

TIPO DE DISCIPLINA: CIENCIAS BÁSICAS (FARMACOLOGÍA GENERAL)

FARMACOCINÉTICA DE CEFALEXINA EN CANINOS ADMINISTRADA CONJUNTAMENTE CON MAVACOXIB

ALBARELLOS, Gabriela¹; MONTROYA, Laura¹; PASSINI, Sabrina¹; MONFRINOTTI, Agustina¹; LUPI, Martín¹

¹ Cátedra de Farmacología, FCV, UBA. albarell@fvet.uba.ar

Trabajo subsidiado por UBACyT, 20020130100400 y 20020150200225BA.

INTRODUCCIÓN: Cefalexina es una cefalosporina de primera generación muy utilizada en la clínica canina (ej.: para el tratamiento de piodermias) por su espectro antibacteriano, administración oral y buena tolerancia en tratamientos prolongados. Mavacoxib es un antiinflamatorio no esteroideo de reciente aparición, selectivo sobre COX-2, que se indica principalmente para el tratamiento del dolor e inflamación en patologías inflamatorias crónicas (ej.: osteoartritis). Mavacoxib se caracteriza por tener una vida media muy prolongada por lo que se recomienda administrar una vez por mes. Cefalexina es un antibiótico cuya eficacia es tiempo-dependiente, es decir que las concentraciones plasmáticas deben permanecer por encima de la CIM de los patógenos por al menos el 50-60% del intervalo posológico. Para el caso de cefalexina, la CIM (punto de corte) es de ≤ 2 mcg/ml. Por otra parte, es importante conocer las interacciones farmacocinéticas entre cefalexina y otros fármacos que se administren conjuntamente, ya que pueden producirse modificaciones en el perfil de concentraciones plasmáticas del antibiótico que afectarían su eficacia clínica. Por esto, el objetivo del presente estudio fue caracterizar y comparar la farmacocinética plasmática de cefalexina luego de su administración oral a caninos, sola y en combinación con la administración de mavacoxib.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se utilizaron 6 perros Beagle adultos, clínicamente sanos, con un peso de $14,53 \pm 0,87$ kg. Para determinar la presencia de interacciones farmacocinéticas entre cefalexina y mavacoxib se realizaron 3 administraciones de cefalexina (Cefalexina Pyo 500®, IDV, Argentina) por vía oral a una dosis de 25 mg/kg. Los tratamientos fueron los siguientes:

1) CFX (1): cefalexina sola.

2) CFX (2): cefalexina 12 horas luego de la administración de mavacoxib (Trocoxil®, Zoetis) por vía oral, dosis de 2 mg/kg.

3) CFX (3): cefalexina a los 21 días de la administración del mavacoxib.

Todos los animales recibieron los 3 tratamientos en un diseño cruzado separados entre sí por 3 semanas. Después de cada administración de cefalexina se tomaron muestras sanguíneas a las 0,08, 0,16, 0,33, 0,50, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10,5 horas posteriores. La concentración de cefalexina en las muestras de plasma se determinó por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) según un método previamente validado. El límite de cuantificación fue de 0,5 mcg/mL. Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados mediante un programa computarizado (WinNonlin® 7.0) y se empleó un test de ANOVA (GraphPad Prism, 5.0) para determinar si había diferencias significativas ($P < 0,05$) entre los parámetros farmacocinéticos de cefalexina obtenidos luego de cada tratamiento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos (media \pm DE) se muestran en la Tabla 1. El perfil de concentración plasmática de la cefalexina administrada a los perros por vía oral (25 mg/kg) en relación a la CIM de los microorganismos se muestra en el Gráfico 1.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Debido a la vida media tan prolongada del mavacoxib y con el objeto de tratar de detectar modificaciones en la farmacocinética de cefalexina, se administró cefalexina en dos momentos distintos luego de una única administración de mavacoxib (a las 12 horas y a los 21 días post-administración). Se trató de determinar alteraciones en la farmacocinética de cefalexina en una fase inicial de la disposición plasmática del mavacoxib (CFX (2)) y también, en una fase tardía (CFX (3)) que reflejaran posibles alteraciones debidas a la distribución y eliminación del mavacoxib, respectivamente. El análisis estadístico de los resultados indicó que los tres tratamientos estudiados fueron iguales en cuanto a la evaluación de los parámetros farmacocinéticos de

cefalexina. También fueron equivalentes las concentraciones plasmáticas de antibiótico obtenidas durante todo el estudio. Por lo tanto, la administración conjunta de mavacoxib (dosis única) no modifica el perfil farmacocinético de cefalexina oral en caninos. Esto significa que, con las posologías aquí empleadas, su eficacia antibiótica no se vería alterada.

BIBLIOGRAFÍA:

- Carli, S. ; Anfossi, P.; Villa, R.; Castellani, G.; Mengozzi, G.; Montesissa, C. (1999) Absorption kinetics and bioavailability of cephalexin in the dog after oral and intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 22: 308-313.
- Lees, P.; Pelligand, L.; Elliot, J.; Toutain, P.L. (2014). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics of mavacoxib in the dog : a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38: 1-41.

Tabla 1: Principales parámetros farmacocinéticos (media±DE) de cefalexina (25 mg/kg) administrada a perros (n=6) luego de los tres tratamientos ensayados: CFX (1), CFX (2), y CFX (3).

Parámetro	CFX (1)	CFX (2)	CFX (3)
AUC _(0-inf) (µg/mL.h)	122,07±28,99	164,93±50,59	160,39±31,25
K ₀₁ (h ⁻¹)	2,64±1,51	1,31±0,85	1,28±0,84
t _{½ a} (h)	0,37±0,28	0,72±0,37	0,91±0,73
C _{máx} (µg/mL)	24,01±4,25	25,29±3,62	27,51±6,73
T _{max} (h)	1,50±0,49	1,67±0,36	1,79±0,79
K ₁₀ (h ⁻¹)	0,28±0,04	0,29±0,12	0,31±0,08
t _½ (h)	2,55±0,32	2,92±1,47	2,36±0,57

AUC_(0-inf), area bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo; k₀₁, constante de absorción; t_{½ a}, vida media de absorción; C_{máx}, concentración plasmática máxima; T_{max}, tiempo de la C_{máx}; k₁₀, constante de eliminación; t_½, vida media de eliminación.

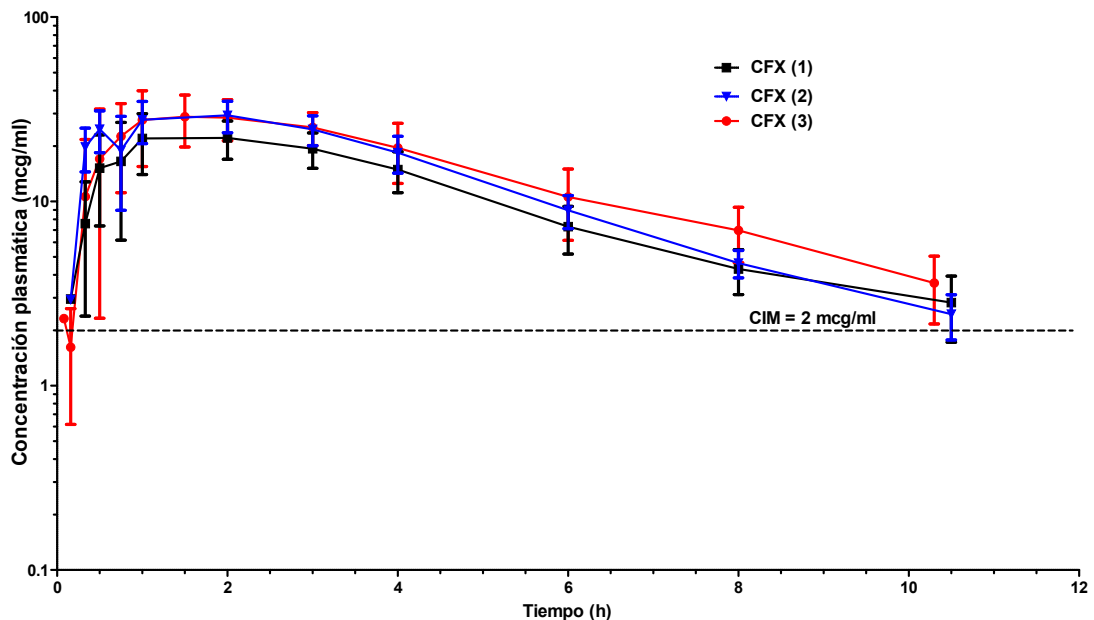


Gráfico 1: Concentración plasmática de cefalexina (mcg/ml) luego de su administración a perros (n=6) por vía oral (25 mg/kg) luego de los tres tratamientos: CFX (1), CFX (2), y CFX (3).