

Aplicación de los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) en la optimización terapéutica de los antimicrobianos.

Application of pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters (PK/PD) on antimicrobials therapeutic optimization.

AMBROS, LA^{1,2}; KREIL, VE¹; MONTTOYA, L¹; MONFRINOTTI, A¹; PASSINI, SM¹; LUPI, MP¹; DOXANDABARAT, XD¹; ESMORIS, S¹; SUÁREZ BELZONI, F¹; PAES RODRÍGUEZ, JD¹; VERA, V¹; ALMOÑO, B¹; LORENZINI, PM¹; ARAMAYONA, SI¹; ALBARELLOS, GA¹

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Cátedra de Farmacología. ²CONICET-Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones en Producción Animal (INPA). Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN

El uso intensivo de antimicrobianos (ATM), tanto en medicina humana como veterinaria, ha llevado a un incremento de los niveles de resistencia de las bacterias a los mismos. Esta problemática se agrava teniendo en cuenta que los ATM son un recurso limitado y en los últimos años no se han sintetizado nuevos agentes. Sin embargo, estos fármacos siguen siendo las herramientas imprescindibles para controlar o eliminar infecciones. Por esta razón, para preservar su eficacia deben emplearse estrategias que optimicen su empleo basadas en el conocimiento acabado del agente infeccioso causal, su susceptibilidad a ATM y en la aplicación del conocimiento farmacológico en las distintas especies animales.

Los índices que relacionan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, llamados índices PK/PD, han demostrado ser efectivos tanto para lograr eficacia como para disminuir la aparición de resistencia bacteriana.

Se estudió el comportamiento farmacocinético de diversos ATM (betalactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, macrólidos, lincosamidas, etc.) en distintos animales domésticos (perros, gatos, cabras, llamas), administrados por distintas vías (IV, IM, SC, oral, intramamaria) y empleando diferentes formulaciones (inyectables solubles y de liberación sostenida, comprimidos, etc.). Para esto se evaluaron las concentraciones de los mismos en la sangre, leche y en diversos tejidos (cuando estos fueron accesibles). Se construyeron en cada caso las curvas de disposición y se determinaron los parámetros farmacocinéticos correspondientes.

Con la información obtenida se calcularon los parámetros PK/PD y se elaboraron recomendaciones para optimizar su empleo terapéutico en las especies estudiadas.

Palabras clave: (antibióticos), (farmacocinética), (farmacodinamia), (animales), (terapéutica)

SUMMARY

Intensive use of antimicrobials (ATM), both in human and veterinary medicine, have produced an increase of resistance levels in bacteria strains. This scenario is worse when considering that ATM are a scarce resource and that there is no new ATM in the market. However, ATM still are essential tools for infection control or eradication. So, in order to preserve ATM efficacy, therapeutic strategies involving knowledge of bacteria susceptibility and ATM pharmacological data from different animal species are mandatory.

Relationships between pharmacokinetic and pharmacodynamic ATM features, named PK/PD predictors, are effective for attain efficacy in infection treatment and, also to minimize bacterial resistance emergence.

We have studied the pharmacokinetic behaviour of many ATM agents (betalactams, fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides, lincosamides, etc.) in different domestic animal species (dogs, cats, goats, llamas) administered through different routes (IV, IM, SC, oral, intramammary) and using different formulations (soluble or sustained release injectable forms, tablets).

Plasma, milk and tissue ATM concentrations were evaluated. Disposition curves were done and pharmacokinetic parameters were calculated.

PK/PD predictors were estimated and ATM therapeutic recommendations for each animal species were suggested.

Key Words: (antibiotics), (pharmacokinetic), (pharmacodynamic), (animals), (therapeutic)

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, uno de los principales problemas de importante implicancia tanto en medicina humana como veterinaria es el incremento en los niveles de resistencia de las bacterias hacia los distintos grupos de antimicrobianos. Dentro de sus causas, una de las más importantes es el uso intensivo y no racional que se hace de estas drogas. Es imprescindible tener en cuenta que, además del creciente fracaso terapéutico en su uso, la síntesis de nuevas moléculas es un recurso limitado y en los últimos años casi no han aparecido en el mercado nuevas moléculas. Por esta razón, para preservar su eficacia deben emplearse estrategias que optimicen su empleo basadas en el conocimiento acabado del agente infeccioso causal y su susceptibilidad al ATM (mediante pruebas de aislamiento y de sensibilidad -antibiograma o CIM-) y en la aplicación del conocimiento farmacológico de estos fármacos en las distintas especies animales (estudios farmacocinéticos)^{1,16,21,32,34,35}.

Los índices que relacionan propiedades farmacocinéticas, como ser el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo o curva de disposición (ABC o AUC), la concentración plasmática máxima alcanzada luego de una administración extravascular (Cmax), o el tiempo por el cual las concentraciones plasmáticas del antimicrobiano permanecen por valores superiores a la CIM de la bacteria ($T > CIM$) y farmacodinámicas (CIM), llamados predictores de eficacia o índices farmacocinética / farmacodinamia (PK/PD), si bien han demostrado ser efectivos para lograr la cura clínica no siempre conducen a la disminución de aparición de resistencia bacteriana²⁵.

Se acepta que para fluoroquinolonas el indicador C_{max}/CIM debe ser mayor a 8-10, mientras que el indicador ABC/CIM debe ser superior a 125 cuando se consideran infecciones por microorganismos gramnegativos y superior a 30-50 en el caso de que el agente etiológico sea un grampositivo^{2, 26, 30}.

En el caso de los betalactámicos el indicador empleado es $T > CIM$, el valor esperado dependerá del tipo de betalactámico que se considere, siendo para penicilinas mayor al 50 % del intervalo posológico, para cefalosporinas se recomienda un valor mayor al 60-80 % y para los carbapenemos, mayor al 30-40 % del intervalo^{31, 40, 41, 42}.

Para predecir el éxito terapéutico de los aminoglucósidos se emplea como indicador C_{max}/CIM que debe ser superior a 8-10^{17, 18, 22}.

Los grupos de macrólidos y lincosamidas utilizan como indicador de eficacia el $T > CIM$ cuyo valor dependerá del tipo de ATM que se considere, el que depende principalmente de su volumen de distribución. Se recomienda que el $T > CIM$ sea superior al 40-60 % del intervalo posológico⁴³.

Con el objetivo de calcular los predictores PK/PD de ATM, en la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires, se han llevado a cabo diferentes estudios para determinar el comportamiento farmacocinético de diversos agentes ATM (betalactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, macrólidos, lincosamidas) en distintos animales domésticos (perros, gatos, cabras, llamas), administrados por distintas vías (iv, im, sc, oral, intramamaria) y empleando diferentes formulaciones (inyectables solubles y de liberación sostenida, comprimidos, etc.).

La importancia de estudiar la farmacocinética de cada antimicrobiano en cada especie en particular se pone de manifiesto principalmente en aquellos casos en los que las modificaciones encontradas conducen a la necesidad de modificar los regímenes posológicos. A lo largo de los años, nuestros resultados han permitido el diseño de esquemas adecuados para diferentes especies animales en diferentes situaciones clínicas y bajo determinadas situaciones fisiológicas o patológicas. En este trabajo se resumirá y discutirá algunos de los aportes significativos surgidos de las diferentes experiencias.

ATM, ESPECIE ANIMAL Y FORMULACIONES EMPLEADAS

Se evaluaron ATM pertenecientes a diferentes grupos químicos, fluoroquinolonas

(ciprofloxacina en caninos y felinos; marbofloxacina en caprinos y felinos; levofloxacina en caninos y felinos), betalactámicos penicilinas (ampicilina en llamas y amoxicilina en cabras y llamas), betalactámicos cefalosporinas (cefalexina en felinos y llamas; cefuroxima en caninos; cefazolina en felinos), betalactámicos carbapenemos (imipenem y meropenem en felinos), lincosamidas (clindamicina en caninos y felinos), macrólidos (eritromicina en cabras), aminoglucósidos (gentamicina en cabras) (Tabla 1).

Se administraron según las vías de administración recomendadas por los laboratorios productores y se tomaron muestras seriadas (de sangre, tejido y leche según correspondiera para cada ensayo) (Tabla 1). Se evaluaron las concentraciones de los ATM en las respectivas muestras, se construyeron en cada caso las curvas de disposición (modificación de la concentración del ATM en función del tiempo) y se determinaron los parámetros farmacocinéticos correspondientes.

RESULTADOS

Con la información obtenida y, mediante la aplicación de la CIM de microorganismos patógenos incluidos en el espectro del ATM evaluado, se calcularon los parámetros PK/PD (Tabla 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Fluoroquinolonas

Si bien el resultado obtenido en los indicadores de eficacia está directamente relacionado con el valor de CIM utilizado (que a su vez depende de la susceptibilidad reportada para los patógenos aislados de las distintas especies animales), se puede observar una marcada diferencia entre los indicadores obtenidos en cada especie.

Así cuando se estudió ciprofloxacina en felinos se encontró que no se cumplía con los valores esperados para los indicadores (excepto que se tratara de microorganismos muy susceptibles, $CIM \leq 0,05$ ug/ml). Estos resultados se relacionan con la pobre biodisponibilidad oral que tiene este ATM en gatos (F=33 %) que determina que las concentraciones plasmáticas sean muy bajas. Por este motivo, pese a su elevada eficacia *in vitro*, no puede recomendarse el empleo de ciprofloxacina oral para el tratamiento de infecciones sistémicas en felinos³.

Según los resultados obtenidos con marbofloxacin, se observa que la eficacia está en relación con el indicador y CIM utilizados en el cálculo. En el caso de este ATM administrado a gatos, pese a tener una excelente biodisponibilidad oral (F=99 %), no siempre cumple con los valores esperados para los indicadores. Cmax/CIM es $\geq 8-10$ cuando la CIM de los microorganismos es $\leq 0,25$ ug/ml. Estos resultados se deben a que las concentraciones plasmáticas observadas en esta especie son relativamente bajas. En cambio, si se

emplea el indicador AUC/CIM (más recomendado en la actualidad^{35, 41}, marbofloxacin sería eficaz sobre microorganismos con una CIM $\leq 0,50$ ug/ml. Esta disparidad se explica por la excelente biodisponibilidad y prolongada vida media del ATM en gatos ($t_{1/2}=7,15$ h) que resultan en elevados valores de AUC⁴. Estos parámetros permiten recomendar su empleo para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos susceptibles (CIM $\leq 0,25$ ug/ml) en felinos administrada a 2 mg/kg/24 h por vía oral⁴.

Tabla 1. ATM, formulación, especie animal, dosis y vía de administración utilizadas, muestras obtenidas y fuente bibliográfica de los datos.

ATM	Formulación	Especie animal	Dosis (mg/kg); vía de administración	Muestras obtenidas	Referencia
Ciprofloxacina	Cápsulas	Felinos	10; Oral	Sangre	3
Marbofloxacina	Comprimidos	Felinos	2; Oral	Sangre	4
Marbofloxacina	Inyectable, solución	Cabras en lactación	2; IM	Sangre Leche	39
Levofloxacina	Comprimidos	Caninos	10; Oral	Sangre	11, 12
Levofloxacina	Cápsulas	Felinos	10; Oral	Sangre	5
Ampicilina	Inyectable, solución	Llamas	20; IV, IM, SC	Sangre	28
Amoxicilina	Inyectable, solución y suspensión de liberación sostenida	Cabras en lactación	15; IV, IM	Sangre, leche	15
Amoxicilina	Inyectable, solución y suspensión de liberación sostenida	Llamas	20; IV, IM, SC 15; IM, SC	Sangre	27
Cefalexina	Inyectable, suspensión	Felinos	10; IM	Sangre	6
Cefalexina	Inyectable, solución y suspensión de liberación sostenida	Llamas	10; IM, SC 8; IM, SC	Sangre	29
Cefazolina	Inyectable, solución	Felinos	20; EV	Sangre, tejidos	9
Cefuroxima axetil	Jarabe	Caninos	20; Oral	Sangre	10
Imipenem	Inyectable, solución	Felinos	5; IM, SC	Sangre	7
Meropenem	Inyectable, solución	Felinos	10; IM, SC	Sangre	8
Gentamicina	Inyectable, solución	Cabras en lactación	6,6; IV, IM, SC	Sangre, leche	23
Gentamicina	Inyectable, solución	Cabras preñadas	6,6; IV, IM, SC	Sangre	14
Eritromicina	Inyectable, solución	Cabras	10; IV, 15; IM	Sangre, leche	13
Clindamicina	Comprimidos	Caninos	8,3; Oral	Sangre	37
Clindamicina	Cápsulas	Felinos	15; Oral	Sangre	36

Tabla 2. ATM, especie animal, parámetro PK/PD estimado y fuente bibliográfica de los datos.

ATM	Especie	Parámetro PK/PD calculado	Referencia
Ciprofloxacina	Felinos	C _{max} /CIM (0,05 ug/ml)= 15 AUC/CIM (0,05 ug/ml)= 172 C _{max} /CIM (0,5 ug/ml)= 1,78 AUC/CIM (0,5 ug/ml)= 21	3
Marbofloxacina	Felinos	C _{max} /CIM (0,18 ug/ml)= 11 AUC/CIM (0,18 ug/ml)= 137 C _{max} /CIM (0,25 ug/ml)= 8 AUC/CIM (0,25 ug/ml)= 99 C _{max} /CIM (0,5 ug/ml)= 4 AUC/CIM (0,5 ug/ml)= 50	4
Marbofloxacina	Cabras en lactación	AUC/CIM (≤0,04 ug/ml)= 125	39
Levofloxacina	Caninos	C _{max} /CIM (0,1 ug/ml)= 59 AUC/CIM (0,1 ug/ml)= 575 C _{max} /CIM (0,5 ug/ml)= 12 AUC/CIM (0,5 ug/ml)= 115	11, 12
Levofloxacina	Felinos	C _{max} /CIM (0,1 ug/ml)= 47 AUC/CIM (0,1 ug/ml)= 529 C _{max} /CIM (0,5 ug/ml)= 9 AUC/CIM (0,5 ug/ml)= 106	5
Ampicilina	Llamas	IV T>CIM (0,5 ug/ml) = 3 h IV T>CIM (4 ug/ml) = 1,5 h IM T>CIM (0,5 ug/ml) = 5,4 h IM T>CIM (4 ug/ml) = 3 h SC T>CIM (0,5 ug/ml) = 8,4 h SC T>CIM (4 ug/ml) = 4,3 h	28b
Amoxicilina	Cabras en lactación	T>CIM (50 % intervalo) (CIM 0,2 ug/ml) = IV= 2,5 h IM = 14 h	15
Amoxicilina	Llamas	Solución: IV, IM T>CIM (0,1ug/ml) = 7 h IV, IM T>CIM (0,5 ug/ml) = 5,6 h Suspensión liberación sostenida: IM T>CIM (0,1ug/ml) = 51 h IV, IM T>CIM (0,5 ug/ml) = 20,5 h	27
Cefalexina	Felinos	T>CIM (1 ug/ml)= >12h	6
Cefalexina	Llamas	T>CIM solución: IM T>CIM (1ug/ml) = 4,4 h SC T> CIM (1ug/ml) = 7,1 h suspensión liberación sostenida: IM T>CIM (1ug/ml) = 9,8 h SC T>CIM (1ug/ml) = 12,4 h	29
Cefazolina	Felinos	T>CIM (2 ug/ml) = 5 h	9
Cefuroxima axetil	Caninos	T>CIM (1ug/ml) = 5 h	10
Imipenem	Felinos	IM: T>CIM (0,5ug/ml) = 6 h SC: T>CIM (0,5ug/ml) = 10 h	7
Meropenem	Felinos	IM: T>CIM (1ug/ml) = 9 h SC: T>CIM (1ug/ml) = 10,5 h	8
Gentamicina	Cabras en lactación	C _{max} /CIM (IM, CIM≤2,6 ug/ml) =10 C _{max} /CIM (SC, CIM≤3,8 ug/ml) =10	23
Gentamicina	Cabras preñadas	C _{max} /CIM (IM y SC; CIM≤4 ug/ml) = 10	14
Eritromicina	Cabras secas y en lactación	T>CIM=40 % (CIM=0,5 ug/ml) = no alcanzado	13

Cuando la droga fue estudiada en cabras en lactación, si bien la vía de administración fue diferente (IM vs PO) el comportamiento farmacocinético mostró importantes diferencias con el de felinos, con una vida media de entre 3 y 4 horas (según el momento de la lactación estudiado) lo que conduce a diferencias en relación a su uso en esta especie, siendo

recomendado a una dosis de 2 mg/kg/24 h para el tratamiento de microorganismos con CIM ≤ 0,04 ug/ml (como por ejemplo puede ser *Escherichia coli* o *Pasteurella* spp.). En leche, las concentraciones fueron detectadas únicamente luego del primer ordeño (12 horas post-administración de la droga). Las concentraciones alcanzadas estuvieron influenciadas

por el momento de la curva de lactación, siendo más altas al final de la misma (cuando el volumen producido es menor) donde se detectó una media de 0,8 ug/ml y, más bajas (0,25 ug/ml) en el pico (donde el volumen producido es mayor)³⁹.

De las fluoroquinolonas estudiadas en perros y gatos, la levofloxacin es la que produce mejores indicadores de eficacia. Esto depende de los parámetros farmacocinéticos en ambas especies, la biodisponibilidad oral es elevada (F=86 % en gatos y F=109 % en caninos), las concentraciones plasmáticas son altas (C_{max}=4,7 ug/ml en gatos y C_{max}=5,94 ug/ml en perros) y tiene una prolongada permanencia en el plasma (t_{1/2}= 8,4h en gatos y 8,21 h en perros). Por este motivo, administrada a 10 mg/kg/24 h por vía oral sería eficaz para el tratamiento de infecciones sistémicas producidas por microorganismos sensibles (CIM ≤ 0,50 ug/ml) en ambas especies^{5,11,12}.

Betalactámicos penicilinas

Los resultados obtenidos en cabras, tras la administración de una solución de amoxicilina sódica por vía IV o una suspensión de depósito de amoxicilina trihidrato por vía IM, indican que en esta especie animal, teniendo en cuenta el parámetro de eficacia T>CIM y considerando que para las penicilinas este valor debe ser aproximadamente el 50 % del intervalo posológico, la administración de una dosis de 15 mg/kg debería utilizarse frente a bacterias muy sensibles (CIM 0,2 ug/ml) cada 5 horas por vía IV y una vez por día por vía IM. Para el caso de bacterias con menor susceptibilidad, la formulación de depósito, si bien permite intervalos más espaciados que una soluble, debería administrarse con una frecuencia de 12 a 18 horas, dependiendo de la CIM de la bacteria¹⁵.

Cuando estudiamos las mismas formulaciones de amoxicilina en llamas, el comportamiento farmacocinético fue similar a los resultados en cabras¹⁵, ya que los índices PK/PD (T > CIM) sugieren que utilizando una dosis de 20 mg/kg de amoxicilina sódica o de 15 mg/kg de amoxicilina trihidrato administrada por vía IM, sería eficaz en infecciones por microorganismos susceptibles (CIM ≤ 0,50 ug/ml) administrada cada 8 o 24 h (T > CIM = 5,6 y 20,5 h), respectivamente. Sin embargo, la amoxicilina trihidrato por vía IM (15 mg/kg) no es suficiente para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias menos susceptibles (CIM > 4ug/ml), ya que el tiempo en que las concentraciones superan la CIM

es de sólo 0,88 h, produciéndose concentraciones subterapéuticas y pudiendo contribuir a la aparición de resistencia bacteriana²⁷.

Los estudios de ampicilina en llamas demostraron que luego de su administración IV, IM o SC (20 mg/kg), las concentraciones plasmáticas se mantuvieron por encima de 4 µg/ml (CIM de bacterias de susceptibilidad moderada) durante al menos 1, 2 y 3 h, respectivamente. Si se considera la CIM de patógenos muy susceptibles (CIM = 0,5 µg/ml), las concentraciones plasmáticas se mantienen por encima de la misma por al menos 2, 4 y 6 h para cada vía, respectivamente. Según estos resultados, cuando se indique el uso de ampicilina en llamas a dosis de 20 mg/kg, debería administrarse cada 6 a 8 h para la vía IM, pudiendo extenderse el intervalo posológico cada 8 o 12 h para la vía SC²⁸.

Betalactámicos cefalosporinas

Dentro de este grupo se estudiaron algunos representantes de cefalosporinas de primera (cefazolina en gatos⁹ y cefalexina en gatos⁶ y llamas²⁹) y segunda generación (cefuroxima axetil en perros¹⁰).

En el caso de cefazolina en felinos, el objetivo del trabajo fue determinar su perfil plasmático y sus concentraciones en algunos tejidos y relacionarlos con la CIM de los microorganismos que usualmente contaminan las heridas quirúrgicas. Por ese motivo, y considerando un valor de CIM ≤ 2 ug/ml, el indicador T>CIM resultó 4-5h, lo que incluye la duración de las intervenciones quirúrgicas más frecuentes en esta especie. Así mismo, las concentraciones en los tejidos también fueron superiores a 2 ug/g. En el caso de indicarse cefazolina para el tratamiento de infecciones sistémicas, la recomendación posológica sería administrarlo a 20 mg/kg/6 h por vía IV (aplicando el indicador T>CIM ≥ 80%)⁹.

Cuando se evaluó cefalexina como una suspensión de administración IM en felinos se observó que, para microorganismos con una CIM ≤ 1 ug/ml, el valor de T>CIM fue de 12 h, es decir que para cumplir con T>CIM ≥ 80 % la recomendación posológica en felinos es administrar cefalexina suspensión 10 mg/kg IM con una frecuencia no mayor a 15 h (cada 12 h para asegurar el cumplimiento del tratamiento)⁶.

En cuanto al estudio farmacocinético de cefalexina en llamas, el objetivo fue evaluar el comportamiento del ATM formulado con sales

solubles y de liberación sostenida por diferentes vías (IV, IM y SC), y determinar un régimen posológico óptimo para cada preparado en esta especie.

Para microorganismos con una CIM ≤ 1 ug/ml, las concentraciones plasmáticas de cefalexina se mantuvieron por encima de ese valor entre el 60-100 % si el intervalo posológico es de 6 h, mientras que para un intervalo de 8 h es de 45-88 %. En el caso de la formulación de depósito, los valores fueron 81-100 % para un intervalo de dosificación de 12 h, y 41-51 % para un intervalo posológico de 24 h. Con estos resultados, se propone para la formulación soluble la administración de 10 mg/kg cada 8 h (IM) o 12 h (SC), mientras que para la formulación de liberación sostenida, 8 mg/kg cada 12 h para la vía IM o cada 24 h para la vía SC²⁹.

Si se observa el caso de cefuroxima axetil administrada a caninos en dosis de 20 mg/kg PO, el T>CIM resultó en 5 h (considerando una CIM ≤ 1 ug/ml). Esto se relaciona con la baja biodisponibilidad oral en esta especie ($F \approx 50$ %).¹⁰ Para que cefuroxima axetil tenga eficacia según los parámetros PK/PD empleados para este grupo, debería administrarse cada 6 h lo que seguramente resultaría en una pobre adhesión al tratamiento.

Betalactámicos carbapenemos

Dentro de este grupo se evaluaron las características farmacocinéticas de imipenem⁷ y meropenem⁸ en felinos. Ambos ATM son de uso reservado para infecciones resistentes a otros ATM de primera línea^{25,33}.

Para estos ATM se aplicó como indicador T>CIM ≥ 40 % del intervalo posológico^{35,42}. En el caso de imipenem la CIM aplicada al cálculo fue de 0,5 ug/ml y para meropenem de 1 ug/ml. Para las vías de administración empleadas, los valores obtenidos para el indicador permiten recomendar la administración de imipenem en dosis de 5 mg/kg cada 12 h por vía IM o cada 24 h por vía SC. En el caso de meropenem, a dosis de 10 mg/kg, la posología recomendada es cada 24 h tanto para la administración IM como para la SC. Estas recomendaciones están supeditadas a la gravedad de la infección a tratar, siendo posible la administración por vía IV para ambos ATM en los casos graves^{7,8}.

Aminoglucósidos

En el caso de los aminoglucósidos, la aplicación de los índices PK/PD condujo a un

importante cambio en el esquema posológico de los mismos pasando de dividir la dosis diaria en tres tomas, separadas cada 8 horas, a administrarla en una sola cada 24 horas, con este régimen se logran concentraciones plasmáticas máximas más elevadas, y concentraciones en el valle más bajas lo que favorece la eficacia de estas drogas y disminuye su toxicidad^{17, 21, 38}. Los estudios realizados con gentamicina en cabras, demostraron que, como consecuencia de la rápida y completa absorción, ni la vía de administración parenteral ni el estado fisiológico, como ser la preñez o la lactación, modifican el perfil farmacocinético de la droga. Por lo tanto, a partir de los resultados obtenidos se puede sugerir que, la administración de 6,6 mg/kg/24 h podría ser efectiva ya sea por vía IM, SC e incluso IV para el tratamiento de microorganismos con CIM mayores a 3 - 4 ug/ml^{14,23}.

Macrólidos

En el caso de la eritromicina, al igual que el resto de los macrólidos, el parámetro a tener en cuenta es T>CIM ≥ 40 %. El estudio realizado en cabras secas y en lactación determinó que tras la administración de 15 mg/kg por vía IM las concentraciones en plasma fueron muy bajas. Considerando una CIM de 0,5 ug/ml la C_{max} apenas superó ese valor. Sin embargo, para el análisis de este tipo de drogas debe considerarse la extensa distribución por el organismo y las altas concentraciones alcanzadas a nivel tisular, comprobado por el alto valor del volumen de distribución hallado^{13, 19}. Es por ello que la optimización del régimen posológico debería tener en cuenta los niveles tisulares de droga²⁰. Es interesante remarcar que, al igual que en ovinos²⁴, los niveles de eritromicina hallados en leche de cabra fueron muy superiores a los plasmáticos, evidenciándose a través de la relación $AUC_{0-12\text{leche}}/AUC_{0-12\text{suero}}$ que arrojó un valor de 2,4. Así mismo, en leche, las concentraciones se mantuvieron por encima de 0,5 ug/ml por un periodo de tiempo de 8 horas¹³.

Lincosamidas

Clindamicina fue el representante de este grupo de ATM evaluado en caninos (8 mg/kg por vía oral) y en felinos (15 mg/kg por vía oral). Se empleó como indicador T>CIM ≥ 40 % considerando microorganismos con un valor de

CIM=0,12 ug/ml.

Si bien en caninos el valor del indicador fue menor que en felinos (13,7 h vs. 19 h), lo que podría vincularse con su menor biodisponibilidad oral (F=62 % y 95 %, respectivamente), en ambos casos la recomendación posológica para el tratamiento de infecciones de localización sistémica producidas por microorganismos susceptibles (CIM \leq 0,12 ug/ml) sería la administración diaria de las dosis ensayadas por vía oral^{36,37}.

CONCLUSIÓN

Esta recopilación de trabajos científicos pone de manifiesto la importancia de realizar estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos en las diferentes especies con el objetivo de proponer esquemas terapéuticos adecuados a las mismas, al tipo de producción y estado fisiológico. La dosis y el esquema posológico propuestos a partir de estudios de este tipo permitirán acercarse a un uso más racional de ATM en medicina veterinaria tendiendo a maximizar su eficacia clínica. Teniendo en cuenta, además, que la implicancia negativa del mal uso de estas drogas repercute en el desarrollo de resistencia bacteriana, estos resultados son una importante contribución para el retraso de este fenómeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adembri, C.; Novelli, A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antimicrobials. Potential for providing dosing regimens that are less vulnerable to resistance. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48:517-528.
2. Ahmad, I.; Huang, L.; Hao, H.; Sanders, P.; Yuan, Z. Application of PK/PD Modeling in Veterinary Field: Dose Optimization and Drug Resistance Prediction. *BioMed Res Int.* 2016; 2016:5465678. doi: 10.1155/2016/5465678.
3. Albarellos, G.A.; Kreil, V.E.; Landoni, M.F. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after single intravenous and repeat oral administration to cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004; 27(3):155-162.
4. Albarellos, G.A.; Montoya, L.; Landoni, M.F. Pharmacokinetics of marbofloxacin after single intravenous and repeat oral administration to cats. *Vet J.* 2005; 170(2):222-229.
5. Albarellos, G.A.; Ambros, L.A.; Landoni, M.F. Pharmacokinetics of levofloxacin after single intravenous and repeat oral administration to cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2005; 28(4):363-369.
6. Albarellos, G.A.; Montoya, L.; Quaine, P.C.; Landoni, M.F. Pharmacokinetics and bioavailability of a long-acting formulation of cephalexin after intramuscular administration to cats. *Res Vet Sci.* 2011; 91:129-131.
7. Albarellos, G.A.; Denamiel, G.A.; Montoya, L.; Quaine, P.C.; Lupi, M.P.; Landoni, M.F. Pharmacokinetics of imipenem after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to cats. *J Feline Med Surg.* 2013; 15(6):483-487.
8. Albarellos, G.; Montoya, L.; Passini, S.; Lupi, M.; Lorenzini, P.; Landoni, M. Pharmacokinetics of meropenem after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration to cats. *J Feline Med Surg.* 2016; 18(12):976-980. doi: 10.1177/1098612X15604655.
9. Albarellos, G.A.; Montoya, L.; Passini, S.M.; Lupi, M.P.; Lorenzini, P.M.; Landoni, M.F. Cefazolin pharmacokinetics in cats under surgical conditions. *J Feline Med Surg.* 2017; 19(10):992-997. doi: 10.1177/1098612X16666594.
10. Albarellos, G.A.; Passini, S.M.; Lupi, M.P.; et al. Effect of food on the pharmacokinetics of oral cefuroxime axetil in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2020; 43(3):297-302. doi: 10.1111/jvp.12854.
11. Almoño, B.; Albarellos, G.; Passini, S.; Lupi, M.; Monfrinotti, A.; Montoya, L. Farmacocinética de levofloxacina en caninos: estudio preliminar. *IX Jornadas de Jóvenes Investigadores*, 2019. Buenos Aires, Argentina.
12. Almoño, B.; Montoya, L.; Albarellos, G.; Passini, S.; Ambros, L.; Monfrinotti, A. Biodisponibilidad de la levofloxacina en caninos: administración oral en ayuno y con alimento. *1ras Jornadas INCLIVET Instituto de investigaciones clínicas veterinarias*, 2021. Buenos Aires, Argentina.
13. Ambros, L.; Montoya, L.; Kreil, V.; et al. Pharmacokinetics of erythromycin in non-lactating and lactating goats after intravenous and intramuscular administration. *J Vet Pharmacol Ther.* 2007; 30:80-85.
14. Ambros, L.; Kreil, V.; Prados, A.P.; et al. Cinética comparativa de la gentamicina en cabras preñadas administrada por las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea. *Rev Med Vet Bs As.* 2013; 94(2):37-43.

15. Ambros, L.A.; Kreil, V.E.; Tarragona, L.; Brynkier, J.; Veksler Hess, J. Farmacocinética de la amoxicilina en cabras en lactación. *Rev Med Vet Bs As*. 2015; 96(1):16-20.
16. Asín-Prieto, E.; Rodríguez-Gascón, A.; Isla, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *Infect Chemother*. 2015; 21:319-329.
17. Blaser, J.; Stone, BB.; Groner, MC.; Zinner, SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 31:1054- 60.
18. Craig, W.A. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:1-10.
19. Daikos, GL.; Lolans, VT.; Jackson, GG. First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35:117-23.
20. den Hollander, JG.; Knudsen, JD.; Mouton, JW.; et al. Comparison of pharmacodynamics of azithromycin and erythromycin in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemoter*. 1998; 42:377-382.
21. Drusano, G.L. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*. 2003; 36 Suppl 1:42-50.
22. Drusano, G.L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug". *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2:289-300.
23. Esmoris, S.; Vera, V.; Suárez Belzoni, F.; Kreil, V.; Ambros, L. Perfil farmacocinético de la gentamicina en cabras en lactación. *InVet*. 2020; 22(1):19-26.
24. Goudah, A.; Sher Shah, S.; Shin, HC.; Shim, JH.; Abd El-Aty, AM. Pharmacokinetics and mammary residual depletion of erythromycin in healthy lactating ewes. *J Vet. Med. (A)*. 2007; 54 (10): 607-611.
25. Guardabassi, L.; Apley, M.; Olsen, J.E.; Toutain, P.L.; Weese, S. Optimization of antimicrobial treatment to minimize resistance selection. En: Moller Aarestrup, F.; Schwarz, S.; Shen, J.; Cavaco, L. (eds.). *Antimicrobial Resistance in Bacteria from livestock and companion animals*. American Society for Microbiology, Washington D.C., USA. 2018; 637-673.
26. Jacobs, M.R. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:589-596.
27. Kreil, V. E.; Ambros, L.; Montoya, L.; Hallu, R.; Rebuelto, M.; Bramuglia, G.. Pharmacokinetics of sodium and trihydrate amoxicillin after intravenous and intramuscular administration in llamas (*Lama glama*). *Small Rumin Res*. 2012;102(2-3), 208-212.
28. Kreil, V.; Prados, A. P.; Ambros, L.; et al. Farmacocinética comparativa de una dosis única de ampicilina en llamas luego de la administración intravenosa, intramuscular y subcutánea. *Archivos Med Vet*. 2014; 46(2), 271-276.
29. Kreil, V.; Ambros, L.; Prados, A. P.; et al. Pharmacokinetics of immediate and sustained release cephalexin administered by different routes to llamas (*Lama glama*). *Adv Pharm Sciences*. 2016; Article ID 4621039.
30. Madaras-Kelly, K.J.; Ostergaard, B.E.; Baeker Hovde, L.; Rotschafer, J.C. Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40:627-632.
31. McKellar, Q.A.; Sanchez Bruni, S.F.; Jones, D.G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap*. 2004; 27:503-514.
32. Mouton, J.W.; Ambrose, P.G.; Canton, R.; et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat*. 2011;14(2):107-17. doi: 10.1016/j.drup.2011.02.005.
33. Papich, M.G. Antibiotic treatment of resistant infections in small animals. *Vet Clin Small Anim*. 2013; 43:1091-1107.
34. Papich, M.G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling and the rational selection of dosage regimes for the prudent use of antimicrobial drugs. *Vet Microbiol*. 2014; 171(3-4):480-486. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.12.021.
35. Papich, M.G. Antimicrobial agent use in small animals what are the prescribing practices, use of PK-PD principles, and extralabel use in the United States? *J Vet Pharmacol Therap*. 2020; 00:1-12.

36. Passini, S.; Montoya, L.; Aramayona, S.; Lorenzini, P.; Albarellos, G. Aplicación de los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos al uso de clindamicina en felinos domésticos para el tratamiento de infecciones estafilocócicas. *XX Congreso Nacional AVEACA*, 2020. Buenos Aires, Argentina.
37. Passini, S.M.; Stranges, A.; Montoya, L.; *et al.* Optimización terapéutica del uso de clindamicina en caninos según los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos. *1ras Jornadas INCLIVET Instituto de investigaciones clínicas veterinarias*, 2021. Buenos Aires, Argentina.
38. Rybak, M.J.; Abate, B.J.; Kang, S.L.; Ruffing, M.J.; Lerner, S.A.; Drusano, G.L. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43:1549-55.
39. Sánchez Larrañaga, J.; Kreil, V.; Esmoris, S.; Veksler Hess, J.; Ambros, L. Marbofloxacin pharmacokinetics in goats during the lactation. *Small Rum Res.* 2019; 179:26-29.
40. Toutain, P.L.; Del Castillo, J.R.E.; Bousquet-Melou, A. The pharmacokinetic pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res Vet Sci.* 2002; 73:105-114.
41. Toutain, P.L.; Pelligand, L.; Lees, P.; Bousquet-Mélou, A.; Ferran, A.A.; Turnidge, J.D. The pharmacokinetic/pharmacodynamic paradigm for antimicrobial drugs in veterinary medicine: Recent advances and critical appraisal. *J Vet Pharmacol Ther.* 2021; 44:172-200. doi: 10.1111/jvp.12917.
42. Turnidge, J.D. The pharmacodynamics of β -lactams. *Clin Infect Dis.* 1998; 27:10-22.
43. Van Bambeke, F.; Tulkens, P.M. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001; 1:17-23.