí y me han apoyado, aconsejado o simplemente me han regalado una sonrisa.

A todos los animales, porque si ellos no existieran ni me importaran no hubiera decidido adentrarme más en el maravilloso y amplio mundo que es la Medicina Veterinaria.

ÍNDICE

Resumen.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	8
Marco Teórico.....	10
Justificación.....	15
Hipótesis.....	15
Objetivo General.....	16
Objetivos Específicos.....	16
Material y Métodos.....	16
Fase Experimental.....	20
Resultados.....	30
Discusión.....	36
Conclusiones.....	41
Cuadro de Literales.....	42
Referencias bibliográficas.....	42

RESUMEN

ALARCON COLIN CLAUDIA KARYNA. Evaluación de la biodisponibilidad de la enrofloxacin en perros bajo varios esquemas de administraci3n oral (bajo la direcci3n de: MVZ M en C Dr C Lilia Gutierrez Olvera, MVZ M en C Dr C Dinorah Vargas Estrada y QFB M en C Dr C María Josefa Bernad Bernad)

El objetivo fue evaluar la modificaci3n de la biodisponibilidad de la enrofloxacin al ser administrada conjuntamente con algunos alimentos por vía oral en perros, para evaluar las posibles modificaciones clínicas que puede tener dicha interacci3n.

Se manej3 un total de 6 perros con edades de 2 a 6 ańos, peso promedio de 18 ± 9 kg, en buen estado de salud, cuyos propietarios estuvieron de acuerdo en incluirlos para el estudio, los cuales participaron de los tres diferentes tratamientos establecidos, de forma consecutiva (tratamiento 1, tratamiento 2 y tratamiento 3) intercalando un mes de lavado entre cada tratamiento.

De los tres tratamientos realizados, se observ3 que el Tx. 1 (enrofloxacin sola) mantiene una buena biodisponibilidad así como una buena actividad antibacteriana, lo que resulta compatible con lo descrito en la literatura con respecto a dichas variables para enrofloxacin; para el Tx. 2 (enrofloxacin + salchicha) y Tx. 3 (enrofloxacin + yogurt) se observ3 que la administraci3n del fármaco en conjunto con algunos alimentos (como los utilizados durante el presente estudio) genera interacciones entre ellos que modifican las relaciones PK/PD de los fármacos y por lo mismo disminuye su actividad clínic, afectando de manera importante el éxito del tratamiento prescrito para el paciente y con la consecuente frustraci3n no sólo por parte del dueño del paciente sino también del médico.

EVALUACION DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LA ENROFLOXACINA EN PERROS BAJO VARIOS ESQUEMAS DE ADMINISTRACION ORAL

1. INTRODUCCIÓN

La falta de bioequivalencias y el mal uso de los antibacterianos resultan en una inefectividad terapéutica y en el surgimiento de cepas bacterianas resistentes que finalmente terminan con la vida útil de los antibacterianos. Sin embargo, muchas de las fallas terapéuticas de los medicamentos de buena calidad farmacéutica no están dados por los principios activos *per se*, si no por el uso inadecuado o mal uso que se les da a los mismos¹. Uno de los grandes problemas en la biodisponibilidad de los medicamentos son las interacciones que se dan a nivel del tracto gastrointestinal (TGI) y que no son considerados en la práctica veterinaria, tal es el caso de la administración de fármacos en perros conjuntamente con el alimento o algún premio, lo que puede interferir parcial o totalmente en la farmacocinética del mismo.^{1,4,5} Sin embargo este hecho no se ha evaluado para la mayoría de los fármacos utilizados en la clínica de pequeñas especies, ya que el fabricante da por sentado que no se debe realizar dicho manejo y por ende no existe recomendación al respecto^{1,4}. Durante el diseño farmacéutico no es una premisa para el registro el evaluar prácticas comunes de los dueños durante la administración del mismo a sus animales de compañía, como el introducir el fármaco en algún tipo de premio o administrarlo conjuntamente con algún tipo de alimento, sin contar el hecho de que algunos

dueños trituran las pastillas y las combinan con un sinfín de alimentos ya sean líquidos o sólidos.^{1, 4, 5, 25}

La enrofloxacin es uno de los antibacterianos de mayor uso en la clínica de pequeñas especies ya sea para infecciones respiratorias, digestivas o cutáneas en las que se encuentran involucrados patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus intermedius*, entre otros.^{2,3,4,7,8,10,17,20,35} Dada la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) de antibacterianos concentración dependiente^{8, 12, 13, 17}, es de suma importancia el considerar que el uso farmacológicamente correcto involucra que el fármaco logre altas concentraciones en el sitio de infección (de 10-12 veces la concentración mínima inhibitoria –CMI-, para el patógeno específico)^{8, 12, 13, 17}, hecho que se ve modificado en primera instancia por la calidad del producto (falta de bioequivalencias) y en segunda instancia por el manejo que se le dé al momento de la administración, lo cual finalmente se va a ver reflejado en una deficiente efectividad terapéutica y en la selección de cepas resistentes^{2,3}. Es por ello que el presente trabajo se desarrollo con el fin de evaluar la biodisponibilidad de la enrofloxacin, uno de los antibacterianos de mayor uso en la clínica de pequeñas especies, mediante algunos de los manejos que se llegan a hacer comúnmente por parte de los dueños al momento de la administración por vía oral en sus mascotas

2. ANTECEDENTES

En la clínica de pequeñas especies, la administración oral (PO) juega un papel muy importante dada la facilidad de manejo para los dueños^{5,6} pues no se requiere de capacitación especial para administrarla, es económica, relativamente segura tanto para el que administra como para el animal y permite la inclusión de vehículos para modificar la liberación del principio activo^{2,3}. Sin embargo, también posee ciertas desventajas, entre las que se puede mencionar la dificultad de ocultar sabores y olores para evitar que el animal la rechace, el tamaño del comprimido en razas chicas, el riesgo del manejo para administrar el fármaco en animales agresivos o simplemente durante su paso por el tracto gastrointestinal (TGI) donde se dan una serie de modificaciones del fármaco tanto por interacciones con los componentes del mismo (enzimáticas, de pH) como por el efecto de primer paso y la interacción con alimentos y/u otros fármacos^{2,3,5,6}. La presencia de alimento puede afectar la absorción de los fármacos tanto por interacciones directas con los componentes que integran el alimento como por modificaciones en el pH y vaciamiento gástrico, modificaciones en la velocidad de tránsito gastrointestinal, etc.⁵, estas modificaciones pueden favorecer la biodisponibilidad (florfenicol) o disminuirla (floroquinolonas). Sin embargo, existen realmente pocos estudios de cuanto modifica una práctica tan comúnmente visto en los propietarios de pacientes de clínica de pequeñas especies como es el dar la enrofloxacin en un premio, ya sean salchichas, lácteos ó simplemente mezclarlo con las croquetas que normalmente consume^{1,5,6}.

3. MARCO TEÓRICO

A diferencia de la terapéutica veterinaria de animales de producción, en la cual los tratamientos implican una evaluación costo-beneficio para la toma de decisiones, en la clínica de pequeñas especies los costos no siempre son tomados en cuenta para iniciar un tratamiento específico. Los especialistas en el área cuentan con una gran variedad de opciones comerciales, sin embargo la mayoría de ellas requieren o involucran el manejo de los medicamentos por parte de los dueños, los cuales no siempre siguen las indicaciones que se les proporcionan. Dada la dificultad que representa para algunos dueños la administración del medicamento, tratan de ocultarlo para que el animal lo ingiera; sin embargo esta práctica conlleva a modificaciones en los procesos de absorción del medicamento terminando en muchas ocasiones en fallas terapéuticas.^{1,4}

La biodisponibilidad (F) de los medicamentos, puede definirse como el porcentaje o fracción de la dosis administrada que alcanza inalterada la circulación sistémica³ ó como la velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, se hace disponible en su lugar de acción. Existen muchos factores que pueden alterar la biodisponibilidad, algunos de ellos relacionados directamente con las características anatomofisiológicas del animal (procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y otras relacionadas a la presentación farmacéutica (disolución, estabilidad, compactación, etc). La F de los fármacos es uno de los puntos clave en toda terapéutica antibacteriana.⁵

3.1. TERAPÉUTICA ANTIBACTERIANA EN PEQUEÑAS ESPECIES

En cualquier infección bacteriana es de suma importancia que el médico veterinario se acerque lo más posible al diagnóstico y por ende al conocimiento del patógeno implicado así como el sitio de infección⁶. Esto no solamente facilita la decisión terapéutica, sino que puede servir de guía para prevenir reinfecciones o la diseminación de la misma. El profesional encargado de la administración de los medicamentos a las pequeñas especies requiere conocer una serie de datos para lograr un uso racional de los antibacterianos considerando la relación (PK/PD) de los mismos ^{2, 3}. Los perfiles de actividad antimicrobiana durante un tiempo determinado establecen los regímenes de dosificación, los efectos de las concentraciones sobre la actividad antibacteriana y la magnitud de los tiempos de persistencia del efecto junto con la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y la Concentración Mínima Bactericida (CMB) proporcionan una descripción del tiempo de actividad antibacteriana que debe mantenerse para la familia antibiótica elegida como opción terapéutica ^{2, 3, 6}. Dependiendo de estos perfiles y de la actividad bactericida o bacteriostática se han descrito dos modelos de acción de los antimicrobianos, aquellos que son tiempo dependiente (su acción se relaciona al tiempo en que ellos están presentes en concentraciones superiores a la CMI) y aquellos que son concentración dependiente (su acción se relaciona a la concentración alcanzada en el plasma o sitio de acción), siendo estos últimos de nuestro interés, dado que las fluoroquinolonas pertenecen a este grupo^{7, 8, 9}.

3.1.1. ANTIBACTERIANOS CONCENTRACIÓN DEPENDIENTES:

La actividad antibacteriana es dependiente de la concentración sérica alcanzada por el fármaco en el sitio de acción (amplio rango de concentraciones de 8 a 12 veces la CMI). A mayor concentración del antibacteriano en el sitio de acción, mayor tasa y extensión de la actividad antibacteriana^{7, 8, 9}. De acuerdo a estos parámetros se subdividen en dos clases, dependiendo de si a) es administración simple ó b) es un fármaco diseñado para liberación modificada (LA).

- a) Antibacterianos cuya efectividad antibacteriana depende de la relación entre la concentración máxima alcanzada por el antibiótico y la CMI del microorganismo que se está tratando (C_{\max}/CMI)¹.

A este respecto, se ha reportado que la relación C_{\max}/CMI ^{1,8} es igual a 8 a 10 veces para bacterias Gram positivas e igual ó mayor a 10 veces para bacterias Gram negativas.

Cuando la relación C_{\max}/CMI es > 3 se minimiza el desarrollo de resistencia y para conseguir la máxima concentración óptima bactericida, la C_{\max}/CMI debe ser de 25, dependiendo de la familia del antibacteriano y la bacteria de la que se trate.

- b) Antibacterianos cuya efectividad bacteriana depende del área bajo la curva (AUC) sobre la CMI del microorganismo que se está tratando (AUC/CMI), modelo diseñado para fármacos de la subdivisión anterior pero que su diseño es de liberación prolongada ó larga acción (LA)¹. A este respecto, se ha reportado que la relación AUC/CMI ^{1,8} es de $> 100 - 125$ para bacterias Gram positivas y de $> 30 - 50$ para bacterias Gram negativas.

Se ha encontrado que con una relación AUC/CMI < 125 se puede obtener una efectividad clínica de 42% y microbiológica de 26%, mientras que una relación AUC/CMI > 125 la respuesta clínica es superior al 80% y la microbiológica al 82%.

Esta clasificación puede aplicarse a una misma familia de antibacterianos, dependiendo de su formulación farmacéutica, la enrofloxacin logra una relación PK/PD ideal logrando tanto Cmax superiores de 10 a 12 veces la CMI o que la relación AUC/CMI > 125 .^{7,12,17,25}

3.1.2. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LA ENROFLOXACINA:

La familia de fluoroquinolonas tiene como núcleo común la estructura 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína. El nitrógeno en la posición 1 y el grupo carboxilado en la posición 3 son indispensables para la actividad antibacteriana, las fluoroquinolonas poseen un átomo de flúor en la posición 6 y un anillo piperacina (norfloxacin, ciprofloxacino, enoxacin) o metilpiperacina (ofloxacin, pefloxacin, amifloxacin) en la posición 7, diferenciándose entre sí por el radical en la posición N-1 del núcleo principal y por el radical unido al grupo piperacina 3.^{7, 12}

La enrofloxacin puede encontrarse en 4 formas químicas: 1. Catión ácido; 2. Neutro no ionizado; 3. Zwitterion intermedio y 4. Ión básico (Figuras 1 y 2); todas ellas dependiendo del pH al que se encuentren.

La máxima solubilidad para la enrofloxacin se logra a un pH de 5.02 y el mayor porcentaje de transferencia de fase acuosa a fase orgánica se encuentra a un pH de 7.0 (Figura 2). Esto indica que cuando el pH del medio es por debajo de 5.02 (carga positiva) ó

por arriba de 8.9 (carga negativa), se favorece su entrada a través de canales de porinas hidrofílicas. En el caso de encontrarse en forma de zwitterion, su entrada a las bacterias por dichos canales será significativamente menor debido a que esta forma de la enrofloxacin posee tanto cargas negativa como positiva pero por lo mismo no es reactiva.^{3, 7, 12}

En general, las quinolonas y en especial las de tercera generación se inactivan poco en presencia de suero y otros fluidos orgánicos, actúan independientemente del tamaño del inóculo y pueden ejercer efecto antibacteriano a nivel intracelular. Las fluoroquinolonas penetran y alcanzan concentraciones intracelulares muy elevadas tanto en las células fagocíticas como en las no fagocíticas.⁸

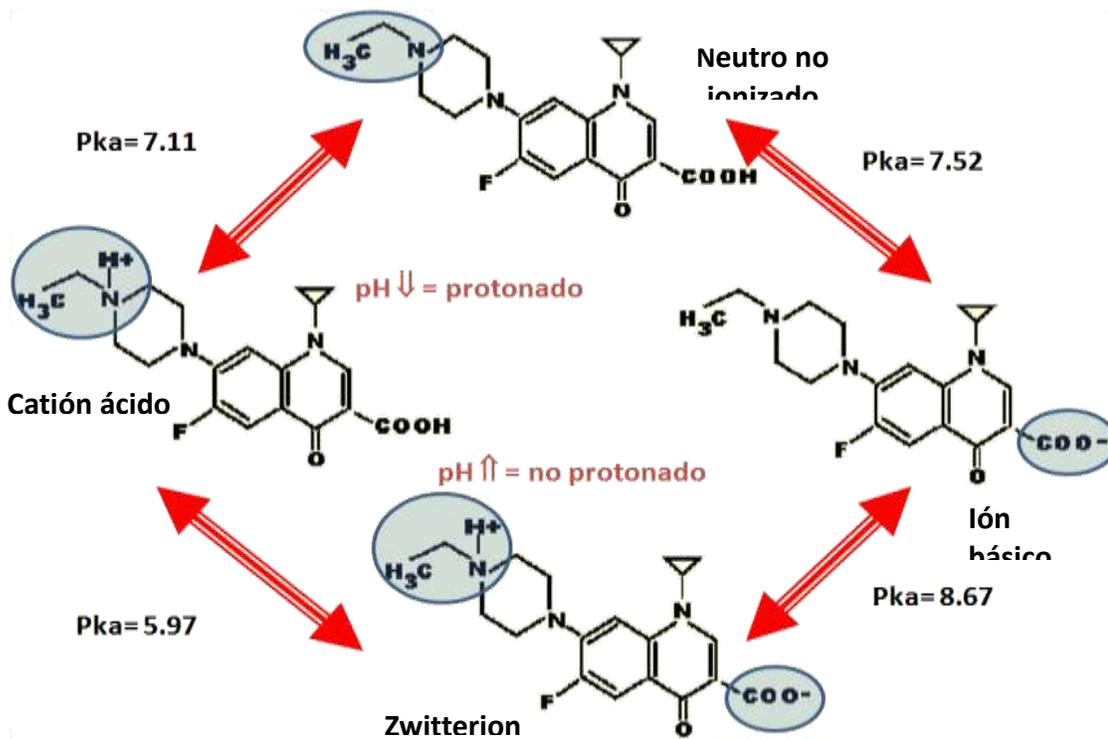


Figura 1. Esquema de protonación/desprotonación en función del pH⁸

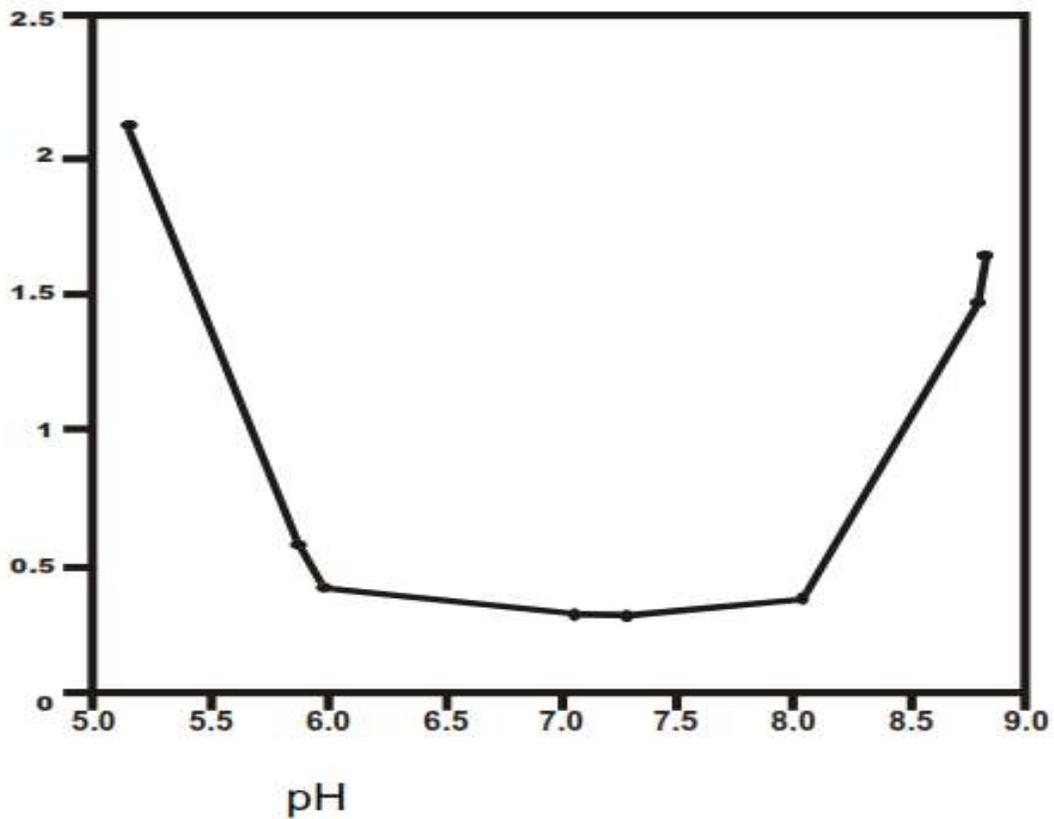


Figura 2. Perfil de solubilidad-pH de la concentración de enrofloxacin⁸

3.1.3. FARMACODINAMIA DE FLUOROQUINOLONAS:

Las quinolonas y fluoroquinolonas actúan fundamentalmente en la inhibición de la síntesis de DNA bacteriano, provocada por el bloqueo de la subunidad A de la ADN girasa (topoisomerasa II)^{8,12}, enzima perteneciente al grupo de las topoisomerasas, las cuales en número de cuatro, son esenciales para la duplicación del ADN. Además de la inhibición de la topoisomerasa II existe inhibición de la topoisomerasa IV, encargada de separar la parte replicada del ADN. El bloqueo de esta última tiene su mayor importancia en las bacterias Gram positivas. Al ser inhibidas las topoisomerasas y quedar sin reparación porciones dañadas del ADN, se desencadena un proceso de endonucleosis (producción de endonucleasas), además de todo ello se induce un sistema de síntesis no replicante de ADN e inhibición de la división celular sobre toda la filamentación, seguida de muerte celular y por ende, una efectiva acción bactericida^{8,12}. A diferencia de las quinolonas las fluoroquinolonas actúan tanto en la subunidad A como en la B de la topoisomerasa II, característica que les confiere una actividad a la cual las bacterias tienen menos mecanismos de resistencia⁸.

3.1.4. FARMACOCINETICA DE LA ENROFLOXACINA EN PERROS:

En perros la enrofloxacin tiene una biodisponibilidad oral de 60% y una buena penetración a tejidos⁷. Los estudios farmacocinéticos en perros han demostrado que logra valores por arriba de las CMI's para la mayoría de los microorganismos Gram negativos y positivos sensibles, validando así su eficacia, hecho que ha dado paso a que la vía oral sea de uso común en la clínica de perros.

En condiciones normales tienen buena difusión a tejidos, logra altas concentraciones intracelulares y atraviesan la barrera hematoencefálica, sobre todo si existe la presencia de inflamación^{2, 3, 8, 9, 17}. Logra altas concentraciones al interior de macrófagos y polimorfonucleares, por lo que se utiliza comúnmente en infecciones por microorganismos intracelulares sensibles^{12,25}. Las concentraciones en orina, riñón, próstata, materia fecal, bilis, pulmón, hígado, macrófagos y neutrófilos suelen superar las concentraciones séricas^{7, 10, 12, 25}. En contraste, las concentraciones de las quinolonas en saliva, hueso y líquido cefalorraquídeo son más bajas que el suero.⁸

La enrofloxacin es parcialmente metabolizada en el hígado en ciprofloxacina enrofloxacin 3-, 6-, y 8-hidroxiato, que posee una nula o muy baja actividad antibacteriana, enrofloxacin 5, 6- (ó 6, 8-), 5, 8-, y 7, 8 - dihidroxiato, por biotransformación oxidativa, compuestos tipo-isatin, así como los derivados del ácido antranílico, que tiene directamente una hendidura del anillo heterocíclico de la enrofloxacin y (IV) 1-etilpiperazin; con el congénere amino-7 y desetilen-enrofloxacin, que representan tanto la molécula de degradación como de eliminación del segmento piperazinilo¹⁴. La excreción renal es la mayor ruta de eliminación de la enrofloxacin y sus metabolitos, tanto por filtración como por excreción tubular. Las fluoroquinolonas se ven poco afectadas por el fenómeno de primer paso (tan sólo un 7% del total del principio activo es alterado)^{5,7,17}. En perros, posterior a una administración oral de 10 mg/kg la enrofloxacin se encuentra por debajo de los niveles máximos de residuos (MRL) en tejidos en 3 días^{7,8}.

Al administrar dosis de 7.5, 10 y 20 mg/kg de enrofloxacin PO en perros se obtiene una C_{max} de 2.12 ± 0.59 , 2.1 ± 0.34 y 4.74 ± 1.05 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente y para ciprofloxacina

(su principal metabolito activo) 1.30 ± 0.31 , 1.30 ± 0.32 y 1.86 ± 0.35 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, con una vida media de 4.6 - 5.2 horas para enrofloxacin y de 8.8 - 10.7 horas para ciprofloxacina. Se ha demostrado que se logran concentraciones terapéuticas en piel por lo que se ha demostrado su utilidad en problemas relacionados a *Staphylococcus intermedius*, microorganismo para el cual logra concentraciones de 12.5 veces la CMI ^{10,25}.

3.2. FACTORES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD DE LA ENROFLOXACINA VIA ORAL EN PERROS

Los fármacos que se administran vía oral pueden verse afectados durante el paso por el propio TGI de los perros, pero también pueden sufrir modificaciones por factores externos relacionados al diseño farmacéutico.^{1, 2, 3, 5, 6}

La enrofloxacin, al ser administrada por vía oral en perros puede sufrir modificaciones fisicoquímicas como son la formación de complejos mono o divalentes con iones mono, di o trivalentes, durante su tránsito a través de TGI ^{14, 15, 16}. Dado que la enrofloxacin posee dos grupos reactivos principales (piperazinilo y carboxilo) se le pueden encontrar conformando 4 isómeros: ión básico, catión ionizado, neutro no ionizado y zwitterion, mismos que se pueden presentar durante su tránsito GI y verse así modificada su absorción y por ende su biodisponibilidad. Éstos difieren básicamente según el pH bajo el cual se encuentran (Figura 3), que puede ir desde 5.94 (carboxilo) hasta 8.7 (piperazinil).^{2, 3, 7, 9}

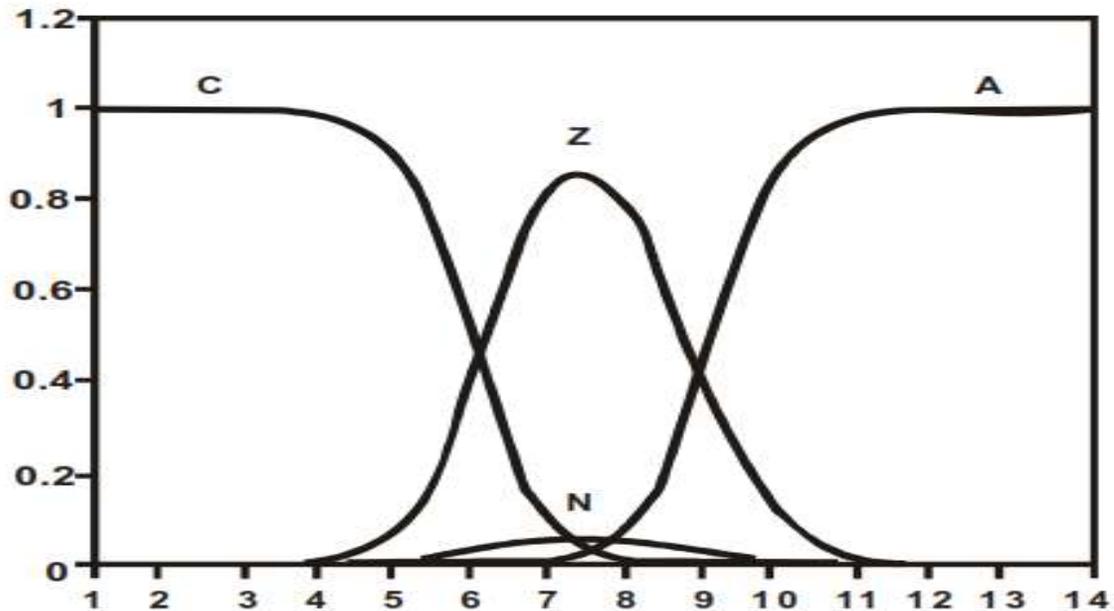


Figura 3. Distribución de las cuatro formas de enrofloxacina: catión ácido (C); neutra no ionizada (N); Zwitterion (Z) e ión básico (A).⁸

Estos factores relacionados al TGI pueden verse modificados por factores independientes como el que la secreción de gastrina se ve disminuida cuando el pH estomacal es menor de 2 y que la secreción del bicarbonato pancreático depende de dicho pH, así mismo su acción se ve poco alterada cuando el pH se encuentra entre 4.5 y 7, lo cual finalmente va a modificar el vaciamiento gástrico y la secreción enzimática, hecho que puede alterar la absorción de enrofloxacina dado que su principal sitio de absorción es a nivel duodeno y a que para las fluoroquinolonas los pH's alcalinos tienden a favorece su absorción.^{5, 7, 17, 18, 19}

Por otro lado, el vaciado gástrico regulado por el Complejo Motor Migrante (CMM) que es un factor que puede modificar la absorción y está ligado con el tipo de dieta que consuma el animal, es decir, una dieta que contenga mayor cantidad de lípidos así como una gran cantidad de alimento sólido retrasará el vaciado gástrico y por ende modificara la absorción de la enrofloxacina.^{5, 18, 19}

El intestino del perro es relativamente corto (representa menos del 80% del total del intestino o en comparación a otras especies domésticas), por lo tanto cualquier factor que incremente el vaciado gástrico puede modificar la biodisponibilidad de los antibacterianos.^{5, 18, 19}.

4. JUSTIFICACIÓN

El uso inadecuado de los antibacterianos ha generado ineffectividad terapéutica que va acompañada con el surgimiento de resistencias bacterianas, el uso correcto de los principios activos es una prioridad a nivel mundial. El médico veterinario tiene como premisa el uso racional de los antibacterianos, sin embargo en muchos casos el seguimiento de las terapias antibacterianas le corresponde a los dueños de las animales, los cuales, en el mejor de los casos los administran ocultos en algún tipo de alimento.

El presente trabajo se desarrollo con el fin de evaluar la biodisponibilidad de la enrofloxacin, uno de los antibacterianos de mayor uso en la clínica de pequeñas especies, mediante algunos de los manejos que se llegan a hacer comúnmente por parte de los dueños al momento de la administración por vía oral en sus mascotas.

5. HIPÓTESIS

La inclusión de un comprimido de enrofloxacin en un alimento (salchicha, yogurt o premio) disminuye su biodisponibilidad, impidiendo que se cubra la relación PK/PD de la enrofloxacin en perros.

6. OBJETIVOS GENERALES

Evaluar la modificación de la biodisponibilidad de la enrofloxacin a ser administrada conjuntamente con algunos alimentos por vía oral en perros, para evaluar las posibles modificaciones clínicas que puede tener dicha interacción.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la modificación de la biodisponibilidad de la enrofloxacin en perros, mediante el manejo de la inclusión del comprimido en una salchicha (10 mg/kg) y administrarla por vía oral, para evaluar las posibles modificaciones clínicas que puede tener dicha interacción.

Evaluar la modificación de la biodisponibilidad de la enrofloxacin en perros, mediante el manejo de la inclusión del comprimido en 10 mL de yogurt natural (10mg/kg) y administrarla por vía oral, para evaluar las posibles modificaciones clínicas que puede tener dicha interacción.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Se utilizaron un total de 6 perros con edades de 2 a 6 años, peso promedio de 18 ± 9 kg, en buen estado de salud (el cual se determinó a partir de un examen físico general), cuyos propietarios estuvieron de acuerdo en incluirlos para el estudio (según lineamientos de SICUAE). Los 6 perros utilizados para el presente estudio participaron de los tres diferentes

tratamientos de forma consecutiva (tratamiento 1, tratamiento 2 y tratamiento 3) intercalando un mes de lavado (con base a los cálculos de $T_{1/2\beta}$ conocida para el BAYTRIL® * 20, que asegura la eliminación del 99.999% del fármaco) entre cada tratamiento.

La n del estudio se calculó con base a un diseño experimental de bloques generalizados, para estudios de biodisponibilidad.

1.1. Los tratamientos en los que se dividió el estudio fueron:

-TRATAMIENTO 1: Administración de una dosis de Enrofloxacin (Baytril ®) vía PO, a razón de 10 mg/kg según el peso de cada animal, en una dosis única.

-TRATAMIENTO 2: Administración de una dosis de Enrofloxacin (Baytril ®) vía PO, a razón de 10 mg/kg según el peso de cada animal, en una dosis única, incluida dentro de un trozo de embutido –salchicha- cuyas dimensiones fueron de 4.5cm x 2.5cm x 2.5cm (cuadro 1).

-TRATAMIENTO 3: Administración de una dosis (Baytril ®) vía PO, a razón de 10mg/kg según el peso de cada animal, en una dosis única, en incluido en 10 mL de yogurt natural (cuadro 2).

Cuadro 1. Composición de la salchicha de cerdo utilizada para la administración del segundo tratamiento (de acuerdo a datos obtenidos del empaque)

SALCHICHA DE CERDO	
VALOR NUTRICIONAL	<p>Contenido Energético: 95kcal por cada salchicha (50g)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8.8% PC (4.4g) • 11.8% EE (14.86g) <ul style="list-style-type: none"> ○ 10% grasa saturada (1.9g) • 12.2% ELN (6.1g) <ul style="list-style-type: none"> ○ fibra 0% ○ azúcar 0% • Sodio 495mg
INGREDIENTES	<p>Carne de cerdo, agua, proteína concentrada de soya, fécula de maíz, sal yodada, saborizante natural y artificial, almidón modificado, fosfato de sodio, fibra de soya, eritosorbato de sodio, sabor a humo, nitrito de sodio, carmín.</p>

Cuadro 2. Composición del yogurt natural utilizado para la administración del tercer tratamiento (de acuerdo a datos obtenidos del envase)

YOGURT NATURAL	
VALOR NUTRICIONAL	<p>Contenido Energético: 114.4kcal por envase (125g)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.304% PC (4.13g) • 2.6% de EE (3.25g) <ul style="list-style-type: none"> ○ 1.68% grasa saturada (2.11g) • 13.74% ELN (17.18g) <ul style="list-style-type: none"> ○ 0.08fibra 0.01g ○ 12.59azúcar 15.74g • Sodio 63.30mg • Calcio 146.11mg
INGREDIENTES	<p>Leche fresca pasteurizada, leche en polvo desnatada (0.6%) y fermentos lácticos propios.</p>

2. Todos los animales fueron pesados y dosificados individualmente. Las tomas de las muestras para los tres grupos fueron a los 30 min, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas posteriores a la dosificación del antibiótico. Las muestras se centrifugaron, se les extrajo el suero y se mantuvieron en congelación hasta el momento de su análisis.

3. Se utilizó un método microbiológico de actividad/concentración para evaluar las concentraciones de enrofloxacin y sus metabolitos activos en sangre, cuya validación fue a partir de la determinación de linealidad, precisión y veracidad; y cuyos resultados

confirman que el método es válido y no difiere significativamente de otros descritos en la literatura³⁵

4. Se utilizó un modelo lineal mixto (Máxima Verosimilitud Restringida) y T de Bonferrony para el análisis de las variables farmacocinéticas obtenidas para los tres grupos.

9. FASE EXPERIMENTAL

a. TOMA DE MUESTRAS: Para la toma de muestras sanguíneas se utilizaron jeringas de 5 ml, las cuales fueron colocadas en la vena cefálica. Se utilizó una gasa para embrocar el antebrazo con una solución de digluconato de clorhexidina al 2%, en sentido contrario al crecimiento del pelo y en forma circular del centro hacia la periferia, se dejó actuar por 2 minutos y se volvió a aplicar la clorhexidina. Se aplicó 1ml de pisacaina al 2% en el sitio de punción para posteriormente puncionar la vena cefálica con la aguja. El sitio de punción para la muestra de sangre fué revisad y desinfectado en cada toma de muestra para evitar infecciones. Se utilizó una jeringa estéril por perro/por cada toma de muestra a través de la aguja se tomaron muestras sanguíneas (3ml) durante la primera media hora y posteriormente cada hora hasta completar las 8 horas.

b. OBTENCIÓN DEL SUERO: Para la obtención del suero se tomaron los tubos Vacutainer sin anticoagulante previamente identificados con los datos de cada perro y se centrifugaron a 1500 r.p.m. por 10 minutos. Después se tomó con cuidado cada tubo

y con su respectiva pipeta Pasteur se procedió a aspirar el sobrenadante, pasándolo a un nuevo tubo y finalmente llevándolo a congelación para su posterior análisis en el laboratorio.

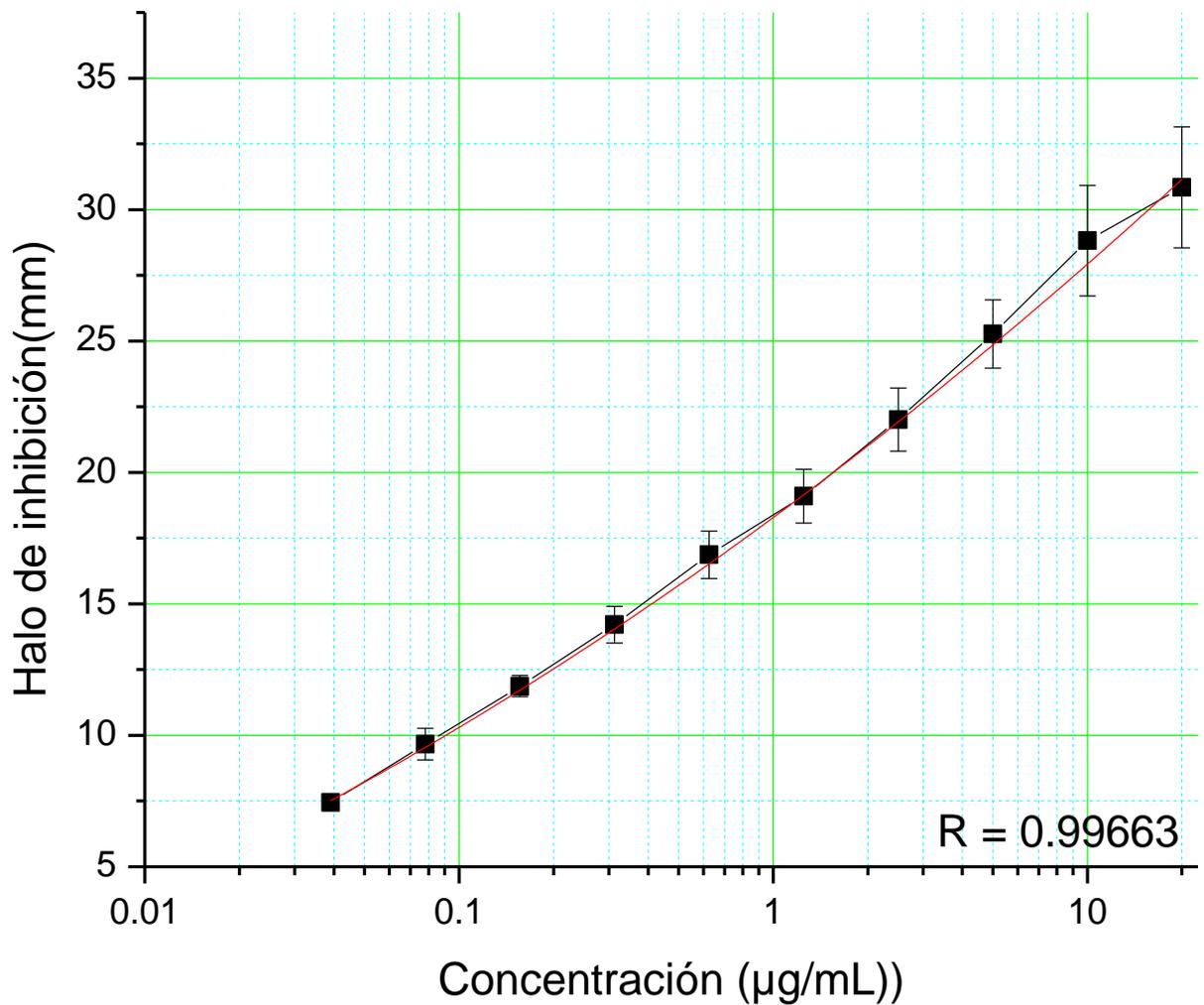
c. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS:

- i. Todas las muestras se procesaron junto con un duplicado.
- ii. La determinación de enrofloxacin en cada muestra de plasma se llevo a cabo mediante un método microbiológico cualitativo / cuantitativo de difusión en agar, descrito por *Bennet et al.*
- iii. Para preparar el medio de cultivo se utilizó agar MacConkey (Bioxon ®) de acuerdo a las siguientes instrucciones, contenidas en el reverso del envase: a) Suspender 40g de polvo en un litro de agua; b) Mezclar frecuentemente hasta hervir durante un minuto; c) Esterilizar a 121°C por 15 minutos; d) Enfriar a 50°C y vaciar en el recipiente.
- iv. El agar estéril se vertió en refractarios -recipientes de vidrio- (esterilizados previamente mediante luz UV por 30 minutos) dentro de la cámara de luz UV, hasta dejar enfriar.
- v. Mientras tanto, para la preparación del estándar bacteriano, en un tubo de tapón de rosca se colocaron 5 ml de agua destilada y una asada del cultivo bacteriano joven resembrado de *Escherichia coli* ATCC 25922, 24 horas antes. Por medio de los estándares de Mc Farland se realizaron los ajustes necesarios a la dilución hasta obtener una concentración al 0.5 de Mc Farland. La turbidez al 0.5 de Mc Farland se obtuvo por medio de un espectrofotometría a una

transmitancia del 60-65%, que corresponde a una concentración bacteriana de 1×10^{14}

- vi. Una vez preparado el estándar bacteriano y ya solidificado el medio de cultivo, se procedió a realizar la siembra dentro de una cámara de flujo laminar.
- vii. Hecho esto se procedió a hacer los pocillos con un sacabocados para cada muestra así como para el estándar del fármaco.
- viii. Para realizar las diluciones de la curva estándar de enrofloxacin, se pesaron 20 g de estándar de enrofloxacin (98% de pureza), se colocaron en un matraz y se aforó a 100 ml con agua desionizada (para su disolución fue necesario agregar 0.5 ml de una solución de 0.1 N de NaOH, previo a la adición del agua desionizada). Se marcaron 10 tubos de 5 ml (del 1 al 10) y uno de 15 mililitros con el número 0. En el tubo marcado con el número 0 se colocaron 9 ml de agua desionizada y en los demás tubos se introdujo 1 ml en cada uno. Del matraz se tomó 1 ml y se agregó en el tubo 0, se homogeneizó, se tomó 1 ml y se agregó al tubo 1, se homogeneizó, se tomó 1 ml de ahí y se agregó al tubo 2 y así sucesivamente hasta completar los 10 tubos.
- ix. Se tomaron 100 μ l de cada dilución del estándar con una pipeta y se fueron colocando en los pocillos correspondientes al mismo.
- x. Posteriormente se tomaron 100 μ l de cada suero con una pipeta y se fueron colocando en cada uno de los pocillos asignados según la hora de la toma de muestra y el número de individuo al que pertenecía cada una.
- xi. Se tapó cada placa y se dejaron reposar durante 24 horas a 37°C en la cámara de incubación.

- xii. Pasado dicho tiempo de espera, se procedió a esterilizar nuevamente cada placa en la cámara de luz UV durante 30 minutos.
- xiii. Una vez esterilizadas las placas se realizaron las lecturas de milímetros de halo de inhibición por pozo por placa con ayuda de un Vernier digital y posteriormente se observó la relación concentración/halos de inhibición:



d. PROCESAMIENTO DE LOS RESULTADOS

Una vez obtenidos los datos de actividad/concentración se procedió a obtener la curva estándar de la enrofloxacin por medio del programa Origin Lab Pro 8 ©, para posteriormente convertir los resultados (procedentes de los halos de inhibición en µg/mL de enrofloxacin), los cuales fueron procesados mediante el programa PKAnalist para obtener los valores farmacocinéticos de cada uno de los animales de cada grupo.

El modelo estadístico utilizado para analizar los resultados obtenidos en el presente estudio a través del programa estadístico SPSS es el modelo lineal mixto, por el método de Máxima Verosimilitud Restringida^{32, 33, 34}, el cual es considerado un modelo estadístico lineal robusto utilizado cuando existen medias repetidas cuyas muestras son pequeñas (este modelo permite la flexibilidad necesaria para modelar no sólo las medias sino también las varianzas y covarianzas de los datos), bajo la siguiente fórmula:

$$Y = \mu + T_i + \beta_j + e_i$$

Donde:

Y = Máxima Verosimilitud Restringida

µ = Muestra

T_i = Efecto del i-ésimo tratamiento (Tx.1, Tx.2, Tx.3)

β_j = Efecto del j-ésimo perro (perros 1-6)

e_i = Error aleatorio

10. RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran los promedios \pm 1 Error Típico de las variables farmacocinéticas de los tres grupos evaluados (diferentes literales significan diferencias farmacocinéticas entre grupos).

En la figura 1 se presenta la curva de concentración vs tiempo de los tres grupos evaluados y en las figuras 2, 3 y 4 se presentan las curvas independientes por grupo.

En el cuadro 2 se presentan los valores de las variables obtenidas para cada perro en cada grupo y en las figuras 5, 6 y 7 se presentan las curvas independientes de la relación C_{max}/C_{MI} para cada perro en cada tratamiento.

Cuadro 1. Variables farmacocinéticas obtenidas en perros dosificados a razón de 10 mg/kg con enrofloxacin PO bajo tres distintos tratamientos

VARIABLE	T1		T2		T3	
	PROMEDIO	Error T	PROMEDIO	Error T.	PROMEDIO	Error T.
AUC	12.6429 ^a	\pm 0.849	9.7028 ^b	\pm 0.849	4.5425 ^c	\pm 0.849
AUMC	98.3394 ^a	\pm 18.708	95.1805 ^a	\pm 18.708	61.3745 ^a	\pm 18.708
C _{max}	1.8300 ^a	\pm 0.488	1.6217 ^a	\pm 0.488	0.8933 ^a	\pm 0.488
T _{max}	3.133e3 ^a	\pm 0.507	3.4133 ^a	\pm 0.507	4.4150 ^a	\pm 0.507
T _{1/2} elim	2.1683 ^a	\pm 0.363	2.6983 ^b	\pm 0.363	3.0617 ^{a,c}	\pm 0.363

Tx1= Enrofloxacin sola; Tx.2 = Enrofloxacin + salchicha; Tx.3= Enrofloxacin + yogurt; AUC= Área Bajo la Curva (μ g/ml/h); C_{max}= Concentración máxima (μ g/ml/h); T_{max} = Tiempo máximo (horas); T_{1/2} elim = Tiempo medio de eliminación del fármaco (horas)

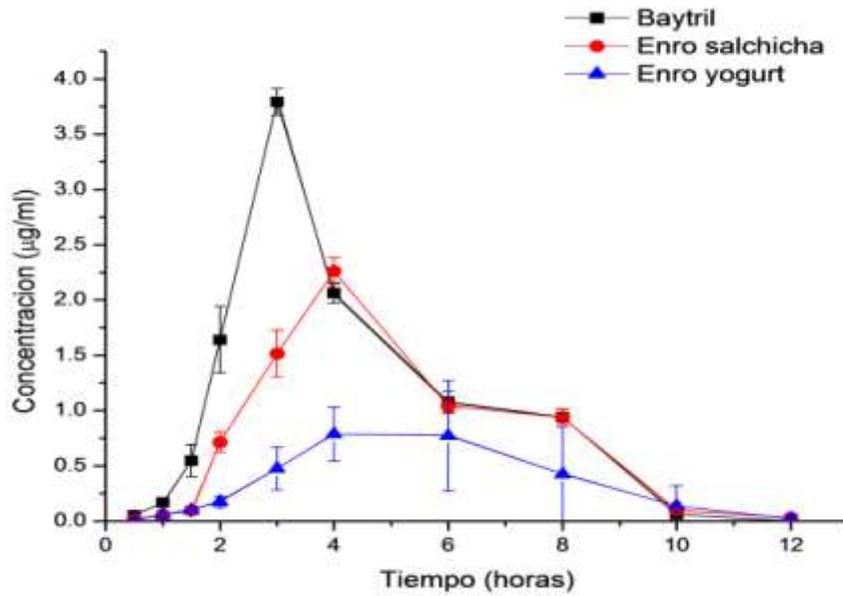


Figura 1. Curva comparativa de concentración v.s. tiempo para AUC y C.Max de enrofloxacin en Tx.1, 2 y 3 (Origin Pro 8)

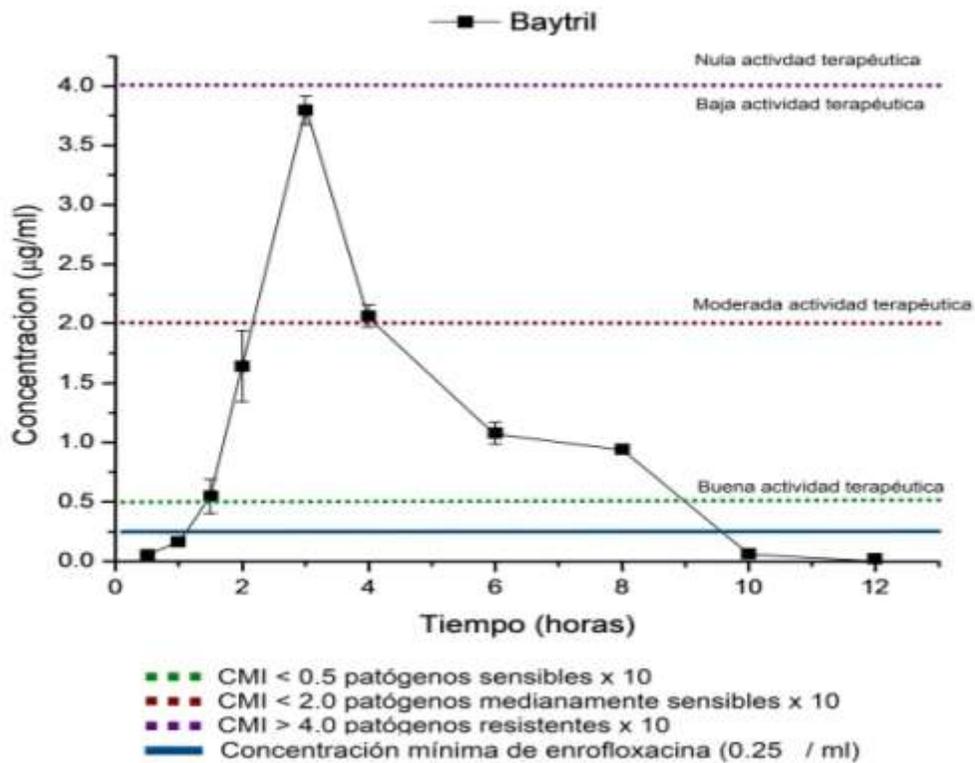


Figura 2. Curva de concentración V.S. tiempo de AUC/CMI para Tx.1 (Programa Origin Pro 8).

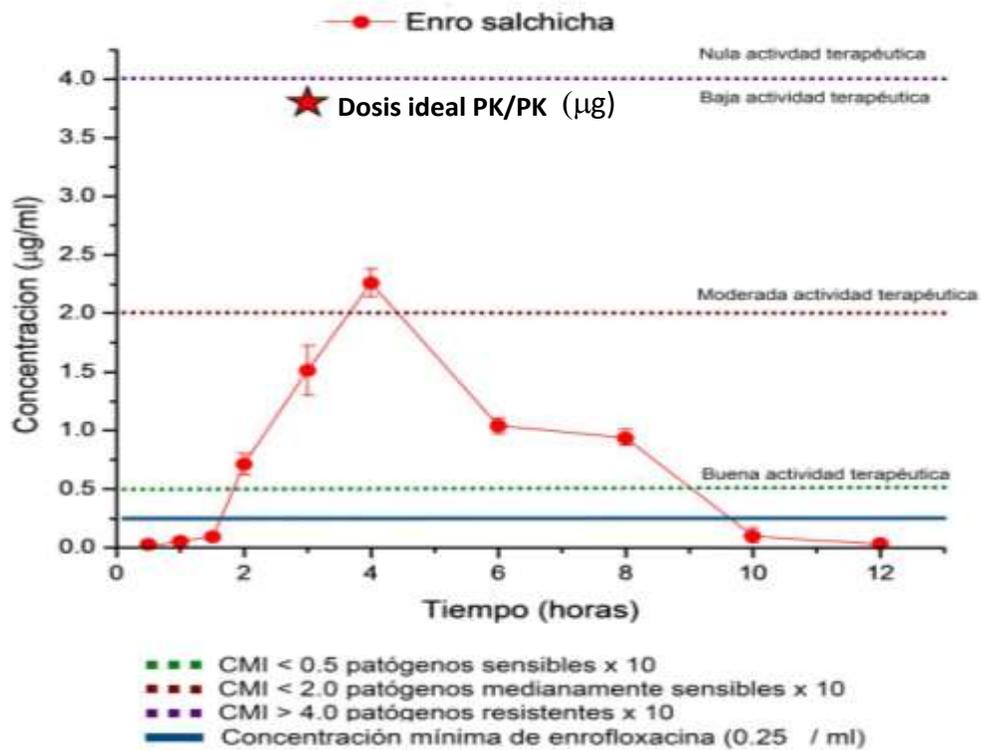


Figura 3. Curva de concentración V.S. tiempo de AUC/CMI para Tx.2 (Origin Pro 8)

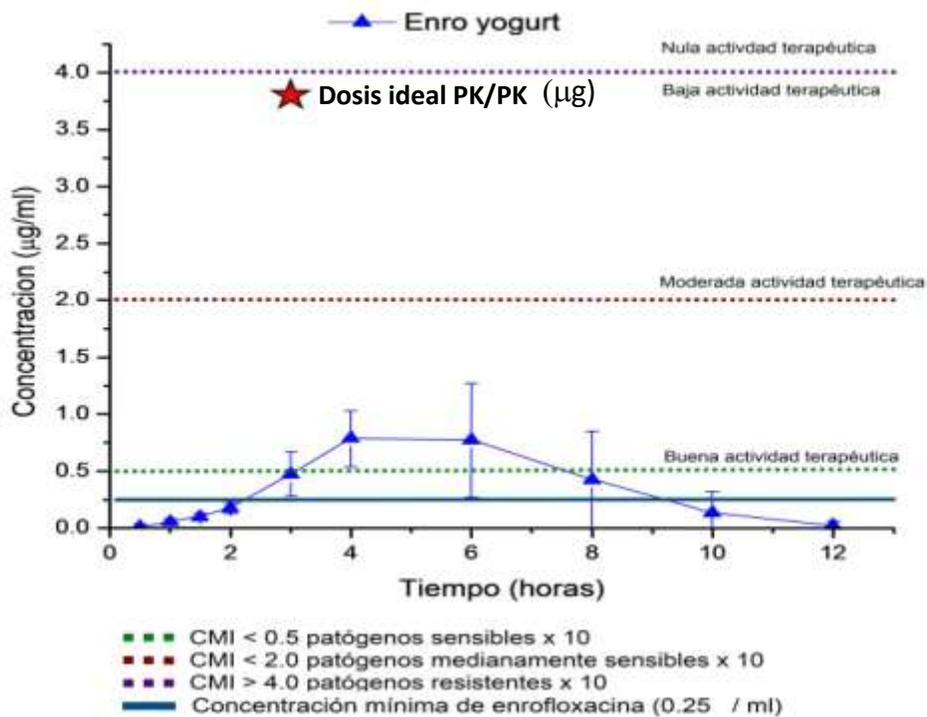


Figura 4. Curva de concentración V.S. tiempo de AUC/CMI para Tx.3 (Origin Pro 8)

Cuadro 2. Valores de las variables obtenidas (pkAnalyst) de cada perro, para cada uno de los tratamientos.

PERRO	TX	VARIABLES				
		AUC	AUMC	CMAX	TMAX	Ke
1	1	12.19	94.60864	1.77	3.12	2.16
2	1	13.035	99.46143	1.91	3.09	2.14
3	1	12.535	97.14464	1.82	3.12	2.16
4	1	12.4125	97.26725	1.8	3.14	2.17
5	1	13.2175	101.7943	1.91	3.12	2.16
6	1	12.4675	99.76032	1.77	3.21	2.22
1	2	10.258	103.2347	1.2	3.96	2.75
2	2	9.742	95.69473	1.15	3.89	2.7
3	2	9.179	91.04029	3.92	1.08	2.72
4	2	9.6125	91.08237	1.18	3.76	2.61
5	2	9.6405	97.15075	1.11	3.99	2.77
6	2	9.785	92.88042	1.17	3.8	2.64
1	3	5.385	63.74568	0.57	4.52	3.13
2	3	5.11	56.79903	0.56	4.31	2.99
3	3	8.5525	168.4717	0.81	6.16	4.27
4	3	2.2475	17.13615	2.75	3.1	2.15
5	3	1.61	18.46636	0.17	4.42	3.06
6	3	4.35	43.62788	0.5	3.98	2.77

AUC= Área Bajo la Curva ($\mu\text{g/ml/h}$); AUMC= Área bajo la curva del primer momento del aclaramiento; Cmax=

Concentración máxima ($\mu\text{g/ml/h}$); Tmax = Tiempo máximo (horas); ke = Constante de eliminación

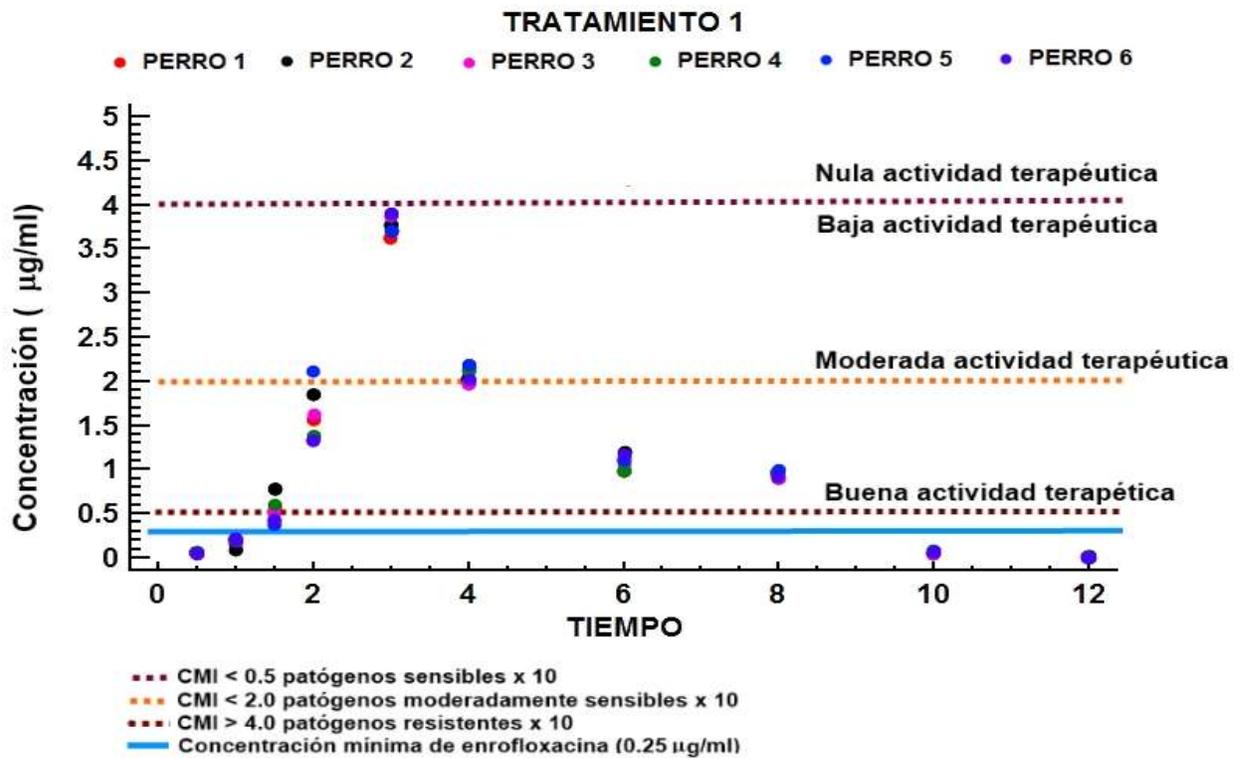


Figura 5. Curva de relación Cmax/CMI para cada perro (Tx1)

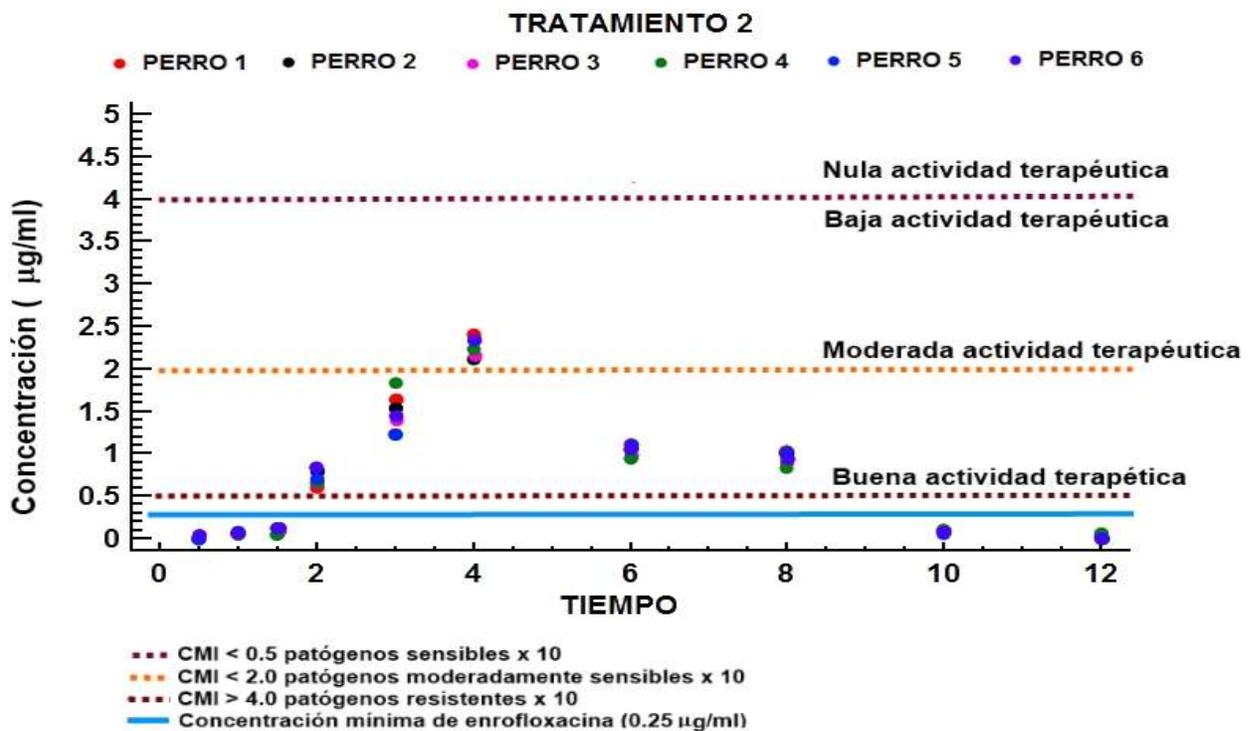


Figura 6. Curva de relación Cmax/CMI para cada perro (Tx2)

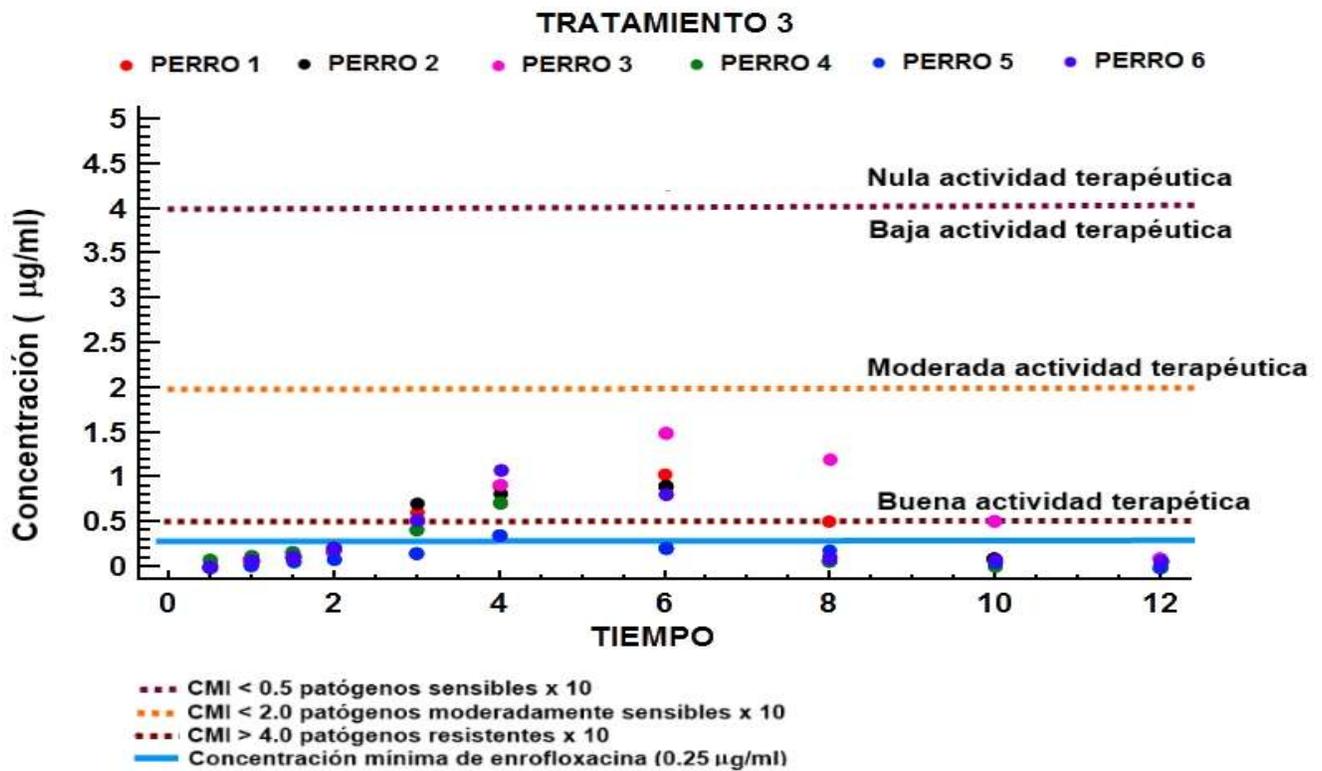


Figura 7. Curva de relación Cmax/CMI para cada perro (Tx3)

Evaluando estadísticamente los datos de los 3 grupos se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los diferentes tratamientos para las variables AUC y constante de eliminación (k_e), con base a una $P < 0.05$.

11. DISCUSIÓN:

Debido a la importancia que tiene la biodisponibilidad en la relación PK/PD de la enrofloxacin PO y por lo tanto de su efecto terapéutico en el paciente, resulta de interés realizar estudios de evaluación de dicho parámetro bajo diferentes circunstancias que resultan comunes en la práctica clínica y que no siempre están contempladas por la industria farmacéutica al momento de realizar las evaluaciones de biodisponibilidad y las contraindicaciones o indicaciones de uso.

En el presente estudio se puede observar que estadísticamente existe una diferencia entre los tres tratamientos (Tx.1: Baytril solo; Tx.2: Baytril + salchicha; Tx.3: Baytril+yogurt) para las variables AUC y k_e . Lo anterior indica que, con respecto al Tx.1 y según lo que refiere la literatura, al administrar los tratamientos Tx.2 (Baytril+salchicha) y Tx.3 (Baytril+yogurt) no sólo se presenta una disminución en la concentración de la sustancia activa en el plasma (más notoria durante la administración de Tx.3) sino tanto en el tiempo en el cual se alcanza la concentración máxima (T_{max}), como en su vida media de eliminación (siendo más notorio este aspecto durante la administración del Tx.2).

Clínicamente la relevancia de estos resultados radica tanto en la relación C_{max}/CMI como en la relación AUC/CMI si se consideran las sensibilidades a tres niveles, como se indica en los cuadros 3 y 4.

Cuadro 3. Sensibilidad a Enrofloxacina de los diferentes tipos de bacterias ³⁵

TIPO DE BACTERIA	CMI (mg/ml)	SENSIBILIDAD
Gram negativo	< 0.5	Muy sensibles
Gram positivo	< 2	Medianamente sensibles
Anaerobios obligados	> 4	Resistentes

Cuadro 4. CMI 50 y CMI 90 de los microorganismos sensibles a Enrofloxacina ³⁵

MICROORGANISMO	CMI 50 (µg/ml)	CMI 90 (µg/ml)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	0.25	1
<i>Streptococcus spp</i>	0.5	2
<i>Salmonella spp</i>	0.06	0.25
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	0.5	1
<i>Proteus mirabilis</i>	0.125	0.5
<i>Pasteurella multocida</i>	0.125	0.5
<i>Klebsiella spp</i>	0.06	0.5
<i>Escherichia coli</i>	0.125	0.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.5	2
<i>Ehrilicha canis</i>	s/d	2
<i>Chlamydia psittaci</i>	s/d	1
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0.125	0.5
<i>Brucella canis</i>	0.06	0.25
Anaerobios obligados	1	16

En el caso de la relación C_{max}/CMI , los resultados de C_{max} obtenidos en el presente estudio para el Tx.1 (1.83mg/ml) con respecto a la CMI de los diferentes microorganismos sensibles a la enrofloxacina (cuadros 2 y 3) son los esperados para una enrofloxacina de patente (Baytril ©) como se puede apreciar en la figura 5. Del mismo modo, la AUC obtenida en el presente estudio para el Tx.1 ($12.64\mu\text{g/ml/h} = 303.36\mu\text{g/ml/24 h}$) es mayor a 125, cubriendo ampliamente la concentración efectiva en plasma, por lo que su efecto terapéutico será el adecuado contra todos los microorganismos sensibles a dicha sustancia activa (figura 2).

Sin embargo, en el caso del Tx.2, aunque el valor de AUC obtenida ($9.70 \mu\text{g/ml/h} = 232.8 \mu\text{g/ml/24h}$) es mayor a 125 (lo que cubre de manera adecuada la concentración efectiva en plasma, por lo que su efecto terapéutico será el adecuado contra los microorganismos sensibles a dicha sustancia activa –figura 3-), los resultados de C_{max} obtenidos en el presente estudio ($1.62 \mu\text{g/ml}$) con respecto a la CMI de los diferentes microorganismos sensibles a la enrofloxacin (cuadros 2 y 3) indican que existe una disminución en su efecto bactericida (figura 6), lo cual es importante considerarlo cuando se están tratando infecciones por microorganismos de relevancia clínica en perros, tales como *Streptococcus spp*, *Enterococcus fecalis* ó *Ehrlichia canis*, los cuales requieren de una CMI 90 de $2\mu\text{g/ml}$ de enrofloxacin para que el tratamiento sea efectivo. Esto no quiere decir que el tratamiento sea fallido pero dicha disminución en los niveles de concentración del fármaco podrían causar que éste no resulte satisfactorio de acuerdo al tiempo de recuperación estimado por el médico, según el caso particular del paciente.

Con respecto al Tx. 3, tanto el valor de AUC obtenido ($4.54\mu\text{g/ml/h} = 108.96 \mu\text{g/ml/24h}$), - el cual es apreciable en la figura 4-, como los resultados de C_{max} obtenidos en el presente estudio ($0.89 \mu\text{g/ml}$) con respecto a la CMI de los diferentes microorganismos sensibles a la enrofloxacin (cuadros 2 y 3) indican que existe una notable disminución en su efecto bactericida (figura 7), lo cual es importante considerarlo cuando se están tratando infecciones por microorganismos de relevancia clínica en perros, pero no sólo por *Streptococcus spp*, *Enterococcus fecalis* ó *Ehrlichia canis*, los cuales requieren de una CMI 90 de $2\mu\text{g/ml}$ de Enrofloxacin para que el tratamiento sea efectivo sino también para microorganismos como *Staphilococcus intermedius*, *Pseudomona aeruginosa* y *Chlamydia*

psittaci, los cuales requieren de una CMI 90 de 1µg/ml de enrofloxacin para un efecto terapéutico adecuado. Aunque lo anterior no significa que el tratamiento fracase por completo, dicha disminución en los niveles de concentración del fármaco podrían causar no sólo que éste no resulte satisfactorio de acuerdo al tiempo de recuperación estimado por el médico según el caso particular del paciente, sino que predispone a resistencias bacterianas que a la larga sí pueden llevar a un tratamiento ineficaz, junto con un posible aumento de síntomas y gravedad de la enfermedad y una consecuente frustración no sólo por parte del dueño del paciente sino también del médico.

Todo lo anterior demuestra que al modificar la administración ya sea un embutido (salchicha) ó lácteos (yogurt) para su administración PO sí se alteran los parámetros de PK/PD (principalmente la biodisponibilidad) y por lo tanto de la eficacia del tratamiento que se pretende dar al paciente. Esto puede deberse:

- a. A que durante el ayuno, el pH del ambiente tanto en estómago como en intestino suele mantenerse estable en condiciones fisiológicas, facilitando el proceso de absorción de la enrofloxacin durante este periodo (al conocer las características favorables para la absorción de dicho fármaco por vía oral), por lo tanto, la presencia de alimento (en el caso del Tx.2) puede causar una alteración en el pH de ambos órganos durante la digestión, modificando la absorción de la enrofloxacin⁵. Así mismo, puede deberse a que la propia naturaleza del alimento (principalmente cuando contiene una mayor cantidad de lípidos) puede causar un retraso en el paso del alimento a través del GI y alterar por lo mismo la absorción adecuada del fármaco.

- b. La existencia de iones multivalentes de aluminio, calcio, magnesio, etc. presentes en los embutidos provocan la disminución de la absorción probablemente al formar complejos con la enrofloxacin y formar complejos metálicos de baja biodisponibilidad.^{14, 15, 16}. En el caso del Tx. 3, esto se debe muy probablemente a que la existencia de iones multivalentes de Calcio presentes en los productos lácteos provocan la disminución de la absorción al unirse con la enrofloxacin y formar complejos di y trivalentes de baja biodisponibilidad.^{14, 15, 16}. Todas estas interacciones han sido corroboradas por otros autores.^{5, 14, 15, 16}

Se debe considerar entonces que la sola presencia de alimento, por su composición de nutrientes (principalmente la cantidad de lípidos), pH y presentación (principalmente alimentos sólidos) puede retrasar y/o disminuir la absorción adecuada del fármaco (en este caso, de enrofloxacin), lo que puede afectar en mayor o menor medida la efectividad del tratamiento que se dará al paciente y más tomando en cuenta el tipo de microorganismo que se pretende combatir (según su grado de sensibilidad a la sustancia activa –enrofloxacin-).

Por lo tanto y de acuerdo a los resultados obtenidos durante este estudio, se considera deseable el realizar más estudios posteriores, para definir con una mayor precisión los tiempos de administración de enrofloxacin ya sea antes o después del alimento, para disminuir las interacciones antes definidas.

12. CONCLUSIONES:

El mal manejo de los antibacterianos en la clínica veterinaria puede conllevar problemas terapéuticos dado que se modifican las relaciones PK/PD de los fármacos y por lo mismo disminuye su actividad clínica, por ello es importante que el Médico Veterinario considere el hacer conscientes a los propietarios (sobre quienes recae gran parte de la administración del tratamiento en casa) de la manera correcta en la que deberán ellos administrar el fármaco PO y el por qué de la importancia de seguir las instrucciones que se les están dando, para asegurar que el tratamiento sea adecuado, efectivo y resulte en la exitosa recuperación de la salud del paciente, lo que no sólo trae beneficios a éste sino también genera satisfacción tanto para el dueño como para el médico.

13. CUADRO DE LITERALES

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
TGI	Tracto Gastrointestinal
PO	Per Os (vía oral)
PK/PD	Farmacocinética/Farmacodinamia
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
F	Biodisponibilidad
CMB	Concentración Mínima Bactericida
LA	Larga Acción / Liberación modificada
AUC	Área Bajo la Curva
AUMC	Área bajo la curva del primer momento del aclaramiento
C _{max}	Concentración máxima
T _{max}	Tiempo máximo
k _e	Constante de eliminación
T _{1/2}	Tiempo de vida media de eliminación

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Biodisponibilidad y Bioequivalencia Implicaciones Clínicas. 2004;2(10):247-459.
Available from : URL:<http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/id/272/>
2. Sumano LH, Ocampo CL. Farmacología Veterinaria. 3era ed. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana, 2006.
3. Adams, Richard. FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA VETERINARIA. 2ª Ed. Acribia. España, 2001.
4. Sumano LH, Negrón G, Fernández G. Consideraciones prácticas y farmacológicas para medicación de antibacterianos en avicultura. Revista Científica. Fac. de Ciencias Vet. Universidad de Zulia. 2000; X (3):251-266.
5. Sabnis S. Factors Influencing the Bioavailability of Peroral Formulations of Drugs for Dogs. Veterinary Research Communications. Kluwer Academic publishers. 1999; 23 (7), 425-447.

6. S. Guguére, J.F. Prescott, J.D. Baggot, R.D. Walker, P.M. Dowling. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Blackwell Publishing. 4a Ed. USA. 2006.
7. Otero JL, Mestorino N, Erreclade JO, Enrofloxacin una fluoroquinolona de uso exclusivo en veterinaria Parte II. Farmacocinética Veterinaria. *Analecta Vet* 2001; 21 (1):42-49.
8. Mckellar QA. Clinical relevance of the pharmacologic properties of fluorquinolones. *Suppl Compend Contin Educ Pract Vet* 1996; 18 (2): 14-21.
9. Heinen E. Comparative serum pharmacokinetics of the fluoroquinolones enrofloxacin, difloxacin, marbofloxacin and orbofloxacin in dogs after single oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics* 2002;25:1-5.
10. Quinolones and companion animals. *American J of vet res* 1998 Dec;59(12):1599-604.
11. - QUIMICA. Daub-Seese. 7ª Ed. Pearson Education. México, 1996.
12. Hooper, D. C. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases, Suppl.* 2000. 2, S24-8
13. Piddock LJV. Mechanisms of resistance to fluoroquinolones. *Drugs* 1995; 49 (Supl 2): 29-35.
14. Turel I. The interactions of metal ions with quinolone antibacterial agents. *Coordination Chemistry Reviews. Faculty of Chemistry and Chemical Technology.* 2002; 232, 27-47.
15. Rodríguez M. *et.al.* In vitro study of the interactions between quinolones and polyvalent cations. *Pharmaceutica Acta Helvetiae. Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy.* 1999; 73, 237-345.
16. Upadhyay S. *et. al.* Complexes of quinolone drugs Norfloxacin and Ciprofloxacin

- with Alkaline earth Metal Perchlorates. *Journal of Structural Chemistry*. 2006; 47 (6), 1078-1083.
17. Martínez M. *et. al.* Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. *The Veterinary Journal*. US Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, Division of Animal Food Microbiology. 2006; 172, 10-28.
 18. Case LP., Carey DP., Hirakawa DA., Daristotle L. *Nutrición Canina y Felina. Guía para profesionales de los animales de compañía*. 2da.ed. Madrid: Harcourt, 2001.
 19. Hand MS., Novotny BJ., editors. *Pocket Companion to Small Animal Clinical Nutrition*. 4th.ed. U.S.A: Mark Morris Institute, 2002.
 20. Cox SK, Cottrell MB, Smith L, Papich MG, Frazier DL, Bartges J. Allometric análisis of ciprofloxacin and enrofloxacin pharmacokinetics across species. *Journal of Veterinary Pharmacological and therapeutics* 2004; 27: 139-146
 21. Bennet JB, Brodie J, Benner E, Kirby W. Simplified accurate method for antibiotic assay. *Clinical Specimens*. *American Society for Microbiology* 1996;14: 170-177.
 22. Norma Oficial Mexicana NOM-061-ZOO-1999 “Especificaciones zoosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal”. Disponible en URL: <http://www.sagarpa.gob.mx/>
 23. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-ZOO-1993 “Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos”. Disponible en URL: <http://www.sagarpa.gob.mx/Dgg/NOM/ MOD012zoo.pdf>
 24. ASSOCIATION OF OFFICIAL AGRICULTURAL CHEMIST. *Official Methods of Analysis of the A.O.A.C.* Washington D. C. 1984.

25. Dtsch Tierarztl Wochenschr. Oral medication via feed and water; pharmacological aspects [review]. 2009; 116 (6): 204-8
26. Martinez M, Amidon G, Clarke L, Jones WW, Mitra A, Riviere. Applying the biopharmaceutics classification system to veterinary pharmaceutical products. Part II. Physiological considerations. J. Adv Drug Deliv. 2002; 54 (6): 825-50
27. Martinez MN, Papich MG. J Vet Pharmacol Ther. 2012 Apr; 35 Suppl 1:87-91..
Drug solubility classification in the dog. J Vet Pharmacol Ther. 2012. 35; 1: 87-91
28. Flory AB, Rassnick KM, Balkman CE, Kiselow MA, Autio K, Beaulieu BB, Lewis LD. Oral bioavailability of etoposide after administration of a single dose to tumor-bearing dogs. Am J Vet Res. 2008; 69 (19): 1316-22
29. Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Review Bioavailability and its assessment. A. J Vet Pharmacol Ther. 2004; 27(6):455-66.
30. Zozaya H, Gutierrez L, Bernad MJ, Sumano H. Pharmacokinetics of a peroral single dose of two long-acting formulations and an aqueous formulation of doxycycline hyclate in horses. Acta Vet Scand. 2013. 8; 55:21.
31. Epub 2013. Review Drug compounding for veterinary patients. AAPS J. 2005
32. Avital Cnaan. Et. al. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. Statistics in medicine. 1997. 16; 2349-2380.
33. Paramjit S. Gill. A robust mixed linear model analysis for longitudinal data. Statistics in medicine. 2000. 19; 975-987.
34. IBM® SPSS® Statistics 20. Modelos lineales mixtos. IBM Corporation 1989-2011.
35. Marines J. et. al. Microbiological assay for enrofloxacin injection. International

Journal of Pharmaceutics. 2004. 271; 287-291

36. Lizondo, M. et. al. Physicochemical properties of enrofloxacin. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 1997. 15; 1845-1849.
37. Fernando Doti. Uso práctico de los antibióticos en la clínica de pequeños animales. Ed. Intermédica. 2009
38. Nielsen P. et. al. Bioavailability of Enrofloxacin after Oral Administration to Fed and Fasted Pigs. Pharmacology & Toxicology. 1997. 80; 246-250.
39. Brahma N. Effects of Food on Clinical Pharmacokinetics. Clinical Pharmacokinetics. 1999. 37 (3); 213-255
40. Love D. et.al. Dose Imprecision and Resistance: Free-Choice Medicated Feeds in Industrial Food Animal Production in the United States. Environ Health Perspect. 2011. 119(3): 279–283.