

Terapéutica antimicrobiana en Mamíferos marinos

Cristina Jurado Díaz. Laura Jodra Martínez. Beatriz Gutiérrez Hernández.

Licenciatura en Veterinaria. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.
cris_pisy@hotmail.com

Teresa Encinas Cerezo

Departamento de Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.
tencinas@vet.ucm.es

Resumen: la terapéutica en animales exóticos y sobre todo en mamíferos marinos es muy limitada en cuanto al conocimiento de los fármacos, medicamentos disponibles y fundamentación científica. La información de que se dispone, en muchas ocasiones, se basa en experiencias individuales y experimentos realizados con un pequeño número de individuos. A pesar de la resistencia natural que los mamíferos marinos presentan ante las enfermedades infecciosas, la importancia de las mismas es elevada. Por ello hemos considerado importante realizar una revisión bibliográfica y actualización del uso de antimicrobianos en estas especies animales. Además, hemos consultado fuentes directas que nos han aportado información sobre el estado de la investigación en este campo. Un importante porcentaje de los procesos infecciosos descritos en mamíferos marinos son infecciones secundarias a un traumatismo o a un proceso patológico primario de origen parasitario, viral o tóxico producidos por *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* o *Salmonella* (Gram -) y *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus* (Gram +). Los antimicrobianos que actualmente se utilizan pertenecen a los grupos de antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, sulfamidas y quinolonas.

Palabras clave: mamíferos marinos. Antimicrobianos. Resistencias.

INTRODUCCIÓN

Los mamíferos marinos presentan una gran resistencia natural ante las enfermedades infecciosas, particularmente las de origen bacteriano; así, un importante porcentaje de los casos descritos se refiere a infecciones secundarias a un traumatismo o a algún otro proceso patológico primario de origen parasitario, viral o tóxico. No obstante, se han diagnosticado patologías de etiología primaria bacteriana, así como otras producidas por agentes oportunistas que, en estados de debilidad, malnutrición o inmunodeficiencia dan lugar a procesos patológicos. La importancia de la detección y control de estas enfermedades reside tanto en la afectación de las propias especies que

las padecen y su potencial capacidad para convertirse en procesos epizooticos, como en la posibilidad de transmisión a otras especies de vertebrados marinos y al hombre⁽¹⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica empleando las bases de datos PubMed y Cabdirect así como revistas especializadas (Marine Mammal Science, Journal of Wildlife Diseases, Diseases in Aquatic Organisms y Veterinary Microbiology). También hemos consultado fuentes de información directas que están trabajando de forma conjunta sobre este tema en L'Oceanografic de Valencia, el Zoo Aquarium de Madrid y Mundomar de Alicante (España) y Zoomarine (Portugal) y Oltremare (Italia).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Terapéutica antimicrobiana en mamíferos marinos

El tratamiento farmacológico de las patologías en mamíferos marinos requiere del uso de medicamentos veterinarios comercializados para otras especies animales, ya que actualmente no existen en el mercado reparados farmacéuticos autorizados para su uso en estas especies. Los veterinarios se ven obligados a recurrir al uso de los medicamentos denominado "fuera de prospecto", asumiendo el riesgo que ello conlleva. Además, esta práctica supone que en muchos casos hay que reformular la preparación farmacéutica disponible en el mercado ya que, al haber sido comercializada para animales de distinto tamaño, el volumen final de administración resultante no suele ser adecuado.

Las dosis y los regímenes posológicos en las especies de mamíferos marinos se pueden ajustar a los conocidos de especies animales domésticas gracias a la extrapolación alométrica. Lo más fácil es realizar el escalaje en base al peso corporal, aunque esto implica que no se tienen en cuenta otros parámetros fisiológicos implicados en los fenómenos de cinética y dinámica (tasa metabólica, porcentaje de tejido graso). Es importante escoger como referencia especies relacionadas filogenéticamente; de forma general, se adaptan de los regímenes de artiodácticos (rumiantes y cerdos) a los cetáceos (particularmente, delfines) y de los carnívoros domésticos a los marinos (del perro a los leones marinos, otáridos y morsas, y del gato a las focas). Sin embargo, las numerosas modificaciones adaptativas de las especies a lo largo del tiempo pueden condicionar de forma significativa el comportamiento de los fármacos administrados, por lo que la extrapolación de los regímenes terapéuticos desde sus parientes terrestres domésticos más cercanos podría conducir al fracaso terapéutico o a problemas de toxicidad^(2,3).

La información que se encuentra actualmente en las distintas fuentes es muy limitada en cuanto a contenido y a fundamentación científica. En muchos casos se trata de experiencias individuales o de experimentos realizados con un pequeño número de

individuos. Por ello, los clínicos han de ser especialmente prudentes cuando administran los medicamentos a los mamíferos marinos, que son especies de un elevado valor ecológico y económico y con una gran repercusión social.

Investigación sobre tratamientos antimicrobianos en mamíferos marinos

Como no se dispone de ningún modelo de experimentación animal que permita eludir la realización de los experimentos *in vivo*, la investigación en este campo requiere de la realización de pruebas *in vivo*, con serias dificultades materiales y éticas que limitan legal y técnicamente la planificación y el desarrollo de los protocolos experimentales. Por ello, los trabajos encontrados en la bibliografía son escasos.

- **Estudios Farmacocinéticos**

Los datos más relevantes se refieren a antimicrobianos con elevado interés para su uso en estas especies: algunos porque presentan una prolongada semivida plasmática (florfenicol), otros porque penetran bien en los tejidos y en las células (azitromicina) y otros, por su amplio espectro de acción (enrofloxacin).

El florfenicol es un antibiótico sintético de amplio espectro similar al cloranfenicol. Su efecto bacteriostático se debe a la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. El comportamiento cinético del florfenicol ha sido estudiado en beluga y delfín tras administración intramuscular en dosis únicas (20 mg/Kg) y múltiples (4 dosis cada 48 horas). Los valores de semivida en ambas especies se estimaron en 12,5 horas, aunque los niveles plasmáticos permanecían sobre la concentración mínima inhibitoria (MIC) al menos hasta las 48 h post-administración⁽⁴⁾.

La azitromicina es un macrólido que tiene actividad contra Gram-positivos y Gram-negativos aerobios asociados comúnmente a infecciones respiratorias y cutáneas. El espectro de actividad y vida media de larga duración que permite la administración de una dosis cada 24 h, hacen que este antibiótico se use mucho en mamíferos marinos. Tras los estudios cinéticos con azitromicina en tres especies de cetáceos (*Delphinapterus leucas*, *Orcinus orca* y *Tursiops truncatus*) se ha propuesto un régimen de dosificación de 10 días de duración con una dosis de choque de 6,7 mg/Kg seguida de dosis diarias de 3,7 mg/Kg, con eficacia frente a algunos microorganismos anaerobios habituales, de los géneros *Clostridium spp.* y *Bacteroides spp.* Los estudios se prolongaron 40 días, en los que se observaron algunos efectos secundarios transitorios⁽⁵⁾.

La enrofloxacin es una fluorquinolona de uso veterinario, que inhibe la DNA girasa bacteriana. Presenta efecto bactericida concentración-dependiente y un amplio espectro de actuación (Gram -, Gram + aerobias y mycoplasmas). En perros y gatos, tras administración oral, su biodisponibilidad es casi total y las concentraciones tisulares son excelentes; por ello se considera un fármaco muy

prometedor en el tratamiento de procesos infecciosos de mamíferos marinos. Se han realizado experimentos sobre patógenos habituales en delfines (*Klebsiella spp.*, *Aeromonas sp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Vibrio alginolyticus*), que resultaron todos ellos sensibles. El régimen posológico propuesto en mamíferos marinos es de 5 mg/Kg cada 12 – 24 h. La optimización del régimen posológico permite obtener resultados clínicos más satisfactorios ya que minimiza la toxicidad del fármaco y reduce la aparición de bacterias resistentes; aspecto muy importante para mantener la baja incidencia de resistencias frente a las fluoroquinolonas⁽²⁾.

- **Eficacia y uso terapéutico**

Son escasos los trabajos clínicos y científicos encontrados sobre eficacia (sensibilidad/resistencia) y uso terapéutico de antimicrobianos en mamíferos marinos. De forma general, los grupos de antibióticos más utilizados son: β -lactámicos (ampicilina, carbinicilina, ceftriaxona, cefalotina y cefovecina) que afectan principalmente a *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, y *Salmonella spp.*; macrólidos (azitromicina) que se emplea frente a *Clostridium spp.* y *Bacteroides spp.*; lincosaminas (clindamicina y lincomicina) y tetraciclinas, que afectan a *Staphylococcus aureus*; y fenicoles (cloranfenicol y florfenicol) frente a *Salmonella spp.* Dentro de los antimicrobianos no antibióticos destacan sulfamidas (Trimetoprim-sulfametoxazol) que se utilizan en procesos producidos por *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.* y quinolonas (enrofloxacin y ciprofloxacina), usados principalmente frente a *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Salmonella spp.* y *Vibrio alginolyticus*^(2,3).

Algunos autores han realizado estudios de eficacia antimicrobiana *in vitro* sobre aislados bacterianos obtenidos principalmente de delfines, focas, leones y elefantes marinos. Los resultados revelan que un elevado porcentaje (65–72%) de los aislados pertenecen a especies Gram negativas; de ellas, tres cuartas partes eran *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* o *Salmonella spp.*, localizados principalmente en abscesos. Estas bacterias resultaron sensibles en un elevado porcentaje a antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, 97%; amikacina, 91%), en menor grado a β -lactámicos (26%) y prácticamente sensibles a otros (clindamicina, 3%). De las poblaciones de bacterias Gram positivas, el 100% de los aislados se correspondían con especies de *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, en su mayoría sensibles a β -lactámicos (amoxicilina + clavulánico, 77%) y menos sensibles a otros antibióticos (glincomicina, 18%). Algunas cepas mostraban múltiples resistencias, principalmente las del género *Pseudomonas* (50%), que resultaban sensibles a amikacina^(6,7).

Tendencias actuales en Terapéutica antimicrobiana en mamíferos marinos

Todos los antibióticos recomendados actualmente para el uso en mamíferos marinos se ajustan a regímenes posológicos que recomiendan periodos de administración

prolongados (7-60 días) y con cortos intervalos de dosificación (8–12 horas; en el mejor de los casos, 12-24 h). Aunque la eficacia de estos tratamientos parece ser reconocida por los clínicos, existe una crítica generalizada en cuanto a la frecuencia de dosificación, sobre todo en formulaciones de administración por vía parenteral, por el estrés que se induce en los individuos durante las frecuentes administraciones y manejo terapéutico⁽²⁾. En esta situación, los veterinarios especialistas en mamíferos marinos buscan nuevas herramientas quimioterápicas que permitan distanciar el manejo y las administraciones de medicamentos y, si es posible, en algunos casos reducirlos a una sola sesión clínica (por ej. tras varamientos en playa). Actualmente se trabaja sobre dos posibles alternativas en cuanto a mecanismo de actuación: antibióticos de amplio espectro que presenten una semivida de eliminación y una permanencia plasmática muy prolongadas y preparaciones farmacéuticas de antibióticos que garanticen una liberación retardada del principio activo desde el punto de administración⁽⁸⁾.

Los especialistas con los que hemos hablado forman un equipo de investigación, en el que se incluyen algunos profesores de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Veterinaria, cuyos trabajos en leones marinos, delfines y morsas estudian la eficacia y comportamiento de fármacos de administración en dosis únicas. De este modo, ajustan las dosis para el tratamiento de enfermedades infecciosas disminuyendo el estrés que derivado del manejo continuo de los regímenes de dosis múltiples. Estos estudios se refieren, fundamentalmente a dos cefalosporinas de tercera generación, con amplio espectro frente a los agentes patógenos Gram positivos y negativos: cefovecina y ceftiofur sódicos. Por el momento, no se ha encontrado ninguna referencia sobre la sensibilidad o resistencia a cefovecina de las bacterias que habitualmente se pueden aislar en mamíferos marinos, si bien en los trabajos preliminares realizados con este antibiótico en estas especies, parece ser que tanto delfines como leones marinos podrían incluirse en el grupo de animales cuyo mantenimiento de los niveles plasmáticos sobre la MIC es prolongado (14 y 60 días, respectivamente).

A pesar de las buenas expectativas iniciales, el ceftiofur no resulta tan atrayente en medicina de animales exóticos debido a que el preparado farmacéutico puede producir lesiones en el punto de administración, con el grave inconveniente que supone en individuos de pequeño tamaño o de gran valor. En animales de gran tamaño sí puede ser una alternativa cuando la cefovecina no ofrece un perfil cinético adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bossart GD. Emerging diseases in marine mammals: from dolphins to manatees. *Microbe*. 2007; 2:544-548.
2. Stoskopf MK, Willens S, McBain JF. Pharmaceuticals and formularies. En: CRC Handbook of Marine Mammal Medicine. Dierauf y Gulland Eds. 2nd Ed. CRC Press. Florida, USA. 2001.

3. Gales NJ, Bowen WD, Johnston DW, Kovacs KM, Littnan CI, Perrin WF, Reynolds JE, Thompson PM. Guidelines for the treatment of marine mammals in field research. *Marine Mammal Sci.* 2009; 25:725-736.
4. Dalton LM, Robeck TR. Florfenicol serum levels in beluga whales and bottlenose dolphins. IAAAM 29th Annual Conference Proceedings. San Diego. California. 1998.
5. Dalton, LM, Robeck, TR, Campbell, TW. Azithromycin serum levels in cetaceans. IAAAM 26th Annual Conference Proceedings. Mystic. Connecticut. 1995.
6. Higgins R. Bacteria and fungi of marine mammals: a review. *Can. Vet. J.* 2000; 41:105-116.
7. Morris PJ, Johnson WR, Pisani J, Bossart GD, Adams J, Reif JS, Fair PA. Isolation of culturable microorganisms from free-ranging bottlenose dolphins from the southeastern United States. *Vet. Microbiol.* 2011; 148:440-447.
8. Wernick MB, Müntener CR. Cefovecin: A new long-acting cephalosporin. *J. Exot. Pet. Med.* 2010; 19:317-322.

Recibido: 16 marzo 2012.

Aceptado: 16 diciembre 2013.