

Eficacia de florfenicol para el tratamiento de pioderma por *Staphylococcus intermedius* en perros

Efficacy of florfenicol for the treatment of *Staphylococcus intermedius* pyoderma in dogs

Emanuely Ramos Tameirão¹, Bruna Christina Fernandes Soares¹, Hugo Shisei Toma¹, Sheila Rezler Wosiacki², Marcos Ferrante^{1,3}

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto del tratamiento con florfenicol en las dosis de 10 y 20 mg/kg administrados por vía IM, en el tratamiento de la pioderma canina por *Staphylococcus intermedius*, utilizando el modelamiento farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD). Se hizo una simulación de Monte Carlo de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y luego se realizó el análisis PK/PD para determinar las tasas de eficacia en el tratamiento de la infección bacteriana, según la concentración inhibitoria mínima (CIM) del *S. intermedius*, utilizando el intervalo entre 0.25 y 2 µg/ml. Las probabilidades de obtener el índice de erradicación bacteriológica con la dosis de 10 mg/kg fue de 97, 77, 7 y 1%, y con la dosis de 20 mg/kg fue de 95, 87, 61 y 7%, según las CIMs bacterianas de 0.25, 0.5, 1 y 2 µg/ml, respectivamente. La probabilidad de obtener la cura bacteriológica después del tratamiento con la dosis de 10 mg/kg disminuyó de forma significativa para infecciones causadas por microorganismos con CIM superior a 0.5 µg/ml ($p < 0.01$), mientras que para la dosis de 20 mg/kg fue con CIM mayor de 1 µg/ml ($p < 0.01$). El resultado evidencia la necesidad de incorporar en el protocolo terapéutico el aislamiento bacteriológico, la determinación de la CIM y la optimización de dosis terapéuticas basadas en la susceptibilidad bacteriana a fin de evitar fallas en terapéuticas y, consecuentemente, el incremento del desarrollo de resistencia microbiana.

Palabras clave: antibioticoterapia, infección bacteriana, medicina individualizada, modelamiento PK/PD

¹ Laboratorio de Fisiología y Farmacología, Departamento de Medicina Veterinaria, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras – MG, Brasil

² Laboratorio de Microbiología, Departamento de Medicina Veterinaria, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Umuarama, Maringá – PR, Brasil

³ E-mail: marcos.ferrante@ufla.br

Recibido: 15 de abril de 2020

Aceptado para publicación: 14 de octubre de 2020

Publicado: 23 de febrero de 2021

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effect of florfenicol treatment at doses of 10 and 20 mg/kg administered IM, in the treatment of canine pyoderma due to *Staphylococcus intermedius*, using pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling (PK/PD). A Monte Carlo simulation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters was performed, followed by a PK/PD modelling to determine the efficacy rates in the treatment of bacterial infection, according to the minimum inhibitory concentration (MIC) of *S. intermedius*, using the range between 0.25 and 2 µg/ml. The probabilities of obtaining the bacteriological eradication index with the 10 mg/kg dose were 97, 77, 7 and 1%, and with the 20 mg/kg dose it was 95, 87, 61 and 7%, according to bacterial MICs of 0.25, 0.5, 1 and 2 µg/ml, respectively. The probability of obtaining a bacteriological cure after treatment with the 10 mg/kg dose decreased significantly for infections caused by microorganisms with MICs higher than 0.5 µg/ml ($p < 0.01$), while for the 20 mg/kg dose kg was with MIC greater than 1 µg/ml ($p < 0.01$). The results show the need to incorporate bacteriological isolation, the determination of MIC and the optimization of therapeutic doses based on bacterial susceptibility in the therapeutic protocol in order to avoid therapeutic failures and, consequently, the increase in the development of microbial resistance.

Key words: antibiotic therapy, bacterial infection, individualized medicine, PK/PD modelling

INTRODUCCIÓN

Dentro de las demandas de la clínica veterinaria de pequeños animales se destaca el área de la dermatología, que representa el 40% de la casuística de la atención clínica, siendo la pioderma causada por *Staphylococcus* spp uno de los diagnósticos de mayor frecuencia (Bajwa, 2018). Estas afecciones son de importancia, tanto para la salud animal como para la salud pública, debido al potencial zoonótico y antropozoonótico de estas bacterias (Strommenger *et al.*, 2005).

La continua aparición de piodermas resistentes a múltiples fármacos ha determinado que para garantizar el uso responsable de antibióticos sistémicos sea importante la confirmación bacteriológica del agente patógeno a través de citología, cultivo y determinación de la sensibilidad a los antibióticos mediante el antibiograma (Boothe *et al.*, 2015).

Los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) son utilizados en medicina humana (Abdul-Aziz *et al.*, 2015) y en medicina veterinaria (Kang *et al.*, 2019) para la determinación de la eficacia de los agentes antimicrobianos. EL objetivo de estos modelos es correlacionar la concentración del fármaco en los tejidos corporales y el efecto antibacteriano producido (Lei *et al.*, 2018). La aplicación del método de simulación de Monte Carlo en conjunto con los modelos PK/PD permiten establecer una metodología altamente eficiente para la evaluación y optimización de las dosis terapéuticas de los antibióticos (Wei *et al.*, 2017).

Para el caso del florfenicol se ha demostrado el índice PK/PD adecuado es el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática de 0 a 24 horas sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo infectante (ABC_{24}/CIM) (Ahmad *et al.*, 2016) (Figura 1). Este índice

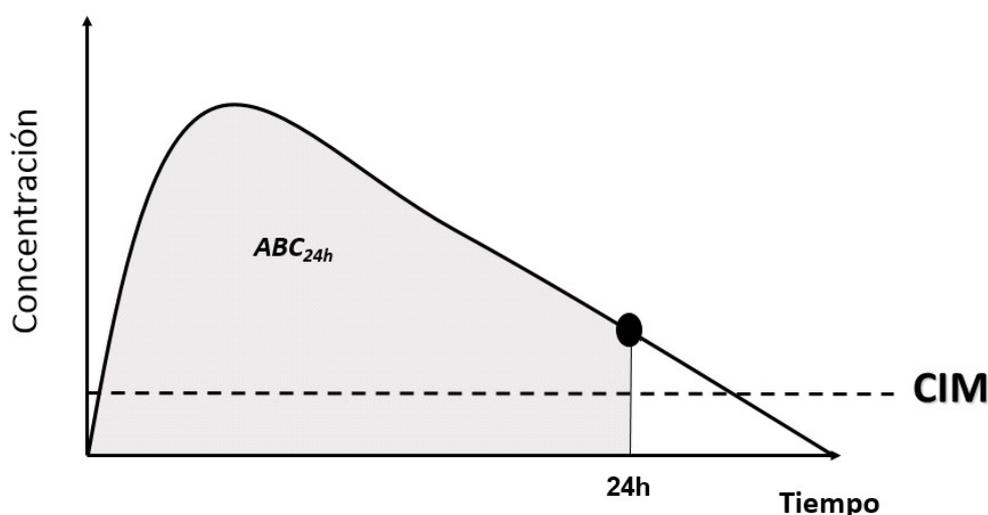


Figura 1. Relación de los parámetros farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD). El parámetro de PK corresponde al área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática de 0 a 24 h (ABC_{24h}) y el parámetro de PD corresponde a la concentración mínima inhibitoria (CIM)

determina si luego de la dosis administrada será alcanzado de efecto bacteriostático, bactericida o erradicación bacteriológica, donde esta última ocurre cuando la reducción del número de bacterias es mayor de 4 log (Dorey *et al.*, 2017). En este contexto, la simulación de Monte Carlo y los parámetros PK/PD posibilitan estimar la respuesta a los antibióticos en el organismo animal, garantizando el éxito terapéutico y la reducción de la resistencia bacteriana.

El objetivo de este trabajo fue comparar el efecto las dosis de 10 y 20 mg/kg de florfenicol para el tratamiento de la pioderma causada por *Staphylococcus intermedius* con diferentes CIMs en perros, utilizando el modelamiento PK/PD.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se determinó la eficacia del tratamiento de pioderma causada por *Staphylococcus intermedius* con florfenicol en dosis de 10 y

20 mg/kg por vía IM en perros, según el valor de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la bacteria aislada, mediante la simulación de Monte Carlo. El intervalo de CIM considerado fue de 0.25-2 $\mu\text{g/ml}$. Los valores de PK fueron adquiridos a partir de dos estudios realizados en perros, donde fueron determinadas las concentraciones hasta 24 h pos-administración, mediante la cuantificación por cromatografía líquida de alta eficiencia (Park *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2011).

En el estudio de Kim *et al.* (2011) se determinaron valores de ABC_{0-24h} de $42.2 \pm 14 \mu\text{g h/ml}$ para la dosis de 10 mg/kg IM, mientras que en el estudio de Park *et al.* (2008) se determinaron los valores de ASC_{0-24h} de $73.5 \pm 35.9 \mu\text{g h/ml}$ pos-administración para la dosis de 20 mg/kg IM (Figura 2). A partir de los datos de ABC fueron simulados los valores de ABC correspondientes para una población de 10 000 individuos con cada dosis (Oda, 2011; Sharma *et al.*, 2016). Luego, se estimó la eficacia para cada individuo tomando como

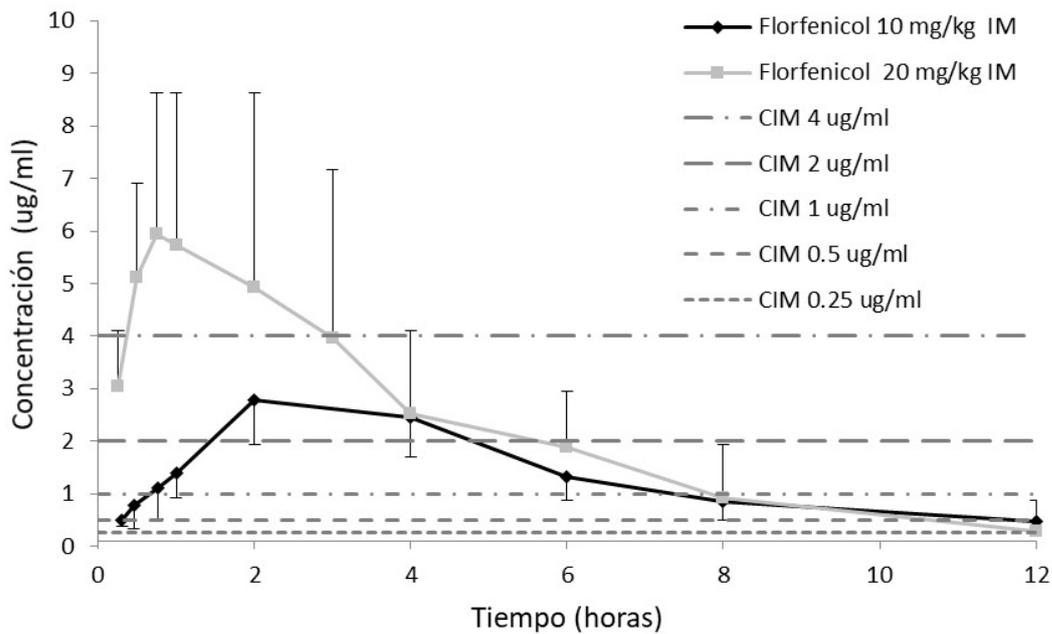


Figura 2. Concentración plasmática (promedio y desviación estándar) en función del tiempo luego de la administración de 10 o 20 mg/kg, vía IM de florfenicol en perros (adaptado de Kim *et al.* (2011) y Park *et al.* (2008))

parámetro los índices ASC_{24}/CIM_{90} establecidos por Dorey *et al.* (2017). El efecto del florfenicol fue determinado en tres niveles de acción antimicrobiana: acción bacteriostática, bactericida y erradicación bacteriológica (Figura 3). Los índices ASC_{24}/CIM_{90} que indican efecto bacteriostático, bactericida y erradicación bacteriológica fueron de 14, 43 y 63, respectivamente (Dorey *et al.*, 2017).

El análisis de los datos y la simulación de Monte Carlo se realizó en el programa Excel (Oda, 2011; Sharma *et al.*, 2016) y en el programa BioEstat v. 5.0. Para la comparación de las tasas de eficacia se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con una significancia de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

En la Figura 2 se presenta la relación entre las concentraciones plasmáticas de florfenicol frente a las diferentes CIMs bacterianas, donde es posible observar los cambios en las tasas de eficacia para cada dosis conforme aumentan los valores de la CIM.

Al utilizar la dosis de 10 mg/kg, los porcentajes de probabilidades de obtener efecto bacteriostático fueron de 1, 7, 5, 83 y 13%, para el efecto bactericida fueron de 2, 16, 40, 0 y 1% y para la erradicación bacteriológica fueron de 97, 77, 7, 1 y 1%, según las CIMs bacterianas de 0.25, 0.5, 1, 2 y 4 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente (Figura 4). La probabilidad de

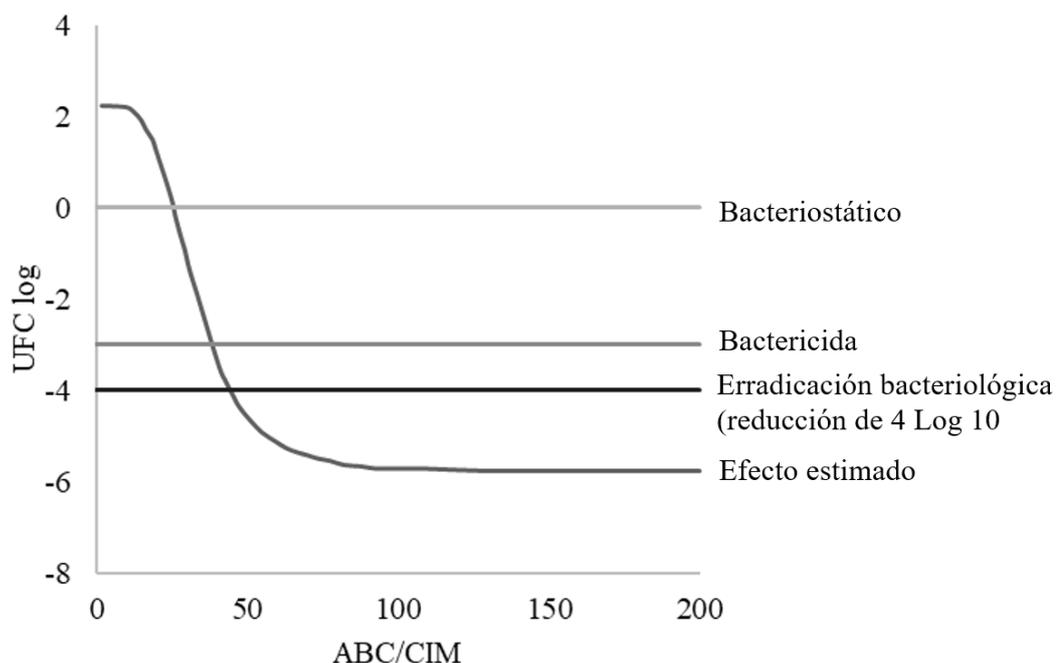


Figura 3: Relación entre la concentración inhibitoria mínima (CIM) en función de las unidades formadoras de colonias de bacterias (\log_{10} UFC/ml) en función del área bajo la curva de la concentración plasmática de 0-24 h (ASC_{24}) de florfenicol (adaptado de Dorey *et al.* (2017))

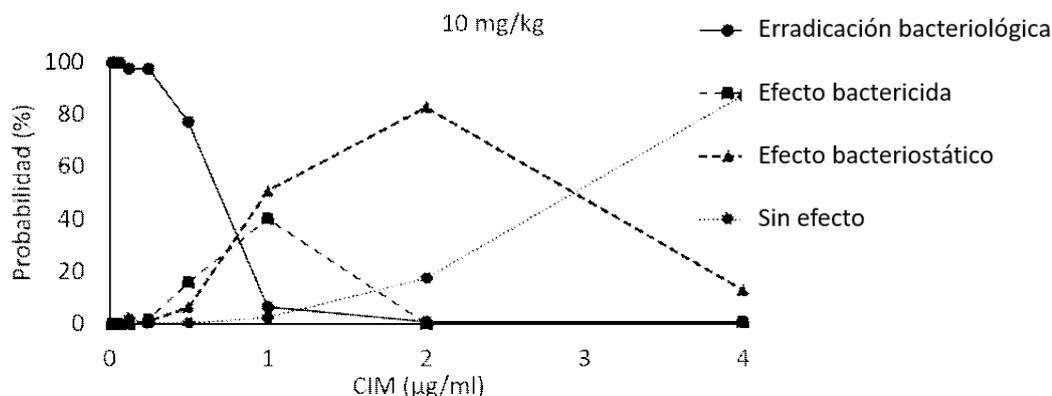


Figura 4. Probabilidad de alcanzar el índice ABC_{24}/CIM según la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la cepa infectante luego del tratamiento con florfenicol (10 mg/kg, vía IM) en perros, basado en la simulación de Monte Carlo ($n=10\ 000$)

obtener la erradicación bacteriológica utilizando florfenicol en la dosis de 10 mg/kg es adecuada para bacterias con CIM hasta 0.5 $\mu\text{g/ml}$, con una disminución drástica de su eficacia para infecciones bacterianas con CIM superiores ($p<0.01$).

Al utilizar las dosis de 20 mg/kg de florfenicol, los porcentajes de probabilidad de obtener el efecto bacteriostático fueron de 2, 4, 15, 54 y 67%, para el efecto bactericida fueron de 1, 5, 19, 28 y 0% y para la erradicación bacteriológica fueron de 95, 87, 61, 7

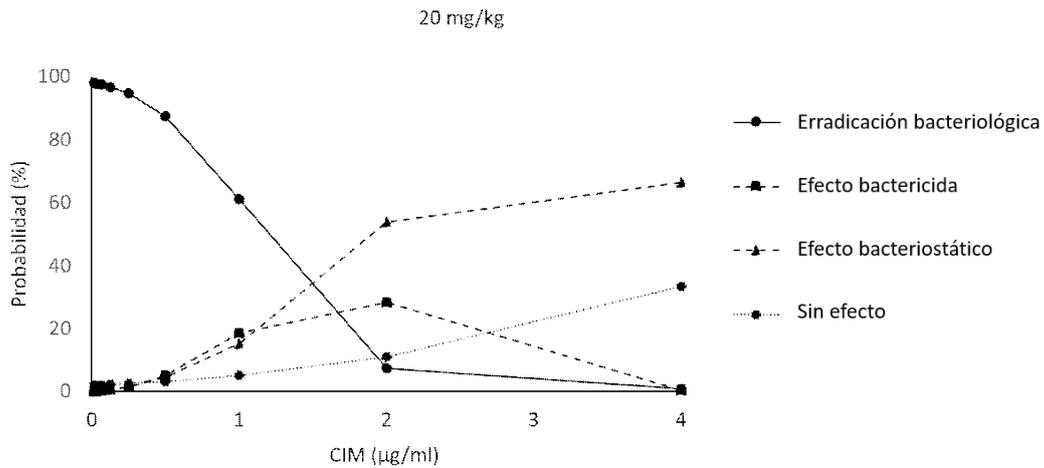


Figura 5. Probabilidad de alcanzar el índice ABC24/CIM según la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la cepa infectante luego del tratamiento con florfenicol (20 mg/kg, vía IM) en perros, basado en la simulación de Monte Carlo (n=10 000)

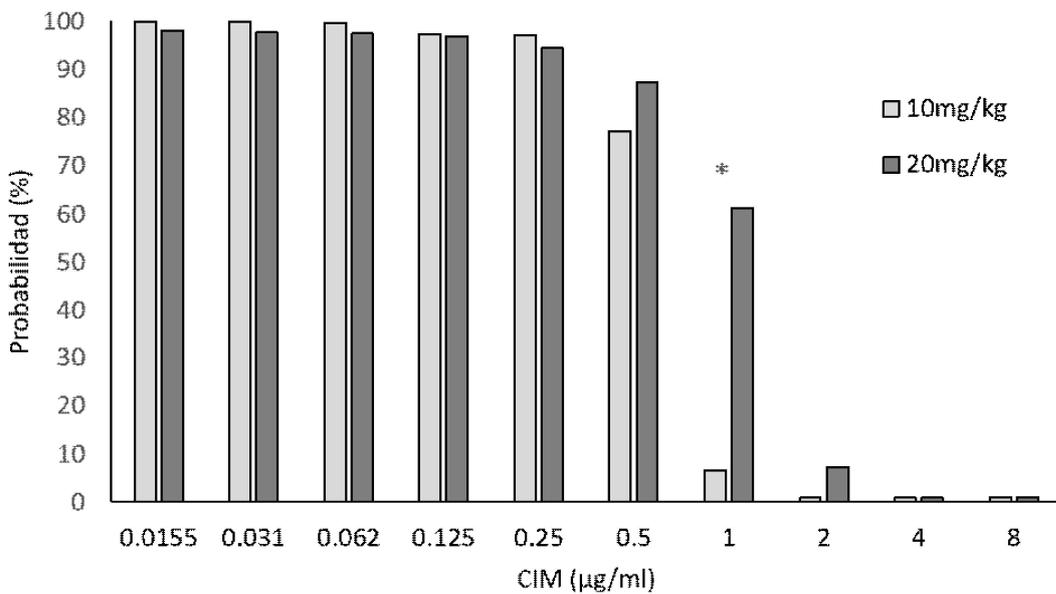


Figura 6: Probabilidad de erradicación bacteriológica según la concentración inhibitoria mínima (CIM) (µg/ml) luego de la administración de 10 o 20 mg/kg de florfenicol, vía IM en perros. (*) Diferencia significativa (p<0.01)

y 1%, de acuerdo con las CIMs de 0.25, 0.5, 1, 2 y 4 µg/ml, respectivamente (Figura 5). La probabilidad de obtener la cura bacteriológica utilizando la dosis de 20 mg/kg

de florfenicol es adecuada para bacterias con CIM hasta 1 µg/ml, mientras que la eficacia disminuye considerablemente para bacterias con CIM superiores (p<0.01).

El análisis comparativo de la tasa de eficacia entre las dosis solo determinó diferencias significativas ($p < 0.05$) en la probabilidad de erradicación bacteriológica al considerar las cepas con CIM de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ donde la dosis 20 mg/kg fueron efectivas en 61% de los casos, mientras que la dosis de 10 mg/kg fue efectiva en apenas el 7% de los casos (Figura 6). Estos resultados demuestran que la dosis administrada, la CIM de la bacteria y la tasa de eficacia de erradicación bacteriológica están íntimamente correlacionadas.

DISCUSIÓN

La información obtenida a partir de los modelos PK/PD es de gran importancia para la elección del antibiótico específico y para la determinación de la dosis a ser utilizada frente a un paciente infectado (Hoo *et al.*, 2017). El modelamiento PK/PD y los estudios de PK presentan la información necesaria para la predicción de los efectos adecuados o inadecuados que promueven la resistencia, por medio de la simulación de los efectos antibacterianos (Tängdén *et al.*, 2017). A su vez, estos abordajes también permiten optimizar las dosis para garantizar el éxito terapéutico frente a cambios en el comportamiento farmacocinético en poblaciones especiales, como por ejemplo, pacientes con problemas renales o hepáticos (Meng *et al.*, 2017).

A partir del plan global de control de la resistencia bacteriana realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018 se desarrolló una lista de antibióticos de importancia crítica para la medicina humana donde se encuentran incluidos diversos fármacos comúnmente utilizados en la terapéutica veterinaria (WHO, 2018). Entre los fármacos utilizados con alta frecuencia en el tratamiento de las piodermas en perros se encuentra la enrofloxacin, cefovencina y amoxicilina/ácido clavulánico (Sá *et al.*, 2018), los cuales son considerados de importancia crítica para la salud humana (WHO,

2018). Por tanto, una medida que debería ser adoptada en las clínicas veterinarias es de dar prioridad al uso de fármacos que son considerados de menor importancia para la salud humana, como es el caso del florfenicol (WHO, 2018).

El florfenicol es un antibiótico de amplio espectro con mayor eficacia que otros fármacos de la misma familia, como el tianfenicol y el cloranfenicol, además de ser menos tóxico y de presentar menores tasa de desarrollo de resistencia antimicrobiana (Kim *et al.*, 2011). Adicionalmente, se caracteriza por tener una alta biodisponibilidad y buena penetración en los tejidos, aspectos que son de importancia para el tratamiento sistémico en los animales domésticos (Park *et al.*, 2008). Por estas razones, también es considerado como antibiótico de elección para el tratamiento de piodermas en perros (Santos, 2005). Sin embargo, no existen estudios de PK/PD para evaluar las alteraciones de su eficacia frente a cambios en la susceptibilidad de las bacterias en estas patologías.

Mediante el índice ABC_{24}/CIM_{90} es posible identificar casos en los que la dosis administrada de florfenicol presenten riesgo de falla terapéutica (Ahmad *et al.*, 2016). Por lo tanto, la elección de la dosis terapéutica debería tomar en consideración la CIM de la bacteria causante de la infección para el fármaco seleccionado (Boothe *et al.*, 2015). En este sentido, el análisis de las tasas de eficacia según la CIM complementa el uso adecuado de los antibióticos (Wei *et al.*, 2017).

La determinación de una dosis para uso poblacional en el tratamiento de una enfermedad en una región requiere de establecer previamente el punto de corte epidemiológico basado en los valores de CIM de numerosos aislamientos de casos clínicos de esa región (Lei *et al.*, 2018). Sin embargo, a partir del valor de CIM correspondiente a una bacteria aislada de un caso clínico específico es posible estimar el efecto terapéutico de diversas dosis para ese paciente (Wei *et al.*, 2017). El

presente trabajo permitió estimar la eficacia del tratamiento de dos dosis (10 y 20 mg/kg) de florfenicol por vía IM, según la susceptibilidad de la bacteria (diferentes valores de CIM). Los resultados demuestran que la dosis de 10 mg/kg de florfenicol presenta una tasa de eficacia adecuada para el tratamiento de infecciones causadas por *S. intermedius* con CIM de hasta 0.5 µg/ml, mientras que para la dosis de 20 mg/kg es eficaz para cepas con CIM de hasta 1 µg/ml. De esta forma, la dosis recomendada para el tratamiento de infecciones por *S. intermedius* con CIM de hasta 0.25 µg/ml es de 10 mg/kg, mientras que para infecciones con cepas con CIM de 1 µg/ml podría utilizarse la dosis de 20 mg/kg. Sin embargo, es importante remarcar que solo se erradicaría el 61% de los casos.

CONCLUSIÓN

- Se determinó la eficacia para el tratamiento de pioderma causada por *Staphylococcus intermedius* posibilitando su uso clínico para infecciones por cepas con una concentración inhibitoria mínima (CIM) de hasta 1 µg/ml en perros.
- Se demuestra la necesidad de incorporar en el protocolo terapéutico el aislamiento bacteriológico, la determinación de la CIM y la optimización de dosis terapéuticas basadas en la susceptibilidad bacteriana a fin de evitar fallas en terapéuticas y, consecuentemente, en el incremento del desarrollo de resistencia microbiana.

LITERATURA CITADA

1. **Abdul-Aziz M, Lipman J, Mounton J, Hope W, Roberts J. 2015.** Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Sem Resp Crit Care* 14: 136-153. doi: 10.1055/s-0034-1398490
2. **Ahmad I, Huang L, Hao H, Sanders P, Yuan Z. 2016.** Application of PK/PD modelling in veterinary field: dose optimization and drug resistance prediction. *Biomed Res Int* 2016: 5465678. doi: 10.1155/2016/546567
3. **Bajwa J. 2018.** *Staphylococcal pyoderma: challenges and therapeutic considerations.* *Vet Rec* 182: 431-433. doi: 10.1136/vr.k1563
4. **Boothe DM, Boothe HW. 2015.** Antimicrobial considerations in the perioperative patient. *Vet Clin N Am-Small* 45: 585-608. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.01.006
5. **Dorey L, Pelligand L, Cheng Z, Lees P. 2017.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modelling of florfenicol for the pig pneumonia pathogens *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*. *Plos One* 12: e0177568. doi: 10.1371/journal.pone.0177568
6. **Hoo GS, Liew YX, Kwa AL. 2017.** Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. *Indian J Med Microb* 35: 340-346. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_17_278
7. **Kang J, Hossain MA, Park HC, Kim Y, Lee KJ, Park SW. 2019.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic integration of enrofloxacin against *Salmonella enteritidis* after administering to broiler chicken by per-oral and intravenous routes. *J Vet Sci* 20: e15. doi:10.4142/jvs.2019.20.e15
8. **Kim EY, Gebru E, Lee JS, Kim JC, Park SC. 2011.** Pharmacokinetics of a florfenicol-tylosin combination after intravenous and intramuscular administration to beagle dogs. *J Vet Med Sci* 73: 463-466. doi:10.1292/jvms.10-0243
9. **Lei Z, Liu Q, Yang S, Yang B, Khaliq H, Li K, Ahmed S, Sajid A, Zhang B, Chen P, Qiu Y, Cao J, He Q. 2018.** PK-PD integration modeling and cutoff value of florfenicol against *Streptococcus*

- suis* in pigs. *Front Pharmacol* 8: 542. doi: 10.3389/fphar.2017.00542.
10. **Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. 2017.** Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults. *Pharmacotherapy* 37: 1415-1431. doi: 10.1002/phar.2023
 11. **Oda K. 2011.** Development of software for antimicrobial PK/PD simulation incorporating Montecarlo simulation based on Microsoft® Office Excel. *Japan J Pharm Health Care Sci* 37: 335-344. doi: 10.5649/jjphcs.37.335
 12. **Park BK, Lim JH, Kim MS, Hwang YH, Yun HI. 2008.** Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in dogs. *Res Vet Sci* 84: 85-89. doi: 10.1016/j.rvsc.2007.04.001
 13. **Sá I, de Almeida L, de Sousa C, Batista RM, Dantas DA, Pereira E, Benvenuto ME, et al. 2018.** Piodermite canina: revisão de literatura e estudo da prevalência de casos no hospital veterinário universitário da UFPI. *PUBVET* 12: 131-135. doi: 10.22256/pubvet.v12n-6a105.1-5
 14. **Santos M, Azevedo JS, Petrucci CG, Fisher CDB, Oliveira SJ. 2005.** Suscetibilidade a antimicrobianos, de bactérias isoladas de diversas patologias em cães e gatos, nos anos de 2002 e 2003. *Veterinária em Foco* 2: 157-164.
 15. **Sharma VD, Singla A, Chaudhary M, Kumar M, Bhatnagar A, Kumar S, Taneja M. 2016.** Dose optimization of ceftriaxone-vancomycin combination using fractional inhibitory concentration kinetics in resistant bacteria. *ADMET* 4: 241-260. doi: 10.5599/admet.4.3.286
 16. **Strommenger B, Kehrenberg C, Kettlitz C, Cuny C, Verspohl J, Witte W, Schwarz S. 2005.** Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and their relationship to human isolates. *J Antimicrob Chemoth* 57: 461-465. doi: 10.1093/jac/dki471
 17. **Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW, Nielsen EI, Marchand S, Brüggemann RJ, Bulitta JB, et al. 2017.** The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intens Care Med* 43: 1021-1032. doi: 10.1007/s00134-017-4780-6
 18. **Wei Y, Jinru J, Tingting X, Chaoqun Y, Jiaheng F, Ping S, Yonghong X. 2017.** Determining optimal dosing regimen of oral administration of dicloxacillin using Monte Carlo simulation. *Drug Des Dev Ther* 11: 1951-1956. doi: 10.2147/DDDT.S139632
 19. **[WHO] World Health Organization. 2018.** WHO list of critically important antimicrobials for human medicine. Utrecht. WHO CIA List 6th rev. [Internet]. Available in: <https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/>