

El Meloxicam no modifica la disposición de la cefalexina en caninos

PRADOS, A. P.¹; KREIL, V.¹; TARRAGONA, L.¹; QUAINÉ, P.¹; MONFRINOTTI, A.¹; REBUELTO, M.¹

Resumen

El objetivo de este estudio fue caracterizar la farmacocinética de la cefalexina administrada por vía intravenosa a caninos y determinar si la administración conjunta con meloxicam produce modificaciones en la misma. Se trabajó con 7 perros Beagle sanos. Las drogas administradas fueron cefalexina y meloxicam a dosis única de 25 mg/kg intravenosa y 0.1 mg/kg intravenosa respectivamente. Cada animal recibió cefalexina sola (experiencia 1) y cefalexina 5 minutos luego de la administración de meloxicam (experiencia 2) con un período de lavado de 2 semanas entre cada experiencia. Las concentraciones plasmáticas de la cefalexina se determinaron mediante el método microbiológico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos de la cefalexina calculados en cada experiencia, por lo tanto se concluye que el tratamiento simultáneo con ambas drogas no modifica la farmacocinética del antibiótico.

Palabras clave: cefalexina, meloxicam, interacción, caninos

Meloxicam does not modify cefalexin disposition in dogs

Summary

The purpose of the present study was to describe intravenous cephalixin pharmacokinetics in healthy dogs and to investigate if previous administration of meloxicam affects it. Seven Beagle dogs were included in this study. Each dog received intravenous 25 mg/kg cephalixin (experience 1) or cephalixin 5 minutes after intravenous 0.1 mg/kg meloxicam (experience 2), with a 2 week wash out period. Cephalixin plasma concentrations were determined by microbiological assay. No statistical differences were found in cephalixin pharmacokinetic parameters between experiences. Consequently, when meloxicam is co-administered intravenously with cephalixin it doesn't modify the pharmacokinetic of the antibiotic.

Key words: cephalixin, meloxicam, interaction, dogs

¹Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Chorroarín 280 (1427) Buenos Aires, Argentina. Email: aprados@fvet.uba.ar - Trabajo presentado en la XXXVIII Reunión anual de la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental, 1 al 3 de noviembre 2006, Córdoba, Argentina.

Recibido: 20/06/08 - Aceptado: 21/10/08

Introducción

La cefalexina es una cefalosporina de primera generación perteneciente al grupo de los antibióticos betalactámicos, el cual se caracteriza por tener una acción bactericida tiempo-dependiente. Diversos estudios determinaron que el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas del antibiótico se mantienen por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno ($T_{>CIM}$) es el parámetro farmacocinético/farmacodinámico (pk/pd) que mejor predice su eficacia antibacteriana⁸⁻¹¹⁻¹⁹. Por lo tanto, cambios en las concentraciones plasmáticas podrían afectar la eficacia clínica de la terapia con cefalexina. Debido a que su espectro de acción incluye a bacterias Gram positivas como estreptococos y estafilococos y a su baja toxicidad, la cefalexina es muy utilizada en el tratamiento de infecciones en la clínica de pequeños animales.

El meloxicam es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos y baja incidencia de efectos colaterales debido a la inhibición selectiva de la isoenzima COX-2³⁻¹⁴⁻¹⁷⁻²³

Distintas patologías requieren el uso simultáneo de antibióticos y antiinflamatorios. Como ejemplo se puede citar a la dermatitis aguda canina en la que se prescribe con frecuencia a la cefalexina como agente antibacteriano junto con meloxicam como analgésico y antiinflamatorio²⁸.

Estudios previos demostraron que los AINEs pueden interactuar con otros antibióticos como la gentamicina²⁹, la enrofloxacin²⁰ y la marbofloxacin²⁵, cuando se utilizan simultáneamente en un tratamiento. También se evidenciaron interacciones entre la cefalexina y la metoclopramida²⁴, la ranitidina, el omeprazol¹⁸, la metformina¹⁵, el quinapril²¹ y el cefadroxilo¹³.

Debido a que no se encontraron trabajos previos, se decidió estudiar si la administración conjunta de dosis intravenosas únicas de cefalexina y meloxicam a caninos produce alguna interacción farmacocinética que pudiera alterar las concentraciones plasmáticas del antibiótico y, en consecuencia, la eficacia clínica del mismo.

Materiales y métodos

Animales

En este estudio se incluyeron siete caninos adultos de raza Beagle (peso promedio de 11.7 ± 2.94 kg), obtenidos de los caniles de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Los animales se encontraban en buen estado de salud determinado por exámenes físicos, análisis sanguíneos y urinarios. Ninguno de los caninos tenía antecedentes de alergia a beta-lactámicos. Este trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.

Protocolo

Los animales fueron sometidos a un ayuno sólido de 8 h previo a la administración de las drogas. Cada canino fue pesado antes de recibir los tratamientos. Las drogas administradas fueron cefalexina 25 mg/kg (Cefalexina 1g®, Richet, Buenos Aires, Argentina) y meloxicam 0.1 mg/kg (Metacam®, Boehringer Ingelheim, Alemania) ambas por vía intravenosa en la vena cefálica antebraquial. Cada canino recibió cefalexina sola (experiencia 1) y cefalexina 5 minutos luego de la administración de meloxicam (experiencia 2) con un período de lavado de 2 semanas entre cada experiencia. Se extrajeron muestras de sangre de las venas yugulares en tubos heparinizados en los siguientes tiempos: 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 y 12.0 h luego de la administración de la cefalexina. Las muestras fueron inmediatamente centrifugadas y el plasma fue conservado a -20° C hasta su procesamiento.

Método analítico

Las concentraciones plasmáticas de la cefalexina se midieron por medio del método microbiológico previamente descrito por Bennet *et al.*² utilizando *Micrococcus luteus* ATCC 9341 como cepa patrón. La curva stan-

dard se realizó en plasma canino ($r^2 = 0.990$). El límite de cuantificación fue 0.78 $\mu\text{g/ml}$. El límite de detección fue 0.39 $\mu\text{g/ml}$. El coeficiente de variación intra/inter día y la exactitud del método fueron $< 10\%$ en el rango de concentraciones estudiadas (100.0 - 0.78 $\mu\text{g/ml}$).

Análisis farmacocinético

Se utilizó el programa de computación PCNONLIN 4.0 (SCI Software, Lexington, KY, USA) para calcular los parámetros farmacocinéticos de la cefalexina a partir de la curva concentración plasmática - tiempo mediante un análisis no compartimental y de acuerdo a las ecuaciones clásicas¹². La vida media de eliminación ($T_{1/2}$) se obtuvo del cociente $0.693/\lambda$, donde λ es la pendiente de la fase terminal de eliminación determinada por la regresión lineal de cuadrados mínimos de los últimos 4-5 puntos de la fase terminal de la curva de disposición. El área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta la última concentración medida (ABC_{0-t}) se calculó por la regla de los trapecoides lineales y fue extrapolada al infinito ($ABC_{0-\infty}$) de acuerdo a $ABC_{0-t} + C_t/\lambda$, donde C_t es la última concentración medida. El tiempo medio de residencia (TMR) se calculó como $AUMC/ABC_{0-\infty}$, donde AUMC es el área bajo la curva del producto del tiempo y concentración plasmática de la droga versus el tiempo desde el tiempo cero a infinito. El clearance corporal total (Cl_t) fue calculado como el cociente entre la dosis administrada y $ABC_{0-\infty}$. El volumen de distribución (Vd) fue estimado como el cociente entre Cl_t y λ .

Análisis estadístico

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de cada experiencia se compararon mediante el test de Wilcoxon siendo el nivel de significación $p < 0.05$.

Resultados

Los tratamientos en ambas experiencias fueron bien tolerados, no habiéndose observado reacciones adversas. Los parámetros

farmacocinéticos de la cefalexina figuran en la tabla 1. Las curvas de disposición de la cefalexina construidas a partir de los valores de concentración plasmática validados en función del tiempo se observan en el gráfico 1. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos de la cefalexina obtenidos en ambas experiencias.

Discusión

Dado que la administración conjunta de dos o más fármacos puede afectar la absorción, distribución y/o eliminación de alguno de ellos o de ambos pudiendo afectarse en consecuencia el resultado de la terapia con los mismos, en este trabajo se estudió la farmacocinética de la cefalexina administrada en combinación con meloxicam, al ser esta una asociación de uso frecuente en la práctica clínica de pequeños animales.

Si bien la cefalexina se utiliza comúnmente por vía oral, se eligió la vía intravenosa para evitar los factores externos relacionados a la vía de administración oral que pudieran inducir cambios en la cinética del antibiótico ajenos al uso del AINE.

Las drogas se administraron según las dosis recomendadas en la bibliografía²² y por los laboratorios productores de las mismas.

Administrando una dosis única por vía intravenosa y analizando los datos mediante un modelo no compartimental, los resultados demostraron que no se produjeron modificaciones en la farmacocinética de la cefalexina administrada en combinación con meloxicam.

Estudios previos han descrito la farmacocinética de la cefalexina administrada por distintas vías en caninos⁵⁻⁷⁻⁹⁻²⁴⁻²⁷.

El análisis compartimental de la curva de disposición obtenida por Carli *et al.*⁷ luego de la administración intravenosa de 20 mg/kg de cefalexina sódica a 5 perros Beagle mostró resultados inferiores a los obtenidos en nuestro estudio, siendo la $T_{1/2}$ de eliminación de 83 ± 22 minutos y el rango del TMR 62-90 minutos con una media de 86 minutos.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de la cefalexina calculados mediante un análisis no compartimental luego de la administración intravenosa de 25 mg/kg de cefalexina (experiencia 1) y cefalexina luego de un pretratamiento con 0.1 mg/kg de meloxicam intravenoso (experiencia 2), en 7 perros. Los datos se expresan en media aritmética \pm DS, excepto $T_{1/2}$ que se expresa como media armónica \pm DS.

Parámetros	Experiencia 1	Experiencia 2
λ (h^{-1})	0.30 ± 0.06	0.37 ± 0.05 ^{n.s.}
$T_{1/2}$ (h)?	2.26 ± 0.42	1.83 ± 0.3 ^{n.s.}
ABC_{0-t} ($\mu g \cdot h/ml$)	124.9 ± 12.36	120.8 ± 9.8 ^{n.s.}
$ABC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot h/ml$)	126.9 ± 13.21	124.2 ± 9.62 ^{n.s.}
TMR (h)	2.15 ± 0.22	1.93 ± 0.32 ^{n.s.}
Cl (ml/min/kg)	3.13 ± 0.32	3.37 ± 0.25 ^{n.s.}
Vd (L/kg)	0.66 ± 0.11	0.54 ± 0.11 ^{n.s.}

λ constante de eliminación terminal; $T_{1/2}$ vida media de eliminación; ABC_{0-t} área bajo la curva concentración plasmática - tiempo desde el tiempo cero hasta el último punto medido; $ABC_{0-\infty}$ área bajo la curva concentración plasmática - tiempo desde el tiempo cero hasta infinito; TMR, tiempo medio de residencia; Cl, clearance; Vd, volúmen de distribución; n.s., no significativo.

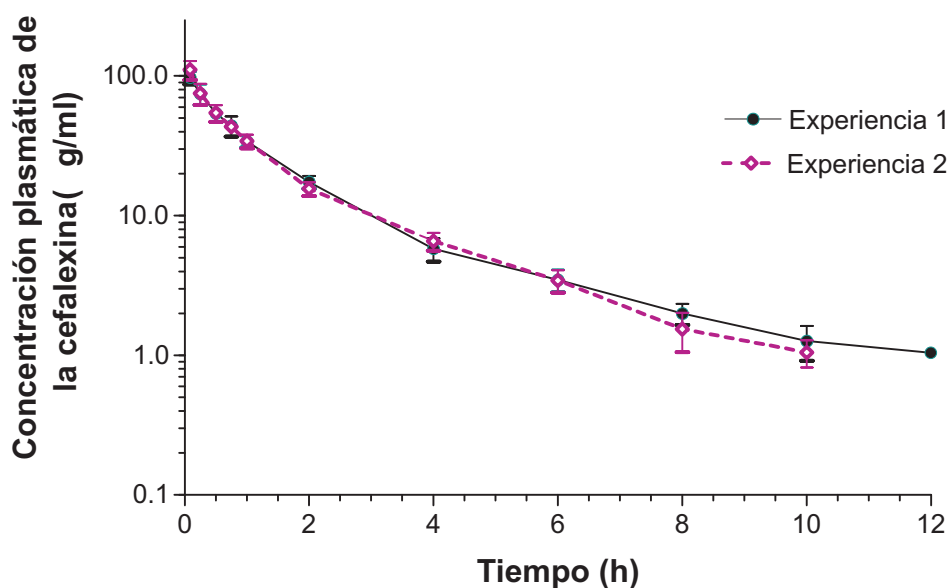


Gráfico 1. Concentraciones plasmáticas medias de la cefalexina obtenidas luego de una dosis única intravenosa de 25 mg/kg (experiencia 1) y, luego del pretratamiento con 0.1 mg/kg de meloxicam intravenoso (experiencia 2) en 7 perros. Las barras verticales representan el DS.

Nuestro valor de clearance es similar al valor de filtrado glomerular descrito para los caninos¹ lo que sugeriría que la eliminación de la cefalexina en esta especie se debería fundamentalmente al proceso de filtración glomerular, sin embargo, en otro estudio se ha considerado también al proceso de reabsorción renal implicado en la eliminación de la cefalexina⁷. Esta discrepancia fundamentaría posteriores estudios que clarifiquen los mecanismos involucrados en la eliminación de la cefalexina en los caninos.

La vida media calculada en nuestro estudio fue similar a la calculada en equinos luego de la administración intravenosa¹⁰, superior a la calculada en felinos luego de la administración oral, intramuscular y subcutánea siendo la media 99, 96 y 90 minutos respectivamente⁹⁻²⁷. Este parámetro también fue superior al calculado en bovinos luego de la administración intravenosa siendo en esta especie de 62 minutos⁶.

Estudios previos demostraron que la administración de cefalexina con otros fármacos puede inducir cambios en su cinética¹³⁻¹⁵⁻¹⁸⁻²¹⁻²⁴. En nuestro laboratorio hemos demostrado que la administración previa de metoclopramida aumenta la absorción de la cefalexina por vía oral en caninos, sin que esta modificación presente relevancia clínica²⁴. La administración simultánea de cefalexina y quinalapril por vía oral a ratas produjo interacciones farmacocinéticas en las fases de absorción y de eliminación del antibiótico que resultaron en un aumento del área bajo la curva de la cefalexina (ABC)²¹. La co-administración por vía oral de cefalexina con ranitidina o con omeprazol a pacientes humanos produjo un retraso en la absorción del antibiótico que se vio reflejado en una prolongación del tiempo máximo y un menor porcentaje de $T >_{CIM}$ ¹⁸. En contraposición, la cefalexina administrada por vía oral junto con metformina a personas produjo un aumento en la concentración máxima y ABC y un menor clearance de esta última droga¹⁵. En otro estudio se administró cefalexina con cefadroxilo a ratas y se observó una disminución del clearance del

cefadroxilo que fue atribuido a la inhibición competitiva de la reabsorción tubular del cefadroxilo por la cefalexina¹³.

Distintas investigaciones reportaron que se producen interacciones cuando se administran AINES junto con antibióticos. La co-administración de fenilbutazona y gentamicina en equinos produce modificaciones en la distribución y eliminación de la gentamicina sin afectarse la cinética del antiinflamatorio²⁹. Luego de la administración simultánea de flunixin y enrofloxacin a perros se observa un aumento en el ABC y en la $T_{1/2}$ del flunixin así como también un aumento en la $T_{1/2}$ y una disminución de la concentración máxima de la enrofloxacin²⁰. La administración de marbofloxacin afecta en forma significativa la farmacocinética del ácido tolfenámico luego de su administración intramuscular a terneros produciendo una disminución en su C_{max} y ABC²⁵, a diferencia de lo que sucede en cabras ya que la administración de ácido tolfenámico solo y en combinación con marbofloxacin en esta especie no produce modificaciones significativas en los parámetros farmacocinéticos del AINE²⁶. Tampoco hubo diferencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos de la enrofloxacin y su metabolito activo ciprofloxacin luego de que fuera administrada sola y en combinación con diclofenac por vía intravenosa a terneros búfalos¹⁶.

En este estudio hemos demostrado que la permanencia del antibiótico no es afectada por la co-administración de meloxicam, por lo tanto esta combinación sería segura y eficaz para la cefalexina. Sin embargo, dado que nuestro estudio fue diseñado para evitar los procesos de absorción a fin de no introducir variables ajenas a los procesos farmacocinéticos exclusivos de los fármacos administrados, como podrían ser las variaciones en la absorción por distintos estados del tracto gastrointestinal, esta falta de interacción farmacocinética se refiere exclusivamente a los procesos de distribución y eliminación de la cefalexina co-administrada con meloxicam y en dosis únicas.

Conclusión

Con las limitaciones previamente descritas, nuestro estudio demuestra que no se producen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes para la cefalexina cuando se la administra junto con meloxicam, por lo cual no sería necesario una modificación en la dosis del antibiótico si se emplea en forma conjunta con el AINE.

Agradecimientos

Este trabajo forma parte de la beca UBACYT de Ana Paula Prados en el marco del Proyecto 010, 2005-2007. Se agradece a los Veterinarios Claudio Pacheco y María Eugenia Arceo y a la Señorita Verónica Toscano por la ayuda brindada con los animales.

Bibliografía

1. Baggot, J.D. The Pharmacokinetic Basis of Species Variations in Drug Disposition in The Physiological Basis of Veterinary Clinical Pharmacology. *Blackwell Science*, Iowa, USA. 2001: 1-54.
2. Bennet, J.V.; Brodie, J.L.; Benner, E.J. & Kirby, W.M.M. Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Applied Microbiology*. 1966: 14: 170-177.
3. Brideau, C.; Van Stadem, C. and Chung Chan, Ch. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 2001: 62: 1555-1760.
4. Busch, U.; Schmid, J.; Heinzel, G. et al. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug metabolism and disposition*, 1998: 26: 576-584.
5. Campbell, B.G. & Rosin, E. Effect of food on absorption of cefadroxil and cephalexin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1998: 21: 418-420.
6. Carli, S.; Perretta, G.; Brusa, T.; Invernizzi, A.; Faustini, R. Comparison of pharmacokinetics of sodium and lysine cephalexin in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1983: 3:181-185.
7. Carli, S.; Anfossi, P.; Villa R.; Castellani, G.; Mengozzi, G. & Montesissa, C. Absorption kinetics and bioavailability of cephalexin in the dog after oral and intramuscular administration. *The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1999: 22: 308-313.
8. Craig, W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases* 1998: 26: 1-12.
9. Crosse, R. & Burt, D.G. Antibiotic concentration in the serum of dogs and cats following a single oral dose of cephalexin. *Veterinary Record* 1984: 115: 106-107
10. Davis, J.L.; Salmon, J.H.; Papich, M.G. Pharmacokinetics and tissue fluid distribution of cephalexin in the horse after oral and i.v. administration. *The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2005: 28: 425-431.
11. Drusano, G.L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug". *Nature Reviews Microbiology* 2004: 2: 289-300.
12. Gibaldi, M. & Perrier, D. *Farmacocinética*. 1982: 182-184, Editorial Reverté S.A., Barcelona, España.
13. Granero, L.; Gimeno, M.J.; Torres Molina, F.; Chesa Jiménez, J.; Peris, J.E. Studies on the renal excretion mechanisms of cefadroxil. *Drug Metabolism and Disposition* 1994: 22: 447-450.
14. Hawkey, C.J. COX-2 inhibitors. *The Lancet* 1999: 353: 307-314.
15. Jayasagar, G.; Krishna Kumar, M.; Chandrasekhar, K.; Madhusudan Rao, C.; Madhusudan Rao, Y. Effect of cephalexin on the pharmacokinetics of metformin in healthy human volunteers. *Journal of Drug Metabolism and Drug Interactions* 2002: 19: 41-48.
16. Kumar, N.; Singh, S.D.; Jayachandran, C. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin and its interaction with diclofenac after intravenous administration in buffalo calves. *The Veterinary Journal* 2003: 165: 302-306.
17. Laudanno, O.M.; Cesorali, J.A.; Esnarriaga, J.; San Miguel, P. and Bedini, O.A. In vivo selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal ulcers in rats. *Digestive diseases and sciences* 2000: 45: 1359-1375.

18. Madaras Kelly, K.; Michas, P.; George, M.; May, M.P. and Adejare, A. A randomized crossover study investigating the influence of ranitidine or omeprazole on the pharmacokinetics of cephalexin monohydrate. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 44: 1391-1397.
19. McKellar, Q.A.; Sanchez Bruni, S.F. & Jones, D.G. Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships of antimicrobial agent drugs used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2004; 27: 503-514.
20. Ogino, T.; Mizuno, Y.; Ogata, T.; Takahashi, Y. Pharmacokinetic interactions of flunixin meglumine and enrofloxacin in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2005; 66: 1209-1213.
21. Padoin, C.; Tod, M.; Perret, G.; Petitjean, O. Analysis of the pharmacokinetic interaction between cephalexin and quinapril by a nonlinear mixed-effect model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42: 1463-1469.
22. Plumb, D.C. *Veterinary Drug Handbook. 4th edition.* 2002. Pharma Vet Publishing, Minnesota, USA.
23. Poulsen Nautrup B.; Hörstermann, D. Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of the non-inflammatory non-steroidal agent meloxicam in dogs. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 1999; 106: 94-100.
24. Prados, A. P.; Kreil, V.; Albarellos, G.; Waxman, S.; Reuelto, M. Metoclopramide modifies oral cephalexin pharmacokinetics in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 30: 127-131.
25. Sidhu, P.K.; Landoni, M.F.; Lees, P. Influence of marbofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2005; 28: 109-119.
26. Sidhu, P.K.; Landoni, M.F.; Lees, P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of tolfenamic acid and marbofloxacin in goats. *Research in Veterinary Science* 2006; 80: 79-90.
27. Silley, P.; Rudd, A.P.; Symington, W.M. & Talt, A.J. Pharmacokinetics of cephalexin in dogs and cats after oral, subcutaneous and intramuscular administration. *Veterinary Record* 1988; 122: 15-17.
28. Viking Höglund, O.; Frenidin, J. Analgesic effect of meloxicam in canine acute dermatitis - a pilot study. *Acta veterinaria Scandinavica* 2002; 43: 247-252.
29. Whittam T.; Firth E.C.; Hodge H.; Turner K. Pharmacokinetic interactions between repeated dose phenylbutazone and gentamicin in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1996; 19: 454-459.

