

FARMACOCINETICA Y EFICACIA CLINICA DE LA
 CEFTRIAXONA EN CERDOS

Sumano L.H.^a
 Sanchez R.A.L.^{ab}
 Hevia del P.C.^b
 Olea R.^{ab}

Introducción

En medicina veterinaria son pocas las cefalosporinas de tercera generación que se han utilizado en animales destinados a la producción de alimentos; tal es el caso del cefixim y la cefepodoxima. La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación, utilizada hasta estas fechas casi de manera exclusiva en medicina humana. Tiene una gran eficacia contra microorganismos Gram positivos (7) y sobretudo Gram negativos (3), mismos que se consideran como los patógenos predominantes en los cerdos y contra cepas de *Yersinia enterocolitica* y microorganismos asociados (4). Existen comados informes de la eficacia de la ceftriaxona en cerdos, y se le ha considerado como eficaz en el tratamiento de la mastitis-metrítis-agalactia (9). Dado el potencial de la ceftriaxona como antibacteriano para infecciones de las vías respiratorias en cerdos, se consideró de interés llevar a cabo un estudio tendiente a definir sus variables farmacocinéticas en cerdos, así como un estudio de eficacia en enfermedades respiratorias.

Material y Métodos.

Se utilizaron en este ensayo 60 cerdos Landrace de pesos que fluctuaron entre 8 y 30 kg, todos con infecciones respiratorias inespecíficas, pero provenientes de una granja con prevalencia moderada de micoplasmosis, actinobacilosis y pastorciosis. A los 60 cerdos se les dividió en cuatro grupos de 15 animales cada uno de la siguiente manera: grupo de dosis baja GDB (3 mg/kg/día); grupo de dosis media GDM (6 mg/kg/día) y grupo de dosis alta (12 mg/kg/día). El grupo T sirvió como testigo no tratado. A su vez en cada grupo se hicieron subdivisiones adicionales de 7 y 8 animales cada uno para grupo tratado por vía i.v. y grupo tratado por vía i.m., por ejemplo GDBiv (7 animales) y GDBim (8 animales). Posterior a la aplicación de la ceftriaxona se tomaron dos muestras de sangre a la hora y a las 5 horas postinyección y se separó el suero. Este se congeló hasta la determinación de la concentración de la fracción activa de la ceftriaxona mediante el método de difusión en placa diseñado

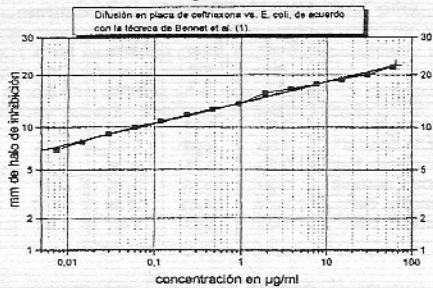
^a Laboratorios Columbia.

^b Departamento de Farmacología, Fac. de Med. Vet. y Zoot. UNAM

^{ab} Departamento de Producción Animal Cerdos, FMVZ, UNAM

por Bennet et al. (1), estandarizado previamente con una cepa sensible de *Escherichia coli* y con límites de detección de 60-70 µg/ml hasta 0.01 µg/ml, como se ilustra en la figura 1.

Figura 1



Se evaluó la eficacia clínica derivada de la aplicación de ceftriaxona a las diferentes dosis conforme a tres criterios clínicos independientes y desconociendo el fármaco aplicado. La mejoría clínica se expresó en función porcentual con respecto a un 100% de enfermedad respiratoria en cada caso.

Resultados.

Los valores farmacocinéticos derivados de integrar las concentraciones plasmáticas en una curva de distribución eliminación en una relación logarítmica (concentración) aritmética (tiempo) con el programa de computación RSTRIP[®], se presentan en el cuadro 1. En la figura 2 se presenta una curva tipo de distribución-eliminación de ceftriaxona en cerdos después de la administración endovenosa del antibiótico y en la figura 3 se presenta la misma relación después de la aplicación i.m.

En el cuadro 2 se resumen los datos relevantes de la evaluación clínica. De dicho cuadro se puede desprender, mediante un análisis de Kruskal-Wallis, que no existen diferencias significativas entre los tres niveles de dosificación, aunque un análisis de χ^2 demuestra una mejoría estadísticamente

[®] MicroMath Scientific Software, Salt-Lake City, Utha (1993).

significativa de los animales con respecto a los testigos.

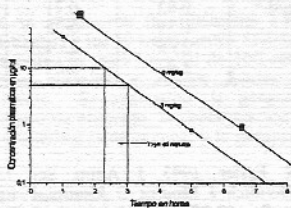
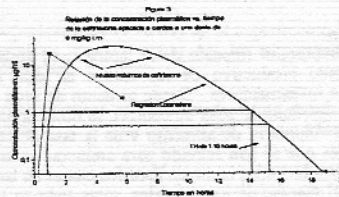


Figura 2. Relación de la fase de distribución-eliminación de la ceftriaxona en cerdos derivada de la aplicación de una dosis i.v. de 3 mg/kg y 6 mg/kg.



Discusión.

De acuerdo con los resultados obtenidos es congruente considerar a la ceftriaxona como un antimicrobiano de enorme potencial en la terapia de enfermedades bacterianas en el cerdo. Esto se debe a que la ceftriaxona posee una gran potencia contra Gram negativos, posee una vida media relativamente corta, al igual que en el hombre, las aves (5) y los equinos (2), un buen volumen de distribución, una rápida depuración que permite intervalos de dosificación de aproximadamente 8-12 hrs en casos en los que se requiera que la ceftriaxona se encuentre siempre presente en el plasma. Al igual que en otras especies como el conejo, las aves (6), es predecible considerar que la eliminación de los residuos de ceftriaxona se completa en las primeras 24 horas, dada la T_{1/2} de aproximadamente 1-1.3 horas. Si se toma en cuenta el efecto residual característico de los β-lactámicos (8), es posible extender el intervalo de dosificación más allá de las 12 horas. Las concentraciones pico obtenidas después de la administración intramuscular son muchas veces superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias que habitualmente requiere este antimicrobiano, una condición que se considera esencial en la farmacocinética de productos bactericidas. La biodisponibilidad del fármaco por vía i.m. se estimó en aproximadamente 65%, considerando los valores de AUC.

En lo que respecta a la eficacia clínica observada, se puede inferir que las dosificaciones empíricas utilizadas en este ensayo, pueden ser extrapoladas a la situación clínica y sería deseable realizar ensayos clínicos multicéntricos en brotes de campo.

Literatura Citada.

1. Bennet, J.B., Brodie, J.L., Bomser, E.J., Kirby, W. M.: Simplified accurate method for antibiotic assay. Clinical specimens. *Am.Soc.of Microbiology.*, 14: 170-177 (1966).
2. Ortúzar, S.Y.; Ancoña, D.P.: Farmacocinética de ceftriaxona en suero. *J.vet pharmacol Ther.* 17: 155-156 (1994).
3. Jurado-Z, Markovio-B; Nikolic-V; Savanovic-D; Markovic-M: Antibacterial activity of ceftriaxone: a study in vitro. *Veterinarski Glasnik* 45: 571-574 (1991).
4. Kwaga-J; Ivancic-JO: In vitro antimicrobial susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* and related species isolated from slaughter pigs and pork products. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34: 2423-2425 (1990).
5. LeBeaue-MA; Long-CW; Naege-SL; Jungs-RE; Naege-JL: Pharmacokinetics of intramuscular and subcutaneous ceftriaxone in chickens. *J. Zoo Wildl Med.* 25: 224-228 (1994).
6. Li-T; Qiao-GH; He-GZ; Meng-FD; Qiu-YJ; Zhang-XY; Guo-WX; Yin-HL; Li-SF; Li-SY: Comparative plasma and tissue pharmacokinetics and drug residue profiles of different chemotherapeutics in *Swine* and *rabbits*. *J. Vet. Pharmacol Ther.* 18: 260-273 (1995).
7. López, C.A.M.; Monroe, G.: Comparative in vitro activity of three cephalosporins against *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *Res Vet Sci* 51: 339-340 (1991).
8. Simmones-BP; Gelfand-MR; Grogan-J; Craft-B: Ceftriaxone twice daily versus ceftriaxone once daily: A randomized controlled study in patients with serious infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 22: 155-7 (1995).
9. Trankovic-D; Nikolic-V; Markovio-B; Panajotovic-V; Jurado-Z: Ceftriaxone and its use in veterinary medicine (Ceftriaxon i njegova primena u veterinarskoj medicini). *Veterinarski Glasnik* 46: 7-12 (1992).

Cuadro 1. Variables farmacocinéticas de la ceftriaxona en cerdos por vía intravenosa y por vía intramuscular a dosis única de 6mg/kg.

VARIABLE	VIA INTRAVENOSA	VIA INTRAMUSCULAR
AUC (µg·h/ml)	95.4 ± 4.1	58 ± 3.6
AUMC (µg·h ² /ml)	122.3 ± 5.1	89 ± 3.5
V _d (L/kg)	1.76 ± 0.06	4 ± 0.07
V _d (ss) (L/kg)	1.8 ± 0.3	3.75 ± 0.4
T _{1/2} (h)	9.2 ± 0.13	8 ± 0.2
k _e (h ⁻¹)	0.69 ± 0.09	0.55 ± 0.04
T _{1/2} β (Min)	45 ± 7	69 ± 3
Cl _r (ml/min/kg)	1.26 ± 1.1	2.06 ± 0.9
C _p (µg/ml)	68 ± 6.6	30 ± 5.2

AUC = área bajo la curva por etapas trapezoidal; AUMC = área bajo la curva momenta; V_d = volumen de distribución aparente del compuesto; V_d(ss) = volumen de distribución aparente de la fase postdistribución; V_d = volumen de distribución aparente en la fase inicial; k_e = constante de eliminación; T_{1/2} β = vida media de la fase de postdistribución; Cl_r = depuración; C_p = Concentración máxima plasmática; Biodisponibilidad = AUC i.v./AUC i.m. × 100 = Biodisponibilidad = 61%

Cuadro 2. Resumen de las evaluaciones de la eficacia clínica de 3 dosificaciones de ceftriaxona en cerdos afectados de problemas respiratorios inespecíficos, presuntamente de tipo bacteriano. Las evaluaciones se realizaron conforme al criterio de porcentaje de mejoría, considerando a todos los animales con un 100% de enfermedad al iniciar. La evaluación se realizó por tres observadores independientes y al conocer el medicamento aplicado.

Enfermedad	GDB	GDM	GDA	Testigo
Neumonía crónica				
Neumonía aguda				
Infección de vías aéreas superiores crónica				
Infección de vías aéreas superiores aguda				