



DOXICICICLINA EN EL CERDO

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y USO TERAPÉUTICO

Lacides Serrano Vega
D.M.V.Z. Ph.D.

INTRODUCCIÓN

La Doxiciclina, es un antibiótico perteneciente al grupo de las tetraciclinas, se considera una tetraciclina de segunda generación y por ende difiere en ciertos aspectos farmacocinéticos de las tetraciclinas más conocidas como son la Oxitetraciclina y Cloretetraciclina.

En términos generales, la Doxiciclina es un antibiótico bacteriostático, que actúa inhibiendo la síntesis proteica de la bacteria, uniéndose a un receptor específico en la subunidad ribosomal 30S, bloqueando la unión del ARNm con formil metionina y ARNt, lo que impide correcta síntesis proteica.

La Doxiciclina tiene una mayor absorción intestinal que las otras tetraciclinas, no es bloqueada totalmente en su absorción por el calcio, como sucede con sus congéneres, tiene una alta liposolubilidad, que le permite una amplia distribución tisular, posee una mayor vida media biológica, que permite séricos y tisulares por más tiempo, disminuyendo así la dosis terapéutica, y la frecuencia de administración. Su excreción se hace por vía biliar e intestinal, circunstancia que permite su utilización en casos de insuficiencia renal.

En cuanto al espectro antibacteriano, la Doxiciclina es activa contra gérmenes Gram positivos y negativos, tales como Staphylococcus, Bacillus anthracis, Clostridium spp, Corynebacterium spp, Pasteurella spp, Campylobacter spp, Haemophilus spp, Klebsiella spp, E. Coli, Shigella spp, Actinobacillus spp, Leptospira spp, Listeria spp, Erysipelothrix insidiosa; además tiene actividad contra micoplasmas, Chlamydia y Rickettsias.



La principal sal usada por vía oral es el hidrato de Doxiciclina.

Aspectos farmacocinéticos en cerdos y su aplicación terapéutica.

La Doxiciclina se ha utilizado ampliamente en los últimos años, en los cerdos especialmente en los problemas respiratorios de esta especie, que están asociados básicamente con microorganismos como el *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*.

Como es conocido el *Mycoplasma hyopneumoniae* es el causante principal de la neumonía enzootica porcina, la cual es complicada usualmente por *Pasteurella multocida*.

La pleuroneumonía, es otra afección respiratoria que afecta principalmente los lechones jóvenes con mortalidad elevada, el organismo implicado en esta afección es el *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Frente a estos microorganismos, la Doxiciclina tiene efecto antimicrobial bastante interesante.

La Doxiciclina es mejor absorbida vía digestiva que la Oxitetraciclina y por ende produce mayores niveles sanguíneos, esta apreciación fue valorada experimentalmente por Pijpers et al (1991). Usando dosis de 7, 13 y 26 mg/kg de peso al día, en el alimento, comparándola con dosis de 16, 26, 54 y 81 mg/kg de peso, diariamente de Oxitetraciclina, también, en el alimento concentrado; adicionalmente estudiaron el efecto de la minociclina; los cerdos utilizados tienen un peso promedio de 27 a 66 kg de peso, de acuerdo a los diferentes grupos formados. La Doxiciclina fue administrada en el alimento a razón de 200, 400 y 800 ppm, que equivalían a la dosis, arriba expresadas de 7, 13 y 26 mg/kg. La Oxitetraciclina fue incorporada a razón de 400, 800, 1600 y 2400 mg/kg de alimento (ppm), de modo que suministrara una dosis de 13, 26, 54, 81 y 108 mg/kg de peso corporal. Los resultados mostraron que la Doxiciclina es-

tablecida niveles plasmáticos similares, con dosis de 400 ppm en el alimento (13 mg/kg de peso corporal), a los niveles conseguidos con 1600 ppm de Oxitetraciclina, equivalente a 81 mg/kg de peso corporal.

De acuerdo a los autores, la Oxitetraciclina es absorbida en muy baja proporción en los cerdos, mientras la Doxiciclina muestra una buena biodisponibilidad, y que la administración de 300 ppm de Doxiciclina en el alimento (equivalente a 11.5 mg/kg de peso corporal) establece valores sanguíneos por encima del MIC establecido para la Doxiciclina frente a los patógenos del cerdo, que varían de 0.25 a 0.5 µg/ml.

Por lo tanto, una dosis de 11 mg/ kg de peso vivo, ofrece eficacia clínica en las principales enfermedades respiratorias del cerdo; y esta dosis es terapéuticamente equivalente, por los estudios cinéticos de estos autores, a 81 mg/kg de peso, de Oxitetraciclina.

Los estudios de Bousquet E et al (1997-1998) administrando la Doxiciclina en Premix, a dosis variable entre 11.8 – 13.3 mg/kg. Equivalente a 250 ppm, mostraron una vida media de 5.9 ± 1.0 hora, con una concentración máxima (C. max) de $1.5 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$, una concentración mínima (C. max $0.9 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$), y una concentración promedio en todo tratamiento que duro 8 días de $1.2 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$.

La difusión al pulmón y ala mucosa nasal fue buena, en estos órganos, se alcanzó una concentración al final del experimento de $1.7 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$ de $2.9 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$, que equivale a 1.3 y 2.3 veces las concentraciones vistas en el plasma. La Biodisponibilidad oral, es de cerca del 50%.

Modernos estudios, evaluando el PK/PD de la Doxiciclina a través del agua de bebida, en esta especie, la porcina, (Prats G et al 2005) mostraron que el antibiótico es bien absorbido y que las concentraciones plasmáticas estuvieron por encima

de las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC's) descritas para microorganismos como *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *Bordetella* y *Mycoplasma hyopneumoniae*, cuando el antibiótico se dosificó a razón de 10mg/kg de peso diariamente por 5 días.

Si observamos 3 trabajos experimentales confirman una dosis de 10^a 13 mg/kg/día, como efectiva para las afecciones respiratorias del cerdo.

Pommier P et al (1999) en un estudio multicentro y controlado, usando Doxiciclina en el alimento a las dosis de 11 mg/kg por 8 días, encontró que el antibiótico, a esta dosis es efectivo para el control de la neumonía porcina, asociada con *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Este estudio está en concordancia, con el publicado por Pijpers et al (1991).

Adicionalmente, Torroella E. et al (2000) en España informa que la Doxiciclina en el alimento, a la dosis de 250 ppm, por ocho días es efectiva en el control y tratamiento de la infección experimental de *Actinobacillus pleuropneumoniae* (pleuroneumonía).

Actividad antimicrobial

Gicquel M et al (1993) determinó la susceptibilidad de la Doxiciclina, para *Pasteurella multocida* (8 cepas) *Actinobacillus pleuropneumoniae* (9 cepas) y *Bordetella Bronchiseptica* (6 cepas), aisladas del tejido respiratorio de cerdos en Francia. Estas cepas mostraron una susceptibilidad antibiótica con MICs de 0.03 – 0.25 µg/mL para *Pasteurella*; 0.125 – 1 µg/mL para *Actinobacillus* y 0.25 – 10 µg/mL para *Bordetella*. Con las concentraciones plasmáticas observadas en los diferentes estudios cinéticos, puede decirse que la Doxiciclina controla los principales patógenos envueltos en las afecciones respiratorias de los cerdos

A nivel microbiológico Bousquet E et al

(1997) comparó la Doxiciclina y la Oxitetraciclina frente a los principales patógenos respiratorios que afectan al cerdo. Comparó las concentraciones mínimas inhibitorias de los 2 antibióticos frente a 55 cepas de *Pasteurella multocida*, 59 cepas de *Actinomyces pleuropneumoniae* y 26 cepas de *Mycoplasma hyopneumoniae*, todas aisladas de lesiones pulmonares de cerdo. Estos investigadores encontraron que todas las cepas de los microorganismos investigados eran susceptibles a la Doxiciclina, mientras solo un 15% de las cepas de *Pasteurella multocida* y 22% de *A. pleuropneumoniae* fueron resistentes a la Oxitetraciclina.

En sus diferentes publicaciones Bousquet E, et al (1997 – 1998) menciona que la *Pasteurella multocida* fue la bacteria más frecuente aislada en las muestras nasales de cerdos enfermos y la susceptibilidad a la Doxiciclina fue muy alta.

Las concentraciones inhibitorias mínimas de la Doxiciclina que inhibieron el 90% de las cepas de *Pasteurella multocida* fueron de 1 µg/mL y de 2 µg/mL, para *A. pleuropneumoniae*; para el *Mycoplasma hyopneumoniae* el MIC para el 90% de las cepas fue de 1 µg/mL; mientras el MIC 50 fue calculado en 0.13 µg/mL. Mencionan los investigadores que la Doxiciclina tiene claramente una mayor actividad antimicrobiana que la Oxitetraciclina.

La susceptibilidad frente al *Mycoplasma hyopneumoniae*, es variable según los países de acuerdo a las diferentes publicaciones; Ter Laak et al (1991), en Holanda de valores MIC₉₀ de 0.03 µg/mL.

Vicca J, (2004), en su tesis doctoral comparó la susceptibilidad del *Mycoplasma hyopneumoniae* en Bélgica frente a varios antibióticos. La Doxiciclina presentó un MIC₅₀ de 0.12 µg/mL y un rango de variación entre 0.03 a 1 µg/mL.

Las tetraciclinas figuran entre las drogas que tienen actividad frente a Lawsonia, y la Clortetraciclina ha sido aprobada en los E.E.U.U. para control de esta enfermedad a un nivel de 400 ppm, en la comida, o 22 mg/kg por periodos de 14 días.

La Doxiciclina fue evaluada a nivel de campo frente a esta afección, por Kyriakis C. et al (2002) a niveles de 125 y 250 p.p.m, por un periodo terapéutico de 14 días, seguidos por un periodo de observación de observación de 28 días, la conclusión de las investigaciones es que la administración de 250 ppm es benéfica u conlleva a mayores índices de crecimiento.

La Doxiciclina también tiene efecto frente a *Brachyspira hyodysenteriae*, de acuerdo al estudio de Lobo y Cizek (2004). Estos autores encontraron en la Republica Checa que 73% de las cepas aisladas fueron sensibles intermedia, y consideran la Doxiciclina como alternativa a los casos de resistencia a las pleuromutilinas.

Conclusiones:

Los estudios publicaciones y analizados muestran que las dosis efectiva contra los principales patógenos respiratorios del cerdo, como son *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* están en el orden de 11 –a 13 mg/kg de peso, a través de la vía oral, bien sea en el agua de bebida o en el alimento concentrado o pienso; en forma practica de acuerdo al consumo de los cerdos, se propone un dosificación en el alimento a razón de 250ppm, en la fase de levante que es la mas critica.

Esta misma dosis es adecuada para controlar la presencia de ileitis y posiblemente la *Brachyspira hyodysenteriae*, causante de disentería porcina.

Pharvet S.A.S. provee la Doxiciclina bajo la denominación comercial de Doxiphar, en concentración al 25% para solubilizar en el agua o utilizará en el alimento.

Lacides Serrano Vega
D.M.V.Z. Ph.D.



Referencias

- Bousquet E, et al (1997) Plasma pharmacokinetics and respiratory tract diffusion of Doxycycline in pigs administered via feed.
J. Vet pharmacol Therap 20, suppl 1º pag 135.
- Bousquet E. et al (1997). Comparative in vitro activity of doxycycline and oxitetracycline against porcine respiratory pathogens
Vet. Rec; 141; 37-40.
- Bousquet E. et al (1998) Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral
Vet. Rec; 29; 475-485
- Bousquet E. et al (1998) Efficacy of doxycycline in field for the control of pneumonia
Caused by *Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae* in fattening pigs.
Vet. Rec 143; 269-72
- EMEA (1997) Doxycycline, summary report 12.
- Guicquel M, et al (1999) Cinetiques de bactericide de la doxycycline vis-à-vis de souches porcines de *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Bordetella bronchiseptica*.
Journées Rech Porcine en France 31, 371-21
- Gutierrez C B. et al (2002). Serological characterization and antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains isolated from pigs in Spain.
Vet. Rec 137; 62-64
- Kyriakis S.C. et al (2002). Field evaluation of the effect of in feed Doxycycline for the control of ileitis in weaned piglets.
J. Vet. Med B, infect Dis Vet. Public Health 49; 317-21
- Lobo D. and Cizek. A (2004) Susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* isolate to Doxycycline using agar dilution and Epsilometer test.
Acta vet. Bmo 73: 329-333
- Luque I. et al (2000) Effectiveness of doxycycline in the prevention of an experimental infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs.
J. Vet Med B infect Dis Vet Public Health 47; 445-51
- P.Jpers et al (1991). Plasma levels of Oxytetracycline, doxycycline and Minocycline in pigs after oral administration in feed.
J. Anim Sci; 69; 4512-22
- Pommier P. et al (1999) Etude Clinique d'un prémélange médicamenteux à base de Doxycycline dans la prévention et le traitement de la pneumonie du porc chrutier.
Journées Rech Porcine en France 31.37738.
- Prats C, et al (2005). PK and PK/PD of doxycycline in drinking water after therapeutic use in pigs.
J. vet pharmacol Ther. 28,525-30.
- Ter - Laak E.A et al (1991) Comparison of methods for in vitro testing of susceptibility of porcine mycoplasma species to antimicrobial agents.
Antimicrob agents Chemother 35; 228 - 33
- Torroella E, et al (2000) Efficacy of Doxycycline in medicated feed against an experimental infection by *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs.
E.A.V.P.T. (2000) Abstract E: 11.
- Vicca J. et al (2004)
In vitro susceptibilities of *Mycoplasma hyopneumoniae* Field Isolates.
Antimicrob agents Chemother, 48 (11) 4470-4472.