

## TERAPÉUTICA ANTIBIÓTICA DE INFECCIONES RESPIRATORIAS EN CANINOS Y FELINOS

*Diego C. Diaz David<sup>1</sup> & M<sup>a</sup> Dolores de San Andrés Larrea<sup>2</sup>*

El tracto respiratorio constituye una de las principales superficies de contacto entre el ambiente exterior y el medio interno. Durante el proceso respiratorio normal, diversos microorganismos tienen posibilidad de ingresar a las vías aéreas y adherirse a la mucosa o, incluso, penetrar en el parénquima pulmonar. Menos frecuentemente, estos agentes llegan al tracto respiratorio por vía sanguínea.

Normalmente, los sistemas de defensa mecánicos e inmunológicos del individuo controlan la proliferación de estos microorganismos e impiden su proliferación y consecuente daño tisular *vg.* “enfermedad”. Sin embargo, en ciertas circunstancias favorables para el desarrollo microbiano, estas bacterias “inocuas” dejan de serlo, siendo necesaria la instauración de un tratamiento farmacológico.

El objetivo de este resumen es que el profesional Veterinario pueda conocer las alternativas terapéuticas más utilizadas en este tipo de afecciones y brindar pautas para establecer un tratamiento racional.

### Flora microbiana normal del tracto respiratorio

Como se ha mencionado, las bacterias son capaces de llegar por diferentes vías a las distintas regiones del sistema respiratorio.

Se considera que del 40 al 50 % de los perros tienen una flora bacteriana inocua a nivel de vías aéreas superiores y el 90 % de los animales dieron resultado positivo en los cultivos de muestras pulmonares. La mayor parte de las bacterias aisladas en vías superiores es similar a la flora hallada a nivel de faringe (Roudebush, 1994).

En el cuadro 1 se enumeran los principales microorganismos aislados de tráquea y pulmones de perros sanos.

#### Cuadro 1: Bacterias aisladas de tráquea y pulmones de perros sanos. (Roudebush, 1994.)

---

*Staphylococcus* spp. (coagulasa positivos y negativos)  
*Streptococcus* spp. (alfa hemolíticos y no hemolíticos)  
*Pasteurella multocida*  
*Bordetella bronchiseptica*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Acinetobacter* spp.  
*Moraxella* spp.  
*Corynebacterium* spp.

---

Existen factores predisponentes que aumentan la probabilidad de que estos microorganismos colonicen el tejido pulmonar o vías aéreas superiores, causando daño tisular. Algunos de ellos son:

- *Agentes primarios*: Virus (parainfluenza, adenovirus tipo II, herpesvirus), hongos (*Pneumocystis carinii*), parásitos pulmonares, que pueden actuar como “fuerza de choque”

---

<sup>1</sup> Profesor Adjunto. Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Litoral

<sup>2</sup> Profesora Titular. Dpto. Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria. UCM

dañando la mucosa respiratoria y favoreciendo la adhesión bacteriana, multiplicación y/o invasión de los tejidos.

- *Afecciones clínicas:* Regurgitación, disfagia, vómitos, uremia, *diabetes mellitus*, hipoadrenocorticismo.
- *Cirugías o traumatismos torácicos*
- *Terapia inmunosupresora:* Antitumorales, glucocorticoides.
- *Tratamientos con digoxina o ácido acetilsalicílico (AAS):* la digoxina bloquea el flujo de neutrófilos a pulmón por inhibir las células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales y las células progenitoras de granulocitos. El Acido acetilsalicílico disminuye la migración de granulocitos, porque inhibe la adherencia y disminuye la quimiotaxis y la movilidad espontánea, así como reduce el transporte mucociliar traqueal.
- *Alteraciones anatómicas o funcionales:* Hipoplasia traqueal, discinesia ciliar primaria.
- *Cateterización endovenosa prolongada* (neumonía de origen hematógeno).
- *Desnutrición:* Disminuye la migración de macrófagos a pulmón inducida por linfocitos T, como reacción a la presencia de microorganismos. Reducción del número de linfocitos T.
- *Alteraciones del sistema inmunológico:* Alteraciones en la quimiotaxis (leucemia felina, tratamiento con AAS, hipofosfatemia grave), adherencia (*diabetes mellitus*, tratamiento con AAS), fagocitosis (hipofosfatemia grave) o capacidad de destrucción bacteriana de neutrófilos, deficiencia del complemento, disfunción de linfocitos B (falta de IgA secretora), deficiencia de linfocitos T (genéticas).

**Patologías infecciosas respiratorias.**

Las enfermedades infecciosas respiratorias de pequeños animales son multicausales, y tienen prevalencia mayor en caninos que en felinos.

Como se ha mencionado, la vía aérea suele ser la forma de entrada de los patógenos, causando afecciones broncopulmonares principalmente en los lóbulos craneal y ventral. En caso de que la vía sea hematógena puede haber un patrón de afectación caudal o difuso, y con gran afectación del intersticio (Nelson y col., 2006).

En el cuadro 2 se muestran los porcentajes de aislamientos bacterianos realizados en perros con diagnóstico de neumonía. Como puede observarse, los gérmenes Gram negativos son más frecuentemente aislados, tanto en infecciones producidas por un solo microorganismo predominante como mixtas.

Microorganismo	Porcentaje de aislamientos
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	7-22
<i>Escherichia coli</i>	17-29
<i>Klebsiella spp.</i>	10-15
<i>Pasteurella spp.</i>	7-34
<i>Pseudomonas spp.</i>	6-34
<i>Staphylococcus spp.</i>	9-20
<i>Streptococcus spp.(zooepidemicus)</i>	15-27
Otros	17-35

**Cuadro 2: Microorganismos aislados en caninos con neumonía bacteriana (Roudebush, 1994)**

*Bordetella bronchiseptica* suele comportarse como un patógeno primario de la llamada “tos de las perreras”, pero su particularidad de producir citotoxinas que paralizan la motilidad de los cilios traqueales, favorece la colonización secundaria de gérmenes oportunistas como, por ejemplo, *Mycoplasma cynos* o *M. felis*. Estos microorganismos pueden ser parte de la flora normal de orofaringe, pero en este caso pueden causar lesiones neumónicas focalizadas, principalmente a nivel del lóbulo apical.

Por otro lado, en felinos también, *Bordetella bronchiseptica* se considera el principal causante de bronconeumonías supurativas.

Microorganismos que podrían pertenecer al género *Pasteurella* spp. también se identificaron como causantes de neumonía intersticial. Estos patógenos son parte de la flora normal de cavidad oral y nasofaringe, aunque llegarían por vía hematógica hasta los pulmones.

Ciertas Micobacterias (*M.bovis* más frecuentemente, en segundo lugar *M. tuberculosis* y raramente *M.avium*) han sido causantes de neumonías granulomatosas en felinos.

Bacterias del género *Mycoplasma* spp. se piensa que también participan en algunos cuadros neumónicos inferiores en felinos.

*Chlamydophila felis* (anteriormente *C. psitacci* var. *felis*) es un germen menos frecuentemente hallado que puede causar afección del tracto respiratorio superior (rinitis mucopurulenta) junto a conjuntivitis, aunque no suele asociarse a neumonías del tracto respiratorio inferior.

Además de los gérmenes mencionados, estreptococos, estafilococos, *Arcanobacterium* (*Actinomyces*) *pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida* y *Klebsiella pneumoniae* han sido aislados de pulmones de gatos con bronconeumonía supurativa, bien sea como gérmenes únicos o en infecciones mixtas (Bart, 2000).

Por último, se informó que en gatos con toxoplasmosis puede ocurrir neumonía intersticial necrotizante producida por su agente causal: *Toxoplasma gondii*.

Perros y gatos con neumonías bacterianas llegan a la consulta con signos respiratorios, sistémicos o ambos. Los signos respiratorios pueden incluir tos (normalmente productiva), descarga nasal mucopurulenta bilateral, intolerancia al ejercicio y distrés respiratorio. Los signos sistémicos incluyen letargia, anorexia, fiebre (no es un hallazgo constante) y pérdida de peso. Puede existir una historia clínica de enfermedad crónica de vías aéreas o regurgitación. Se auscultan crepitaciones y, en ocasiones sibilancias respiratorias, principalmente sobre la zona de proyección ventral de los pulmones (Nelson y col., 2006).

### **Antimicrobianos más frecuentemente utilizados**

Existen diversas alternativas terapéuticas para tratar las infecciones respiratorias en caninos y felinos. Se describen a continuación los antibióticos o combinaciones de ellos más frecuentemente indicados según las fuentes bibliográficas consultadas.

#### **Doxiciclina**

Miembro de la familia de las tetraciclinas, su uso en Veterinaria se extiende desde hace más de 20 años.

- *Mecanismo de acción:* Las tetraciclinas son fundamentalmente bacteriostáticas, actuando como bloqueadores de la síntesis proteica bacteriana. Esto lo consiguen uniéndose en forma irreversible a la subunidad ribosomal 30s impidiendo la fijación del ARN<sub>t</sub> al complejo ribosoma-ARN<sub>m</sub>. De esta forma se impide la elongación de la cadena polipeptídica en formación (Lagenloh, 2007).
- *Espectro antimicrobiano:* Es similar al resto de los componentes del grupo, principalmente al de minociclina. Dentro de los patógenos respiratorios, podemos clasificar tres grupos de acuerdo a la sensibilidad (Prescott, 2002b; Lagenloh, 2007):
  - o *Sensibles o generalmente sensibles:* *Bordetella* spp., *Pasteurella multocida*, *Streptococcus* spp.; *Chlamydia* spp, *Arcanobacterium* spp.
  - o *Sensibilidad variable:* *Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Mycoplasma* spp.
  - o *Resistentes:* *Mycobacterium* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.
- *Farmacocinética:* Se puede administrar por vía parenteral u oral. En este último caso la biodisponibilidad es elevada aunque no se reportan estudios al respecto en caninos o felinos. Si bien, la doxiciclina tiene afinidad mínima por el calcio (Ca<sup>++</sup>), otros cationes bivalentes (Mg<sup>++</sup>) o incluso trivalentes (Al<sup>+++</sup>, Fe<sup>+++</sup>) pueden quelar parte del fármaco e impedir su absorción. Sin embargo, a diferencia de otras tetraciclinas, la presencia de

alimento no suele interferir en forma importante la absorción de este compuesto e, incluso, algunos autores recomiendan su administración con la comida para reducir la posible irritación gastrointestinal. Se caracteriza por ser más liposoluble que moléculas como tetraciclina, demeclociclina, clortetraciclina y oxitetraciclina entre otras. Ello favorece la penetración tisular, a pesar de una extensa unión a proteínas séricas. Algunos autores también sostienen que esta mayor lipofiliidad mejora la actividad antimicrobiana, tanto *in vitro* como *in vivo*. Esto se debe, en parte, a la capacidad de penetrar en las células, ejerciendo acción sobre bacterias intracelulares. A diferencia de otras tetraciclinas, este compuesto no se acumula en animales con fallo renal, presumiblemente por difusión lenta hacia el lumen intestinal donde sufre atrapamiento iónico y, además, forma quelatos con cationes bivalentes y otras moléculas. La unión a proteínas plasmáticas es mayor en felinos (98,3 %) que en caninos (91,4 %), siendo la fracción albúmina la más utilizada (76,4 % vs 53,8 % en felinos y caninos, respectivamente). Se postula que en felinos la albúmina presenta mayor cantidad de sitios de unión para la doxiciclina, ya que la concentración de albúmina en animales adultos es similar en ambas especies. El alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas permite que, ante pequeñas variaciones de su valor cambie radicalmente la cantidad de fármaco que se distribuye en el organismo. Tras la administración de una dosis oral en felinos se alcanza la  $C_{max}$  en aproximadamente 4 horas. El volumen de distribución y aclaramiento plasmático son menores en gatos, al igual que sucede con otras tetraciclinas como la oxitetraciclina y la minociclina. El fundamento de una menor distribución no se relaciona, únicamente, con la unión a proteínas, sino también con que, en felinos, la unión a receptores tisulares sería menor. Por su parte, el menor aclaramiento se fundamenta en la mayor unión a proteínas séricas. La semivida de eliminación ( $Vd/Cl$ ) no es significativamente diferente entre ambas especies, por lo que los regímenes terapéuticos son similares. La doxiciclina alcanza elevadas concentraciones en bilis y orina. No se identifican metabolitos en suero u orina de ambas especies. El mecanismo de eliminación de la doxiciclina difiere respecto a otras tetraciclinas en que este agente ingresa en el intestino por excreción biliar (5 %) y directamente por difusión y se excreta en las heces en forma inactiva. Esta inactivación se postula que ocurre, principalmente, a nivel intestinal mediante quelación (Plumb, 2006). Como la eliminación incluye a la excreción urinaria en bajo porcentaje (25 %), se la puede utilizar sin inconvenientes en pacientes con deterioro de la función renal.

- *Toxicidad y efectos colaterales:* La administración intravenosa rápida puede causar bradicardia, anomalías electrocardiográficas y brusca caída de la presión sanguínea en gatos y perros, aparentemente, debido a la quelación con los iones calcio (Plumb, 2006). Tras la administración de comprimidos se ha mencionado la aparición de irritación gastrointestinal (vómitos, anorexia y/o diarrea), decoloración dentaria y retardo en el crecimiento (cuando se administra a animales preñados o jóvenes) y estenosis esofágica (en gatos administrar los comprimidos con un volumen no inferior a 6 ml de agua, o bien utilizar suspensiones) (Plumb, 2006). En hembras gestantes se recomienda administrar solamente en caso de necesidad a partir de la segunda mitad de preñez.
- *Dosis:* En caninos y felinos: 5 mg/kg por vía oral o IV cada 12 horas durante 7 a 14 días. En caso de insuficiencia hepática grave se recomienda evitar o reducir la dosis.

### **Amoxicilina-Acido clavulánico**

Amoxicilina (AMX) es un  $\beta$ -lactámico que, junto a la ampicilina, forman parte del grupo de las aminobenzilpenicilinas, caracterizadas por un espectro ampliado comparado con el de las penicilinas naturales (Penicilina G). El ácido clavulánico (AC) es un compuesto sintético con acción inhibitoria sobre las  $\beta$ -lactamasas, que frecuentemente es asociado a la amoxicilina (proporción 2:1) en diversos preparados farmacéuticos.

- *Mecanismo de acción:* Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana al interrumpir la unión de los peptidoglucanos entre sí. En bacterias que están en crecimiento activo, esto es generalmente letal, ya que la pared es esencial para que se desarrollen y proliferen normalmente. Los inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas como el AC carecen de actividad antibacteriana *per se*, pero tienen afinidad por una amplia variedad de estas enzimas, que incluye aquellas mediadas por plásmidos y todas las penicilinasas mediadas por cromosomas, aunque su actividad es escasa frente a cefalosporinas cromosomales. La unión es irreversible, dejando vía libre a la acción del antimicrobiano al cual se asocian (generalmente amoxicilina o ticarcilina).
- *Espectro antimicrobiano:* La actividad de AMX y AC es sinérgica, y se ha demostrado que, para muchos patógenos, las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) son menores que cuando se utiliza AMX sola (ver Cuadro 3). Se pueden clasificar tres grupos bacterianos de acuerdo a la sensibilidad que presentan a la asociación AMX+AC (Prescott, 2002a; Cerutti y Boggio, 2007).
  - o Sensibles o generalmente sensibles: *Bordetella spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Haemophilus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pasteurella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus spp.*
  - o Sensibilidad variable: *E.coli*, *Klebsiella spp*
  - o Resistentes: *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *S. aureus* meticilina-resistente.
- *Farmacocinética:* AMX es estable en medio ácido, y tiene una biodisponibilidad oral de 60 a 92 %, considerablemente superior a la de ampicilina (Plumb, 2006). Esto da lugar a niveles séricos notablemente mayores de AMX cuando se administraron dosis similares de ambos fármacos (Cerutti y Boggio, 2007). Otra ventaja sobre la ampicilina es que no se ve afectada la cantidad (aunque sí la velocidad) de fármaco absorbida cuando existe alimento en el tracto gastrointestinal (Prescott, 2002a). Algunos autores sugieren su administración junto al alimento en animales que presentan algún grado de irritación gastroentérica. El volumen de distribución determinado en perros es de 0,2 L/kg, alcanzando tejido pulmonar y líquido pleural entre otros. La inflamación de los tejidos favorece la difusión del antibiótico. En caninos se une a proteínas plasmáticas en bajo porcentaje (13 % aproximadamente) (Plumb, 2006). Aunque AMX atraviesa la placenta su uso se considera seguro en hembras preñadas. La excreción ocurre por secreción tubular, aunque una parte es hidrolizada para formar ácidos peniciloicos (inactivos) que se eliminan por orina. Se reportan semividas de eliminación en caninos y felinos de 45 a 90 minutos (Plumb, 2006). El AC tiene buena absorción por vía oral, y presenta propiedades farmacocinéticas similares a las de la amoxicilina. La excreción es principalmente sin modificar por orina (Prescott, 2002a).
- *Toxicidad y efectos colaterales:* La factibilidad de hipersensibilidad a este tipo de fármacos es una posibilidad que el clínico siempre debe considerar. Esta se puede manifestar de manera diversa: fiebre, erupciones cutáneas, eosinofilia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, anemia o anafilaxia (Plumb, 2006). La posibilidad de alteración de la flora intestinal autoctona en caninos y felinos se considera menor con AMX que con ampicilina, debido a su mejor absorción (Prescott, 2002). La irritación gastrointestinal, manifestada con vómitos, anorexia y/o diarreas es un posible efecto colateral que puede ocurrir con la mayoría de los  $\beta$ -lactámicos. Tratamientos prolongados o en dosis muy elevadas pueden derivar en trastornos neurológicos con ataxia (caninos). Otros efectos menos probables que se reportan en caninos son taquipnea, disnea, edema y taquicardia.
- *Dosis:* En caninos y felinos: 12,5 a 20 mg/kg por vía oral cada 8 o 12 h, o bien 10 mg/kg por vía subcutánea cada 8 h

**Cuadro 3: Actividad (CIM<sub>90</sub>, ug/ml) de amoxicilina sola y con ácido clavulánico**

Microorganismo	Amoxicilina	Amoxicilina + AC
<i>S.aureus</i>	64	8
<i>E.coli</i>	>128	8
<i>Klebsiella spp.</i>	>128	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>128	>128

### Enrofloxacin

La enrofloxacin (EFX) fue la primera fluoroquinolona de uso generalizado en Medicina Veterinaria. A pesar de que nuevas moléculas de este tipo han sido sintetizadas en los últimos años, este antimicrobiano sigue siendo útil en el tratamiento de diversas patologías infecciosas de los animales domésticos.

- *Mecanismo de acción:* EFX ejerce actividad antimicrobiana de tipo bactericida, por inhibición de la acción de topoisomerasas: la ADN girasa y la Topoisomerasa IV. La acción de las quinolonas se basaría en impedir que los precursores del ADN sean incorporados al ADN maduro (afectando el superenrollamiento del ADN) (Martínez y col., 2006). La inhibición de las topoisomerasas bacterianas, y, por lo tanto, de la replicación del ADN por las quinolonas, causa una rápida muerte de la célula bacteriana, con una tasa y magnitud que aumentan a medida que aumenta la concentración hasta que alcanza un máximo ("concentración bactericida máxima") aproximadamente a un cantidad igual a 10 veces la CIM (concentración inhibitoria mínima). A partir de una relación concentración de fármaco:CIM de 15:1, la tasa de muerte bacteriana disminuye y se produce una meseta en la curva de crecimiento bacteriano, mientras que con una relación 20:1 las quinolonas pueden transformarse en bacteriostáticas (Walker, 2002). Este efecto paradójico es causado por la inhibición de la síntesis de ARN a altas concentraciones del antimicrobiano (Lecoeur Bitchatchi & Kolf Clauw, 1998). Esta curva concentración-respuesta bifásica, con una primera fase en la que el número de bacterias muertas aumenta al aumentar la concentración del antimicrobiano, y una segunda fase en la que sucede lo contrario, se observa solamente en exposiciones cortas al antimicrobiano (Vancutsem y col., 1990).
- *Espectro antimicrobiano:*
  - o Sensibles o generalmente sensibles: *Escherichia coli*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus somnus*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Chlamydia spp.* y *Mycoplasma spp.*
  - o Sensibilidad variable: *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus spp.* (Walker, 2002; Rubio, 2005)
- *Farmacocinética:* La biodisponibilidad oral es elevada. La presencia de alimentos puede retrasar la velocidad, pero no la cantidad de fármaco absorbida, excepto que la ingesta sea rica en iones magnesio o aluminio. La distribución es amplia, gracias a su lipofiliidad y escasa unión a proteínas. Es interesante que las concentraciones en secreciones bronquiales puedan ser de 2 a 3 veces los niveles correspondientes en suero. Tanto EFX como su metabolito activo ciprofloxacina se concentran, aparentemente mediante un proceso activo, en el interior de los macrófagos alveolares y en el líquido alveolar. Las concentraciones halladas en estos sitios 4 horas después de una dosis oral, son varias veces superiores a la CIM<sub>90</sub> de los patógenos respiratorios y para EFX representan valores 14 a 18 veces mayores que los determinados en suero (Hawkins y col., 1998). La importancia de estos hallazgos radica en que el interior de los macrófagos puede servir como un sitio de ocultamiento de bacterias intracelulares facultativas (Ej. *S. aureus*) u obligatorias (Ej. *Chlamydia spp.*). Algunos autores sostienen además que los macrófagos pueden transportar el antimicrobiano hacia el sitio de infección. Por su parte, se ha determinado que el fluido alveolar es un sitio de replicación de muchos microorganismos

patógenos pulmonares (Hawkins y col, 1998). Se demostró que EFX también alcanza elevados niveles en neutrófilos (Easmon y Crane, 1985), Se puede estimar que, en procesos infecciosos pulmonares, los antimicrobianos que alcanzan concentraciones inhibitorias en dichos sitios presentan ventajas terapéuticas frente a los que no lo hacen. La eliminación en caninos ocurre en parte por metabolización (n-dealquilación) de EFX a su metabolito activo ciprofloxacina, proceso que ocurre, principalmente, en hígado y secundariamente en otros tejidos.

- *Toxicidad y efectos colaterales:* Los trastornos gastroentéricos leves (náuseas, vómitos y diarrea) son un posible efecto colateral. Las fluoroquinolonas se asociaron con artropatías en animales jóvenes en experimentación, sobre todo perros Beagle. Por esta razón no se recomienda su uso en animales en crecimiento, sobre todo caninos que parece ser la especie más susceptible (Plumb, 2006). La administración en gatos, principalmente por vía parenteral, puede asociarse a degeneración retiniana, con pérdida total o parcial de la visión que, en algunos casos, se revierte si se suspende la medicación. Alteraciones renales, con cristaluria y consecuente uropatía obstructiva, o fallo renal agudo por nefritis intersticial son citados en la bibliografía consultada (Plumb, 2006). Si bien los trastornos neurológicos, caracterizados por convulsiones, vértigo, ataxia, inquietud, temores, insomnio o somnolencia, son efectos colaterales comunes en humanos después de la administración de fluoroquinolonas muy liposolubles como fleroxacina y ofloxacina, esto no ocurre frecuentemente en animales. Sin embargo, debe prestarse atención en perros epilépticos pues se producen recidivas convulsivas en frecuencia e intensidad (Walker, 2002).
- *Dosis:* 2,5 a 5 mg/kg cada 12 h *per os* o SC.

### **Sulfonamidas-Trimetoprim**

Las sulfonamidas, sulfamidas o simplemente “sulfas” son uno de los grupos de antimicrobianos de uso actual más antiguos. El trimetoprim es una diaminopirimidina ampliamente utilizada en Medicina Veterinaria, aunque siempre combinada con sulfamidas, ya que presenta acción sinérgica.

- *Mecanismo de acción:* El mecanismo de acción de las sulfonamidas es de tipo bacteriostático cuando se utilizan solas, e implica interferencia metabólica en los microorganismos susceptibles, al impedir la síntesis de ácido fólico. En la forma tetrahidrato, los folatos actúan como coenzimas en procesos en los que existe transferencia de una unidad de carbono (p. ej., en la biosíntesis de nucleótidos purínicos y pirimidínicos), en conversiones de aminoácidos (p. ej., de histidina a ácido glutámico a través del ácido formiminoglutámico) y en la síntesis y utilización de formatos. De esta forma, al inhibirse su formación, se altera la síntesis de ácidos nucleicos, de proteínas y los mecanismos de replicación microbiana. Las bacterias sensibles, a diferencia de los animales y de los microorganismos resistentes por naturaleza, no utilizan el ácido fólico del medio sino que requieren sintetizarlo endógenamente a partir del ácido paraaminobenzoico (PABA). Las sulfonamidas, gracias a su similitud estructural, compiten con el PABA por la enzima dihidropteroico-sintetasa, encargada de incorporar PABA en un precursor del ácido fólico, el ácido dihidropteroico. La sulfanilamida es lo suficientemente similar al PABA, desde el punto de vista estructural, como para ser confundida por la enzima en la cascada metabólica. La interacción da origen a compuestos no utilizables para la bacteria e impide la síntesis de ácido fólico (Diaz y Baroni, 2007). El Trimetoprim es un antimicrobiano usado en combinación con las sulfonamidas que actúa inhibiendo un paso posterior en la cascada de formación de ácido tetrahidrofólico, al bloquear la actividad de la dihidrofolato reductasa. Esta enzima se encuentra presente también en los mamíferos, pero la afinidad de las pirimidinas por la enzima bacteriana es

marcadamente superior (aproximadamente 50000 veces), y el riesgo de toxicidad en el animal es reducido. Si se usan como agentes únicos, estos compuestos también son bacteriostáticos, pero la acción combinada de sulfonamidas y diaminopirimidinas implica el ataque en dos pasos de la síntesis del ácido fólico, lográndose una actividad sinérgica de tipo bactericida. Esta acción conlleva a la reducción en las CIM para la mayoría de los microorganismos sensibles (Diaz y Baroni, 2007).

- *Espectro antimicrobiano:*

- Sensibles o generalmente sensibles: *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus* spp., *Chlamydia* spp., *Bordetella* spp., *Pneumocystis carinii*.
- Sensibilidad variable: *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Pasteurella* spp., *Actinobacillus* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.
- Resistentes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium* spp., Enterococos, *Rickettsia* spp., *Mycoplasma* spp. (Diaz y Baroni, 2007)

- *Farmacocinética:* Con excepción del grupo clasificado como no absorbibles (Ftalilsulfatiazol, Succinilsulfatiazol, Sulfaguanidina), las sulfonamidas se absorben en forma rápida y completa cuando se administran por vía parenteral y también en el aparato digestivo de mamíferos monogástricos. El intestino delgado es el sitio principal donde ocurre este proceso, pero parte del medicamento puede hacerlo en estómago. Se absorbe, en promedio, de 60% a 100% de la dosis oral, y en cuestión de dos a seis horas, aparecen valores plasmáticos máximos según el tipo de fármaco (Rubio, 2005). La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede retrasar ligeramente este proceso. El trimetoprim es una base orgánica de elevada liposolubilidad, gracias a lo cual se absorbe amplia y rápidamente por vía oral o parenteral (Prescott, 2002b). Tiende a acumularse, principalmente, en aquellos tejidos de pH ácido, como por ejemplo la próstata, en donde pueden alcanzar concentraciones diez veces mayores que en plasma. Las sulfonamidas difunden ampliamente, distribuyéndose por todos los tejidos y líquidos orgánicos, incluso pleural; también atraviesan placenta. La unión a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, es dependiente de la molécula particular, y oscila aproximadamente entre 20 y 85%. El trimetoprim, por su parte, circula unido a proteínas del plasma en un porcentaje que oscila entre 55 y 65%. Las sulfonamidas que tienden a unirse a proteínas plasmáticas en elevada proporción (sulfametazina, sulfadimetoxina), generalmente, presentan semi vidas más prolongadas. Se considera que las concentraciones sanguíneas de entre 50 y 100 ?g/ml son seguras y eficaces contra la mayoría de los patógenos sensibles (Diaz y Baroni, 2007). Las sulfonamidas son, principalmente, metabolizadas en el hígado por oxidación, hidroxilación, acetilación y glucuronoconjugación. Otros tejidos participan en menor proporción en este proceso. La acetilación es un procedimiento de pobre o nula actividad en caninos. Por el contrario, se produce acetilación en el gato, pero no glucuronoconjugación. Los metabolitos acetilados, a excepción de los de sulfametazina y sulfadiazina, tienen menor solubilidad que el fármaco madre, y presentan mayor capacidad de provocar efectos tóxicos por precipitación a nivel de los túbulos renales como se describirá más adelante. Por su parte, los metabolitos provenientes de la combinación con ácido glucurónico presentan, por lo general, mayor hidrosolubilidad que sus compuestos originarios, lo que facilita su posterior eliminación por orina (Prescott, 2002c). La excreción renal es la principal vía de expulsión de las sulfonamidas, e involucra procesos de filtración glomerular de fármaco madre, secreción tubular activa de fármaco sin modificar y metabolitos, y reabsorción tubular de fármaco no ionizado. En el perro y el gato se elimina por orina una importante cantidad sin modificar, pero en todas las especies la eliminación de metabolitos es un proceso más rápido que la del compuesto original. Por ser compuestos ácidos, la alcalinización de la orina suele acelerar la

excreción urinaria, ya que se reduce notablemente la reabsorción a nivel tubular. También se elimina una porción menor por bilis, materia fecal, lágrimas, sudor y heces. La eliminación del trimetoprim implica principalmente metabolismo hepático, mediante reacciones de oxidación y conjugación. Posteriormente, fármaco madre y metabolitos son eliminados por orina mayoritariamente.

- *Toxicidad y efectos colaterales:* Las sulfonamidas presentan numerosas formas de toxicidad, que puede ser aguda, tras una sola aplicación o después de varias dosis durante el tratamiento (Trepanier, 2004; Diaz y Baroni, 2007).
  - Toxicidad renal: El principal peligro con el uso de sulfonamidas es la lesión renal, ya que se concentran en orina unas cincuenta veces, por lo que pueden pasar el límite de solubilidad y precipitar. Las consecuencias de la cristaluria son: hematuria, cilindruria, albuminuria y, en los casos más graves, puede llegar a la obstrucción renal, con anuria y muerte. Cada sulfamida presenta una solubilidad distinta, que es mucho menor a pH ácido. Las más solubles y con menor incidencia son la sulfadimetoxina y el sulfisoxazol. Los caninos tienen menor posibilidad de presentar este cuadro tóxico, seguramente debido a su pobre capacidad para formar metabolitos acetilados (de menor solubilidad). La cristaluria puede minimizarse o prevenirse mediante la utilización de las sulfonamidas más solubles en pacientes bien hidratados y/o alcalinizando la orina mediante  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .
  - Trastornos hematológicos: El tratamiento con sulfadiazina o su combinación con trimetoprim ha producido casos de anemia en mamíferos. La alteración se debería a disminución de la síntesis de ácido fólico, sea en el animal o bien en la flora bacteriana intestinal encargada de su síntesis. Fenómenos de trombocitopenia también pueden ocurrir en pacientes tratados con sulfonamidas, aparentemente debido a un fenómeno inmuno-mediado.
  - Queratoconjuntivitis seca: Sulfasalazina, sulfadiazina, sulfametoxazol y las sulfas potenciadas han sido causantes de esta patología en caninos. Si bien el mecanismo de esta toxicidad no está completamente dilucidado, se cree que es un fenómeno de hipersensibilidad producido por el anillo pirimidínico directamente sobre la glándula lagrimal. No existirían razas caninas más predispuestas que otras, pero se ha demostrado que los animales de peso inferior a 12 kg presentan mayor incidencia.
  - Carcinogénesis: Desde hace algunos años, la sulfametazina ha sido investigada ya que diversos estudios, con roedores de laboratorio, han demostrado que puede inducir hiperplasia y aumento de la incidencia de adenocarcinomas tiroideos, cuando se utiliza en forma crónica y dosis altas.
  - Hipotiroidismo: En tratamientos con altas dosis de sulfonamidas potenciadas (trimetoprim-sulfametoxazol, sulfadimetoxina-ormetoprim) se han producido fenómenos de hipotiroidismo con caída en los niveles de tetrayodotiroxina que se recuperaron después de suspender el tratamiento.
  - Reacciones alérgicas: Pueden observarse trastornos alérgicos como urticaria y dermatitis, y en casos particulares como ciertos perros de raza Doberman Pinscher se han descrito fenómenos de hipersensibilidad de tipo III, con polimiositis, poliartritis, glomerulopatías, eritema, anemia e hipertermia. Podría haber relación entre la pobre capacidad acetiladora y este tipo de reacción inmunomediada.
  - Trastornos digestivos: En tratamientos prolongados en caninos se ha producido hepatitis y/o necrosis hepática, posiblemente, relacionada con la escasa capacidad acetiladora de la especie; esto redundaría en acumulación de metabolitos tóxicos y lesión celular.
- *Dosis:* Sulfadiazina – Trimetoprim: 2,5 – 12,5 mg/kg c/12 h o 5 – 25 mg/kg c/ 24 h *per os*.

Sulfametoxazol – Trimetoprim: 5 – 25 mg/kg c/12 h *per os*.

### Algunas recomendaciones terapéuticas

- ? Prolongar el tratamiento durante al menos 7 días.
- ? Si tras 72 horas de tratamiento antibiótico no existen mejorías clínicas, revisar el diagnóstico y medicación utilizada.
- ? Continuar el tratamiento hasta una semana después de la remisión de los signos clínicos y radiológicos.
- ? Los animales con patologías recidivantes o sospecha de neumonías focalizadas deben examinarse por imágenes al finalizar el tratamiento antibiótico.
- ? Si existen causas subyacentes que predisponen al suceso respiratorio, corregir las mismas.
- ? En caso de infecciones severas con riesgo de la vida del animal se puede utilizar combinaciones de algunos antibióticos: amoxicilina-enrofloxacin o bien amoxicilina-amikacina (dosis amikacina: 5-10 mg/kg c/8 h) (Nelson y col., 2006).

### **Referencias bibliográficas**

- Diaz, DC., Baroni, E.E. (2007) Sulfonamidas y Diaminopirimidinas. En: Antimicrobianos y Antiparasitarios en Medicina Veterinaria. Editores: Boggio, J.C. & San Andrés Larrea, M.I. Editorial Inter-Médica. Buenos Aires. República Argentina. Pp 297-324.
- Bart, M.; Guscetti, F.; Zurbriggen, A.; Pospischil, A.; Schiller, I. (2000) Feline infectious pneumonia. A short literature review and a retrospective immunohistological study on the involvement of *Chlamydia* spp. and Distemper virus. The Veterinary Journal. 159: 220-230.
- Cerutti, J.; Boggio, J.C. (2007) ?-lactámicos. En: Antimicrobianos y Antiparasitarios en Medicina Veterinaria. Editores: Boggio, J.C. & San Andrés Larrea, M.I. Editorial Inter-Médica. Buenos Aires. República Argentina. Pp 81-117.
- Easmon, C.S.F.; Crane, J.P. (1985) Uptake of ciprofloxacin by macrophages. Journal of Clinical Pathology. 38: 442-444.
- Hawkins, E.C.; Boothe, D.M.; Guinn, A.; Aucoin, D.P.; Ngyuen, J. (1998) Concentration of enrofloxacin and its active metabolite in alveolar macrophages and pulmonary epithelial lining fluid of dogs. J.Vet.Pharmacol.Therap. 21: 18-23.
- Lagenloh, A. (2007). Tetraciclinas. En: San Andrés Larrea, M. & Boggio, J.C. Antimicrobianos y antiparasitarios en Medicina Veterinaria. Editorial Inter-Médica. Pp: 217-233.
- Lecoeur Bitchatchi, S & Kolf Clauw, M. (1998) Les nouvelles quinolones en médecine vétérinaire. Recueil de Médecine Vétérinaire, 175, 7-15.
- Mannering, K.A.; McAuliffe, L.; Lawes, J.R.; Erles, K.; Brownlie, J. (2008) Strain typing of *Mycoplasma cynos* isolates from dogs with respiratory disease. Vet. Microbiol. doi:10.1016/j.vetmic.2008.09.058
- Martinez, M.; McDermott, P.; Walker, R. (2006) Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. The Veterinary Journal. 172: 10-28.
- Nelson, R.W., Couto, G.; King, Ch. (2006) Manual de Medicina Interna de Pequeños Animales. Editorial Elsevier. 894 pp.
- Plumb, D.C. (2006) Manual de Farmacología Veterinaria. 5ª Edición. Editorial Inter-Médica.
- Prescott, J.F. (2002a) Antibióticos beta-lactámicos: penicilinas penam. En: Prescott, J.F.; Baggott, J.D. & Walker, R.D. Terapéutica antimicrobiana en Medicina Veterinaria. 3ª Edición. Editorial Inter-Médica. Pp: 92-116.
- Prescott, J.F. (2002b) Tetraciclinas. En: Prescott, J.F.; Baggott, J.D. & Walker, R.D. Terapéutica antimicrobiana en Medicina Veterinaria. 3ª Edición. Editorial Inter-Médica. Pp: 243-255.
- Prescott, J.F. (2002c) Sulfonamidas, diaminopirimidinas y sus combinaciones. En: Prescott, J.F.; Baggott, J.D. & Walker, R.D. Terapéutica antimicrobiana en Medicina Veterinaria. 3ª Edición. Editorial Inter-Médica. Pp: 256-277.
- Riond, J.L.; Vaden, S.L.; Riviere, J.E. (1990) Comparative pharmacokinetics of doxycycline in cats and dogs. J.Vet.Pharmacol.Therap. 13:415-424.
- Roudebush, P. (1994) Neumonía infecciosa. En: Kirk, R. & Bonagura, J. Terapéutica Veterinaria de Pequeños animales. 1ª Edición en español. Pp.: 263-252.
- Rubio, M. (2005). Antimicrobianos que actúan sobre la síntesis o función de folatos y ácidos nucleicos. En: Rubio, M.R. y Boggio, J.C. (Eds.) Farmacología Veterinaria. Editorial Universidad Católica de Córdoba. Córdoba. Argentina. Pp: 496-512.
- Speakman, A.J.; Dawson, S.; Corkill, J.E.; Binns, S.H.; Hart, C.A.; Gaskell, R.M. (2000) Antibiotic susceptibility of canine *Bordetella bronchiseptica* isolates. Veterinary Microbiology 71: 93-200.
- Trepanier, L.A. (2004) Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. J.Vet.Pharmacol.Therap. 22:129-138.
- Vancutsem, P.M., Babish, J.G. & Schwark, W.S. (1990) The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. The Cornell Veterinarian, 80, 173-186.
- Walker, R.D. (2002) Fluoroquinolonas. En: Prescott, J.F.; Baggott, J.D. & Walker, R.D. Terapéutica antimicrobiana en Medicina Veterinaria. 3ª Edición. Editorial Inter-Médica. Pp: 279-298.