

74393

MESSINA, MARIA JIMENA

Deposito copias y envío de Manuscrito en color

2015 74393



CREER...CREAR...CRECER

DISPOSICIÓN SANGUÍNEA Y URINARIA DE MARBOFLOXACINA EN CANINOS

MV María Jimena Messina

Trabajo Final Integrador

Facultad de Agronomía y Veterinaria. Universidad Nacional de Río Cuarto.

2015

2027

74393

| |
|---------|
| MFN: |
| Clasif: |
| T. 974 |



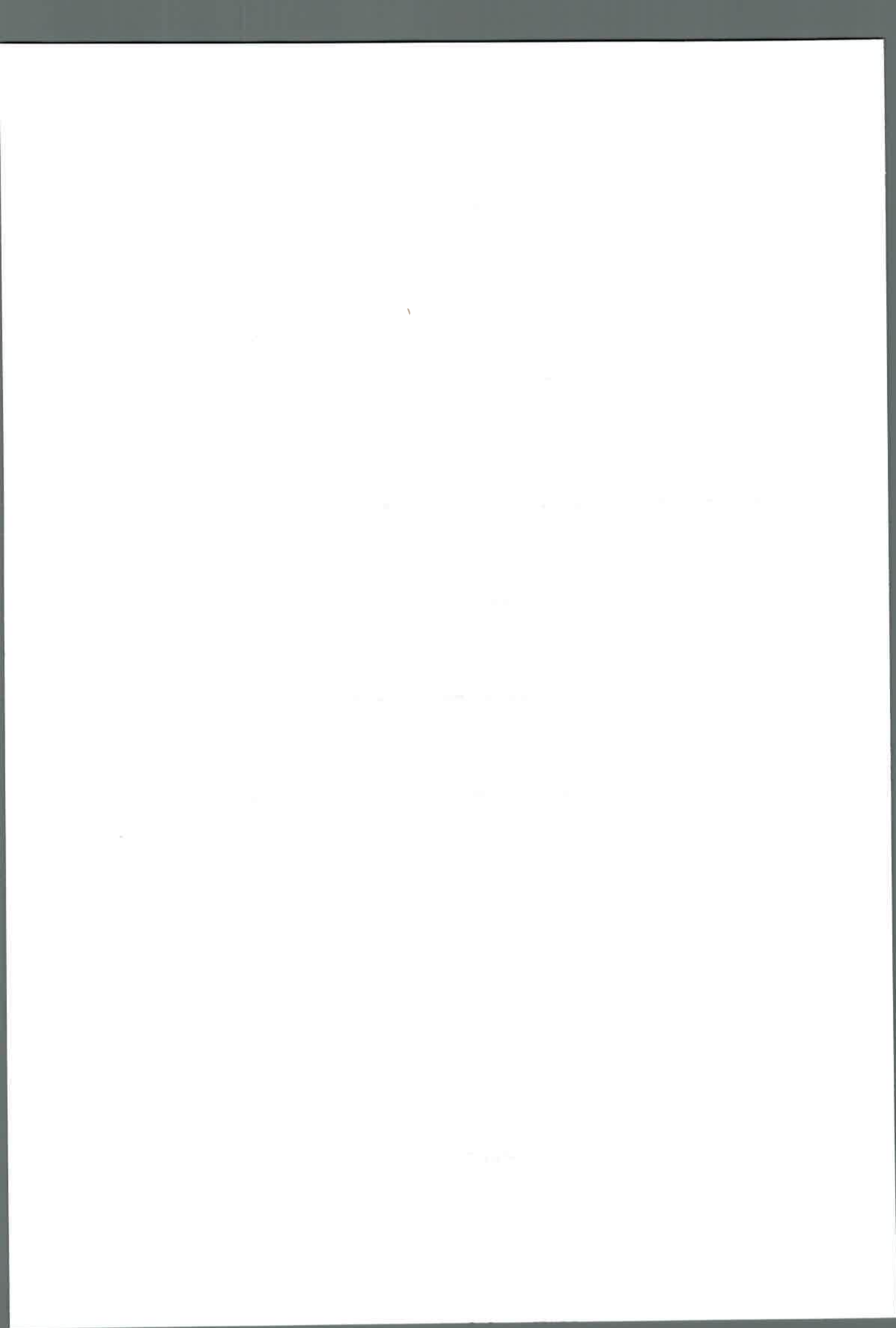
DISPOSICIÓN SANGUÍNEA Y URINARIA DE MARBOFLOXACINA EN CANINOS

Trabajo Final Integrador

María Jimena Messina

Especialidad en Clínica Médica de Perros y Gatos

Río Cuarto, 2015



DISPOSICIÓN SANGUÍNEA Y URINARIA DE MARBOFLOXACINA EN CANINOS

María Jimena Messina
Médica Veterinaria

Dr. Carlos Errecalde
Director

MSc. Guillermo Prieto
Codirector

TRIBUNAL EVALUADOR

MV. Esp. Claudio Boaglio

MSc. Lisette Betauncourt

MV Esp. Patricia Bertone

Río Cuarto, 2015

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer y dedicar este trabajo y mi crecimiento como persona y como Médica Veterinaria a:

Mi Director Dr. Carlos Errecalde y mi Co-director Msc. Guillermo Prieto que después de más de 30 años de dedicar su vida a la formación de veterinarios, siguen con las mismas ganas de realizar proyectos e investigaciones y estar constantemente enseñando no sólo Farmacología sino también estar al lado mío, preocupados para que pudiera salir adelante con la tesis.

A mi colega trasandina M.V. Natalia Francisca Urzúa Pizarro por ayudarme desinteresadamente con la parte práctica y teórica de la tesis. Ojalá yo pueda devolverte algún día, semejante favor.

A mi papá Juan Carlos Messina y a mi mamá Celina Mur por ayudarme, acompañarme y soportarme en cada etapa de mi vida y en cada desafío que emprendo.

A Gastón Minardi por estar a mi lado, por ayudarme siempre y por ser gran participe en el cumplimiento de esta tesis.

A Patricia Bertone por llevarme aquel día a la Cátedra de Farmacología para ver si podíamos encontrar un tema para desarrollar la tesis.

Río Cuarto, 2015

THEORY

1. INTRODUCTION

1.1. THE PROBLEM

1.2. THE MODEL

1.3. THE SOLUTION

1.4. THE CONCLUSION

1.5. REFERENCES

1.6. APPENDIX

1.7. BIBLIOGRAPHY

1.8. INDEX

1.9. SUMMARY

1.10. ACKNOWLEDGMENTS

1.11. NOTES

1.12. REFERENCES

1.13. APPENDIX

1.14. BIBLIOGRAPHY

1.15. INDEX

1.16. SUMMARY

1.17. ACKNOWLEDGMENTS

1.18. NOTES

1.19. REFERENCES

1.20. APPENDIX

1.21. BIBLIOGRAPHY

1.22. INDEX

1.23. SUMMARY

1.24. ACKNOWLEDGMENTS

1.25. NOTES

1.26. REFERENCES

1.27. APPENDIX

1.28. BIBLIOGRAPHY

1.29. INDEX

1.30. SUMMARY

1.31. ACKNOWLEDGMENTS

1.32. NOTES

1.33. REFERENCES

1.34. APPENDIX

1.35. BIBLIOGRAPHY

1.36. INDEX

1.37. SUMMARY

1.38. ACKNOWLEDGMENTS

1.39. NOTES

1.40. REFERENCES

1.41. APPENDIX

1.42. BIBLIOGRAPHY

1.43. INDEX

1.44. SUMMARY

1.45. ACKNOWLEDGMENTS

1.46. NOTES

1.47. REFERENCES

1.48. APPENDIX

1.49. BIBLIOGRAPHY

1.50. INDEX

1.51. SUMMARY

1.52. ACKNOWLEDGMENTS

1.53. NOTES

1.54. REFERENCES

1.55. APPENDIX

1.56. BIBLIOGRAPHY

1.57. INDEX

1.58. SUMMARY

1.59. ACKNOWLEDGMENTS

1.60. NOTES

1.61. REFERENCES

1.62. APPENDIX

1.63. BIBLIOGRAPHY

1.64. INDEX

1.65. SUMMARY

1.66. ACKNOWLEDGMENTS

1.67. NOTES

1.68. REFERENCES

1.69. APPENDIX

1.70. BIBLIOGRAPHY

1.71. INDEX

1.72. SUMMARY

1.73. ACKNOWLEDGMENTS

1.74. NOTES

1.75. REFERENCES

1.76. APPENDIX

1.77. BIBLIOGRAPHY

1.78. INDEX

1.79. SUMMARY

1.80. ACKNOWLEDGMENTS

1.81. NOTES

1.82. REFERENCES

1.83. APPENDIX

1.84. BIBLIOGRAPHY

1.85. INDEX

1.86. SUMMARY

1.87. ACKNOWLEDGMENTS

1.88. NOTES

1.89. REFERENCES

1.90. APPENDIX

1.91. BIBLIOGRAPHY

1.92. INDEX

1.93. SUMMARY

1.94. ACKNOWLEDGMENTS

1.95. NOTES

1.96. REFERENCES

1.97. APPENDIX

1.98. BIBLIOGRAPHY

1.99. INDEX

1.100. SUMMARY

1.101. ACKNOWLEDGMENTS

1.102. NOTES

1.103. REFERENCES

1.104. APPENDIX

1.105. BIBLIOGRAPHY

1.106. INDEX

1.107. SUMMARY

1.108. ACKNOWLEDGMENTS

1.109. NOTES

1.110. REFERENCES

1.111. APPENDIX

1.112. BIBLIOGRAPHY

1.113. INDEX

1.114. SUMMARY

1.115. ACKNOWLEDGMENTS

1.116. NOTES

1.117. REFERENCES

1.118. APPENDIX

1.119. BIBLIOGRAPHY

1.120. INDEX

1.121. SUMMARY

1.122. ACKNOWLEDGMENTS

1.123. NOTES

1.124. REFERENCES

1.125. APPENDIX

1.126. BIBLIOGRAPHY

1.127. INDEX

1.128. SUMMARY

1.129. ACKNOWLEDGMENTS

1.130. NOTES

1.131. REFERENCES

1.132. APPENDIX

1.133. BIBLIOGRAPHY

1.134. INDEX

1.135. SUMMARY

1.136. ACKNOWLEDGMENTS

1.137. NOTES

1.138. REFERENCES

1.139. APPENDIX

1.140. BIBLIOGRAPHY

1.141. INDEX

1.142. SUMMARY

1.143. ACKNOWLEDGMENTS

1.144. NOTES

1.145. REFERENCES

1.146. APPENDIX

1.147. BIBLIOGRAPHY

1.148. INDEX

1.149. SUMMARY

1.150. ACKNOWLEDGMENTS

1.151. NOTES

1.152. REFERENCES

1.153. APPENDIX

1.154. BIBLIOGRAPHY

1.155. INDEX

1.156. SUMMARY

1.157. ACKNOWLEDGMENTS

1.158. NOTES

1.159. REFERENCES

1.160. APPENDIX

1.161. BIBLIOGRAPHY

1.162. INDEX

1.163. SUMMARY

1.164. ACKNOWLEDGMENTS

1.165. NOTES

1.166. REFERENCES

1.167. APPENDIX

1.168. BIBLIOGRAPHY

1.169. INDEX

1.170. SUMMARY

1.171. ACKNOWLEDGMENTS

1.172. NOTES

1.173. REFERENCES

1.174. APPENDIX

1.175. BIBLIOGRAPHY

1.176. INDEX

1.177. SUMMARY

1.178. ACKNOWLEDGMENTS

1.179. NOTES

1.180. REFERENCES

1.181. APPENDIX

1.182. BIBLIOGRAPHY

1.183. INDEX

1.184. SUMMARY

1.185. ACKNOWLEDGMENTS

1.186. NOTES

1.187. REFERENCES

1.188. APPENDIX

1.189. BIBLIOGRAPHY

1.190. INDEX

1.191. SUMMARY

1.192. ACKNOWLEDGMENTS

1.193. NOTES

1.194. REFERENCES

1.195. APPENDIX

1.196. BIBLIOGRAPHY

1.197. INDEX

1.198. SUMMARY

1.199. ACKNOWLEDGMENTS

1.200. NOTES

1.201. REFERENCES

1.202. APPENDIX

1.203. BIBLIOGRAPHY

1.204. INDEX

1.205. SUMMARY

1.206. ACKNOWLEDGMENTS

1.207. NOTES

1.208. REFERENCES

1.209. APPENDIX

1.210. BIBLIOGRAPHY

1.211. INDEX

1.212. SUMMARY

1.213. ACKNOWLEDGMENTS

1.214. NOTES

1.215. REFERENCES

1.216. APPENDIX

1.217. BIBLIOGRAPHY

1.218. INDEX

1.219. SUMMARY

1.220. ACKNOWLEDGMENTS

1.221. NOTES

1.222. REFERENCES

1.223. APPENDIX

1.224. BIBLIOGRAPHY

1.225. INDEX

1.226. SUMMARY

1.227. ACKNOWLEDGMENTS

1.228. NOTES

1.229. REFERENCES

1.230. APPENDIX

1.231. BIBLIOGRAPHY

1.232. INDEX

1.233. SUMMARY

1.234. ACKNOWLEDGMENTS

1.235. NOTES

1.236. REFERENCES

1.237. APPENDIX

1.238. BIBLIOGRAPHY

1.239. INDEX

1.240. SUMMARY

1.241. ACKNOWLEDGMENTS

1.242. NOTES

1.243. REFERENCES

1.244. APPENDIX

1.245. BIBLIOGRAPHY

1.246. INDEX

1.247. SUMMARY

1.248. ACKNOWLEDGMENTS

1.249. NOTES

1.250. REFERENCES

1.251. APPENDIX

1.252. BIBLIOGRAPHY

1.253. INDEX

1.254. SUMMARY

1.255. ACKNOWLEDGMENTS

1.256. NOTES

1.257. REFERENCES

1.258. APPENDIX

1.259. BIBLIOGRAPHY

1.260. INDEX

1.261. SUMMARY

1.262. ACKNOWLEDGMENTS

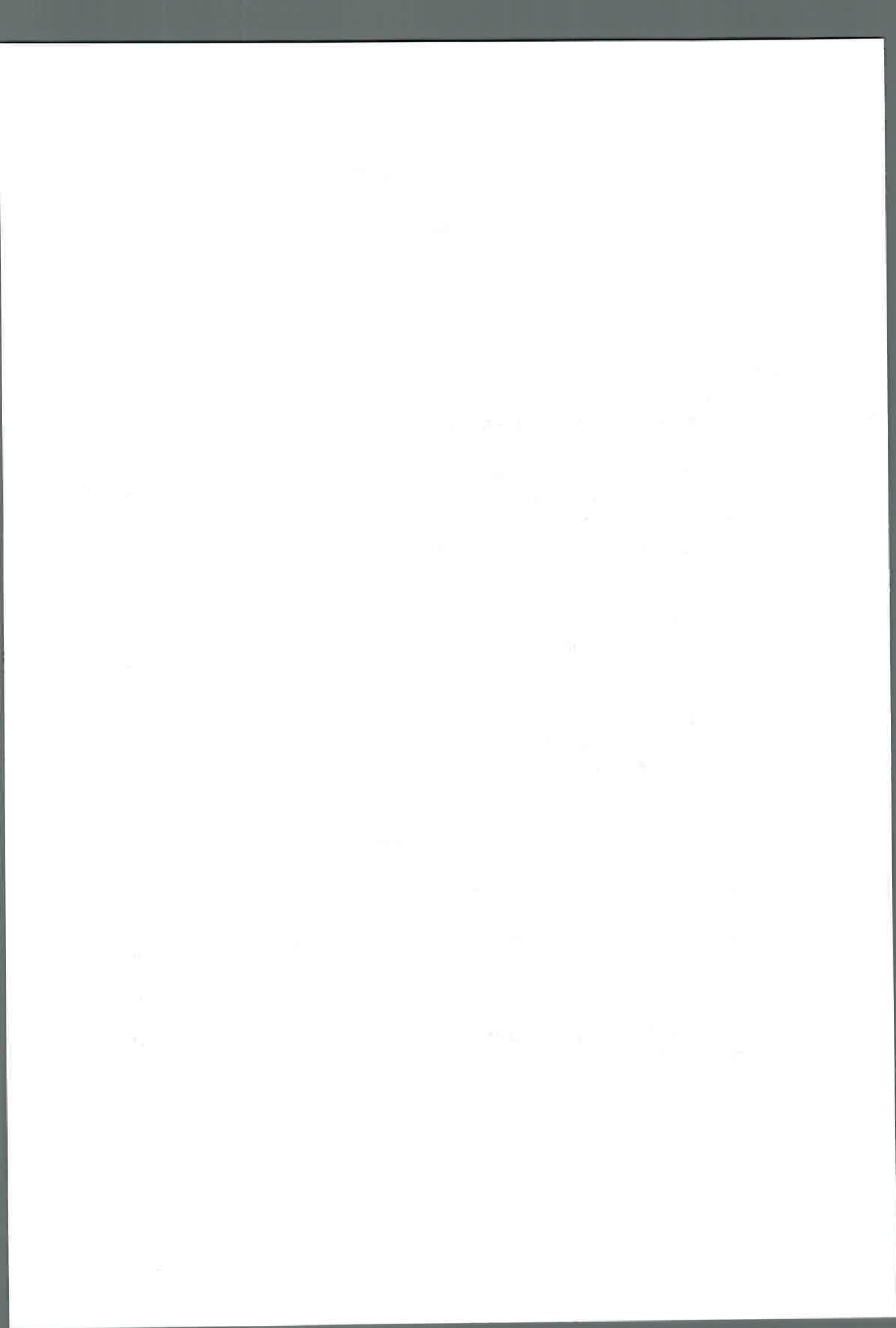
1.263. NOTES

1.264. REFERENCES



INDICE

| | Pág |
|---|-----|
| INDICE DE CONTENIDOS..... | i |
| INDICE DE TABLAS..... | ii |
| INDICE DE FIGURAS..... | ii |
| RESUMEN..... | iii |
| SUMMARY..... | v |
| 1.INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1 PRINCIPIOS DE LA TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA..... | 1 |
| 1.1.1 Farmacocinética de antimicrobianos..... | 3 |
| 1.1.2 El análisis farmacocinético..... | 7 |
| 1.1.3 Integración farmacodinamia-farmacocinética..... | 10 |
| 1.1.3 Integración farmacodinamia-farmacocinética..... | 11 |
| 1.2 FLUOROQUINOLONAS..... | 12 |
| 1.2.1 Relación estructura-actividad..... | 14 |
| 1.2.2 Farmacodinamia..... | 15 |
| 1.2.3 Farmacocinética..... | 15 |
| 1.2.4 Efectos adversos..... | 16 |
| 1.2.5 Marbofloxacina..... | 17 |
| 1.2.5 Marbofloxacina..... | 23 |
| 2.HIPOTESIS..... | 23 |
| 3.OBJETIVOS..... | 23 |
| 3.1 Objetivo general..... | 23 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 24 |
| 4.MATERIAL Y METODOS..... | 24 |
| 4.1 Animales..... | 24 |
| 4.2 Soluciones stock..... | 24 |
| 4.3 Soluciones para las curvas de calibración..... | 25 |
| 4.4 Fase móvil..... | 25 |
| 4.5 Tratamiento de las muestras..... | 25 |
| 4.6 Procedimiento de separación y cuantificación..... | 25 |
| 4.7 Cálculo de concentraciones plasmáticas y urinarias de | |
| 4.8 marbofloxacina..... | 26 |
| 4.9 Análisis farmacocinético..... | 27 |
| 5.RESULTADOS..... | 28 |
| 6. DISCUSION Y CONCLUSIONES..... | 29 |
| 7. BIBLIOGRAFIA..... | 35 |



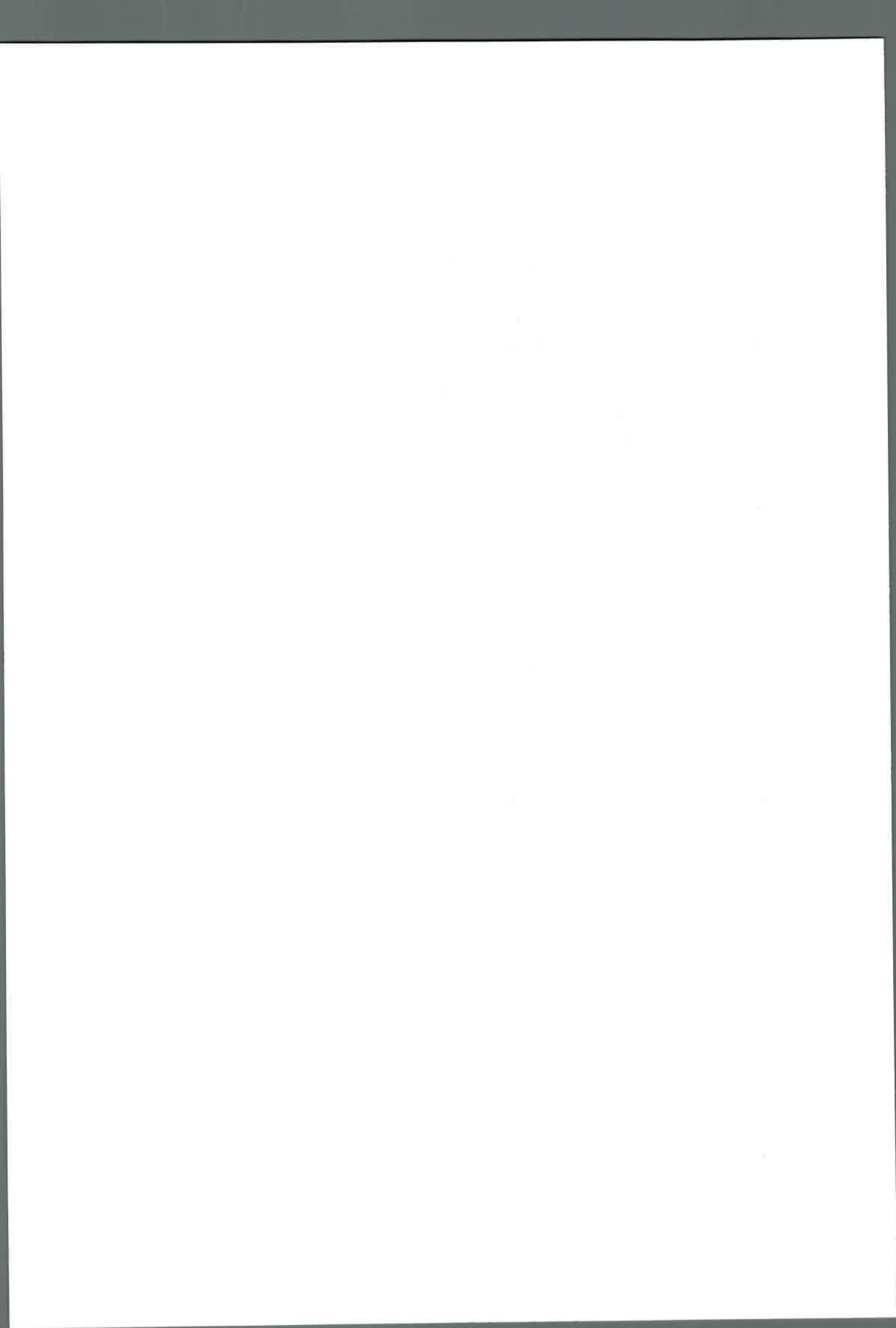


INDICE DE FIGURAS

| | Pág |
|---|-----|
| 1. Interacción huésped, microorganismo y antimicrobiano..... | 3 |
| 2. Curvas plasmáticas generadas por distintas vías de administración de fármacos..... | 4 |
| 3. Procesos de distribución y eliminación de fármacos..... | 9 |
| 4. Integración PK-PD..... | 11 |
| 5. Modificaciones en el núcleo básico de las quinolonas (Boswell & Wise, 1998)..... | 13 |
| 6. Farmacoforo de marbofloxacin..... | 18 |
| 7. Niveles plasmáticos por aplicación intramuscular de 2 mg/kg de marbofloxacin en caninos..... | 28 |

INDICE DE TABLAS

| | Pág |
|---|-----|
| 1. Concentraciones de marbofloxacin ($X \pm DE$) conseguidos en tiempos en plasma y orina en distintos tiempos post aplicación..... | 28 |
| 2. Parámetros farmacocinéticos determinados en caninos por aplicación de 2 mg/kg de marbofloxacin por vía intramuscular..... | 29 |





RESUMEN

DISPOSICIÓN SANGUÍNEA Y URINARIA DE MARBOFLOXACINA EN CANINOS

Marbofloxacin es una sustancia moderadamente liposoluble de uso exclusivo en Medicina Veterinaria perteneciente a las fluoroquinolonas de segunda generación. Está provista de excelente actividad bactericida concentración dependiente sobre microorganismos Gram positivos, negativos y micoplasmas relevantes en Medicina Veterinaria debido a la interacción con la enzima ADN girasa. Los antecedentes disponibles en animales domésticos indican excelente perfil cinético por aplicación oral y parenteral. Considerando que las referencias cinéticas disponibles en caninos son limitadas, este trabajo se realizó con los objetivos de describir el perfil farmacocinético plasmático y los niveles urinarios de marbofloxacin. Como sujetos experimentales se utilizaron caninos mestizos (N= 6), clínicamente sanos, de 4.5 ± 2.4 años de edad, de 26.4 ± 6.3 kg de peso corporal que recibieron una dosis única intramuscular de 2 mg/kg de marbofloxacin comercial (Marbocyl 2%, Vetoquinol, España). En distintos tiempos hasta las 24 horas siguientes post aplicación se tomaron muestras de sangre que fueron centrifugadas de inmediato y sólo en los animales machos (N= 4) se obtuvieron muestras de orina a las 4, 8, 12 y 24 horas siguientes a la aplicación. El ensayo preparativo consistió en la extracción líquido-líquido del analito, utilizando 200 μ L de muestra (plasma u orina, según corresponda), 200 μ L de agua, 800 μ L de metanol y enrofloxacin como estándar interno. El conjunto se sometió a agitación por vortex durante 30" y luego de un reposo de 30' a temperatura ambiente fue centrifugado a 13500 rpm a 4°C durante 25'. La separación y cuantificación se realizó a temperatura ambiente por HPLC mediante elusión isocrática en fase reversa utilizando columna C-18 y lectura por detector de fluorescencia establecido a 295 nm de excitación y 490 nm de emisión, fase móvil compuesta por agua, acetonitrilo y trietilamina (79:19:1 v/v/v) ajustada a pH 3. En cada animal, los datos de concentraciones plasmáticas versus tiempo se analizaron por el software no compartimental PK Solution 2.0 con el propósito de calcular parámetros

[The page contains extremely faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the document. The text is too light to transcribe accurately.]



cinéticos robustos. Los resultados del estudio cinético son similares a los informados con este antimicrobiano en otras especies domésticas e indican que en caninos mestizos adultos experimenta pronta absorción, rápida y amplia distribución según indican los $t_{1/2\text{abs}}$ y $t_{1/2\alpha}$ de 0.3 ± 0.1 y 1.6 ± 0.9 h, respectivamente. Marbofloxacin exhibe un $C_{\text{máx}}$ de 1.1 ± 0.18 $\mu\text{g/ml}$ logrado a las 1.1 ± 0.4 h. Los amplios valores de $t_{1/2\beta}$ y TMR y el reducido CI conseguidos de 14.1 ± 2.8 h; 19.5 ± 4.3 h y 1.7 ± 0.2 ml/min/kg, respectivamente, reflejan extensa permanencia superando los antecedentes provistos por otras fluoroquinolonas en caninos y lenta depuración. El V_d obtenido de 2.1 ± 0.4 L/kg sugiere amplia distribución a tejidos. La aplicación intramuscular de 2 mg/kg determina niveles plasmáticos inmediatos que perduran hasta las 24 h y excepto *Pseudomonas spp*, exceden la CMI de patógenos relevantes. El cociente predictor de eficacia recomendado para fluoroquinolonas ABC/CMI obtenido indica que 2 mg/kg por vía intramuscular es suficiente para garantizar eficacia terapéutica frente a microorganismos con una CMI ≤ 0.15 $\mu\text{g/ml}$. Los niveles urinarios son más significativos que los plasmáticos, no obstante se requieren nuevos estudios que avalen el empleo de este antimicrobiano con la dosis y vía de aplicación utilizada en esta experiencia.



SUMMARY

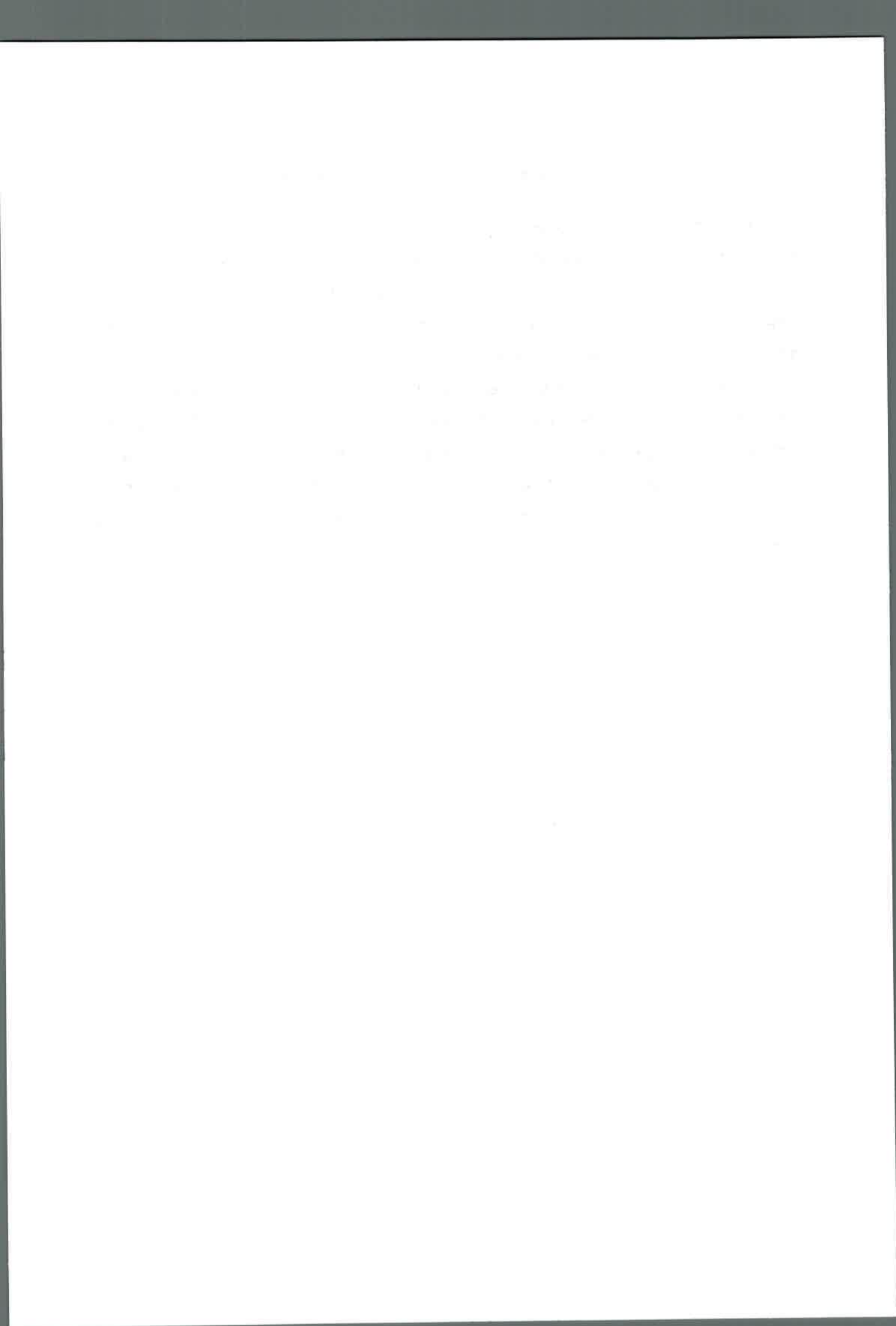
BLOOD AND URINE DISPOSITION OF MARBOFLOXACIN IN CANINE

Marbofloxacin is a moderately soluble substance for exclusive use in veterinary medicine belonging to the second generation fluoroquinolones. Provided with concentration dependent bactericidal activity on Gram positive, negative and mycoplasmas interacting with the enzyme DNA gyrase. Available data indicates excellent kinetic profile for oral and parenteral application. Whereas kinetic references in dogs are limited, the aim of this study was to describe the kinetic profile in plasma and urinary levels of marbofloxacin. Crossbred dogs were used as experimental subjects (N = 6), clinically healthy, 4.5 ± 2.4 years of age, 26.4 ± 6.3 kg of bodyweight, given a single intramuscular 2 mg/kg dose of commercial Marbofloxacin (Marbocyl 2% ,Vetoquinol, Spain). Blood samples were obtained at various times after application until 24 hours and centrifuged immediately after its extraction. Only in male animals (N = 4) urine samples were collected at 4, 8, 12 and 24 hours. Preparative assay consisted in a liquid-liquid extraction of the analyte using 200 μ L of sample (plasma or urine, as appropriate), 200 mL of water, 800 mL of methanol and enrofloxacin as internal standard. The whole was agitated by vortex for 30 "and after standing for 30 'at room temperature was centrifuged at 13500 rpm at 4 ° C for 25'. Separation and quantification was performed at room temperature by HPLC using isocratic elution using reverse phase C-18 column and fluorescence detector set to 295 nm excitation and 490 nm emission, mobile phase composed of water, acetonitrile and triethylamine (79:19:1 v/v/v) adjusted to pH 3. In each animal, the plasma concentration data versus time were analyzed by non-compartmental PK Solution 2.0 software in order to calculate kinetic robust parameters. The results of kinetic study are similar to those reported with this antimicrobial in other domestic species and indicates in adult crossbred dogs marbofloxacin absorption is fast, being fast and elevated its distribution too, as indicated by $t_{1/2\alpha}$ 0.3 ± 0.1 and $t_{1/2\text{abs}}$ 1.6 ± 0.9 hours. Marbofloxacin

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is too light to transcribe accurately.



C_{max} was $1.1 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ achieved at 1.1 ± 0.4 hours. High levels of $t_{1/2\beta}$ and TMR and reduced Cl, 14.1 ± 2.8 hours; 19.5 ± 4.3 hours and $1.7 \pm 0.2 \text{ ml/min/ kg}$, respectively, indicates prolonged stay, which exceed those of other quinolones in dogs and slower clearance. $2.1 \pm 0.4 \text{ L/kg}$ volume of distribution (V_d) suggests an extensive tissue distribution. A single intramuscular dose of 2 mg/kg produced rapid plasma levels that last up to 24 hours, exceeding the MIC of most relevant pathogens except for *Pseudomonas spp.* The predictor of efficacy for fluoroquinolones AUC/MIC obtained, indicates that 2 mg/kg intramuscularly is enough to ensure therapeutic efficacy against microorganisms with $\text{MIC} \leq 0.15 \mu\text{/ml}$. Urinary levels are more significant than plasma, however new studies supporting the use of this antimicrobial dose and route of application are required.



DISPOSICIÓN SANGUÍNEA Y URINARIA DE MARBOFLOXACINA EN CANINOS

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PRINCIPIOS DE LA TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA

Un logro relevante en la historia de la humanidad fue el advenimiento de la antibioticoterapia, introducida a mediados del siglo XX, tras el descubrimiento por Ehrlich en 1909 de los compuestos arsenicales utilizados para combatir la sífilis, en 1935 de las sulfonamidas por Domagk y de las penicilinas por Alexander Fleming, durante la II Guerra Mundial (Maddison *et al.*, 2008a; Pintilie, 2012; Giguère, 2013).

Los antimicrobianos constituyen la base fundamental del tratamiento de las enfermedades infecciosas, uno de los problemas más frecuentes y causantes de elevada morbi-mortalidad en animales domésticos. Estas sustancias son naturales como los antibióticos o proceden de origen sintético como los antimicrobianos, capaces de desplegar acciones bacteriostáticas cuando interfieren con el desarrollo microbiano o bactericidas si provocan su destrucción.

La aplicación de estos fármacos modificó favorablemente el escenario de lucha contra las enfermedades infectocontagiosas. Se administran con el propósito de lograr la curación clínica-bacteriológica, al obtener niveles efectivos en el sitio de infección durante el tiempo suficiente para controlar el crecimiento o eliminar el microorganismo involucrado, sin afectar al huésped (Guardabassi & Kruse, 2008; Maddison *et al.*, 2008a; Boothe & Silverstein, 2009; Baggot & Giguère, 2013).

Los antimicrobianos son herramientas relevantes en la clínica de pequeños animales. Sin embargo, no siempre se hace un empleo responsable de estos recursos, fundamentado en sus propiedades farmacológicas (Watson & Maddison, 2001; Mateus *et al.*, 2014).

Según Apley *et al.* (2010), los fármacos aprobados con este destino son insuficientes y para salvar este inconveniente, se aplican antibacterianos utilizados en humanos.

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions.

2. It is essential to ensure that all entries are supported by proper documentation and receipts.

3. Regular audits should be conducted to verify the accuracy of the records and identify any discrepancies.

4. The second part of the document outlines the procedures for handling cash and credit transactions.

5. All cash receipts should be recorded immediately and deposited in a secure bank account.

6. Credit sales should be recorded at the time of sale, and the amount should be tracked until payment is received.

7. The third part of the document provides guidelines for managing inventory and stock levels.

8. Inventory should be counted regularly to ensure that the records match the actual physical stock.

9. Any discrepancies between the records and the physical stock should be investigated and resolved promptly.

10. The fourth part of the document discusses the importance of maintaining accurate financial statements.

11. These statements should be prepared on a regular basis and reviewed by a qualified professional.

12. The fifth part of the document provides information on the various taxes and duties that may apply.

13. It is important to understand the applicable tax laws and to file returns accurately and on time.

14. The sixth part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all assets and liabilities.

15. These records should be updated regularly and reviewed to ensure that they are accurate and complete.

16. The seventh part of the document provides information on the various financial ratios and metrics that can be used to analyze the company's performance.

17. These ratios can help management identify areas of strength and weakness and make informed decisions about the future of the company.

La extrapolación de información farmacológica sin los estudios que avalen este procedimiento implica riesgos, como la eventual toxicidad, resultados terapéuticos insatisfactorios y además, el uso inadecuado puede promover la manifestación de resistencia debido a resultados inciertos por las diferencias anatómicas y funcionales, particularmente referidas a los procesos metabólicos y/o excreción de fármacos, con obvias implicancias farmacocinéticas (Watson & Maddison, 2001; Boothe & Silverstein, 2009; Apley *et al.*, 2010). La situación expuesta evidencia la necesidad de establecer pautas que orienten al uso responsable de estos recursos (Guardabassi & Kruse, 2008; Jerzsele, 2012; Mateus *et al.*, 2014).

Las infecciones urinarias son las patologías más demandantes de antibacterianos en la clínica de pequeños animales (Liu *et al.*, 2013; Jessen *et al.*, 2015), generalmente asociadas a *Escherichia coli* (Olin & Bartges, 2015). Suelen tratarse con diferentes antimicrobianos, inclusive fluoroquinolonas (Liu *et al.*, 2012; Olin & Bartges, 2015), debido a los significativos niveles urinarios provistos (Boothe & Silverstein, 2009; Čonková *et al.*, 2009; Daly & Silverstein, 2009).

Sin embargo, en todo el mundo se reporta una tendencia creciente de resistencia de *E. coli* frente estas sustancias (Cooke *et al.* 2002; Hopkins *et al.*, 2005; Shaheen *et al.*, 2011), que en ciertos casos alcanza el 40% (Boothe *et al.*, 2006), situación que restringe el éxito terapéutico (Liu *et al.*, 2013; Olin & Bartges, 2015).

La selección del fármaco adecuado y el diseño de un régimen posológico dependen del patógeno causal, mientras la eficacia terapéutica está subordinada por la compleja interacción entre el animal, la farmacodinamia y la farmacocinética, según la figura 1 (Maddison *et al.*, 2008a; Lees *et al.*, 2008; Boothe & Silverstein, 2009).

The first part of the paper discusses the general theory of the firm, focusing on the relationship between the firm's production function and its cost function. It is shown that the firm's cost function is derived from its production function and the prices of its inputs. The firm's profit function is then derived from its cost function and the price of its output. The firm's optimal input levels are determined by the first-order conditions of its profit function.

The second part of the paper discusses the empirical estimation of the firm's production function. It is shown that the firm's production function can be estimated using the method of moments. The method of moments involves equating the sample moments of the firm's output and input levels to the theoretical moments of the firm's production function. The firm's production function is then estimated by solving the resulting system of equations.

The third part of the paper discusses the empirical estimation of the firm's cost function. It is shown that the firm's cost function can be estimated using the method of moments. The method of moments involves equating the sample moments of the firm's cost and input levels to the theoretical moments of the firm's cost function. The firm's cost function is then estimated by solving the resulting system of equations.

The fourth part of the paper discusses the empirical estimation of the firm's profit function. It is shown that the firm's profit function can be estimated using the method of moments. The method of moments involves equating the sample moments of the firm's profit and input levels to the theoretical moments of the firm's profit function. The firm's profit function is then estimated by solving the resulting system of equations.

The fifth part of the paper discusses the empirical estimation of the firm's optimal input levels. It is shown that the firm's optimal input levels can be estimated using the method of moments. The method of moments involves equating the sample moments of the firm's optimal input levels to the theoretical moments of the firm's optimal input levels. The firm's optimal input levels are then estimated by solving the resulting system of equations.

The author would like to thank the following people for their helpful comments: [names]. This research was supported by the National Science Foundation.

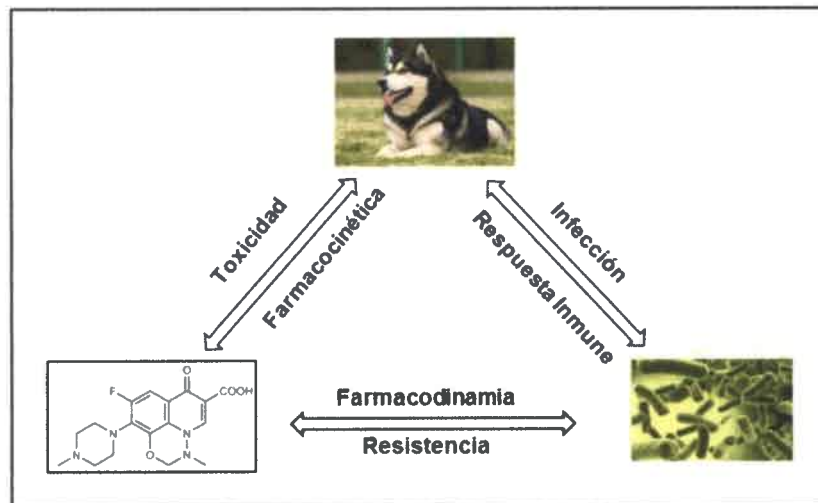


Figura 1: interacción huésped, microorganismo y antimicrobiano.

La **farmacodinamia** denota la selectividad sobre el microorganismo causal, se determina según la concentración mínima inhibitoria o CMI, de la bacteria que es la concentración del antimicrobiano que logra inhibir el crecimiento

1.1.1 Farmacocinética de antimicrobianos

El conocimiento de la disposición de una molécula de medicamento en los distintos fluidos corporales, órganos y tejidos, es el paso inicial para comprender su capacidad para acceder al sitio de acción en cantidad suficiente y por el tiempo necesario para actuar antes de su eliminación del organismo (Baggot & Giguère, 2013).

La **farmacocinética** es la rama de la farmacología que estudia la disposición del fármaco en el animal, producto de diferentes procesos simultáneos que abarcan la absorción, distribución, metabolismo y eliminación, determinantes de una curva de concentración plasmática vs tiempo, diferente según se aplique intra ó extravascular - según indica la figura 2- también consecuente con los niveles que alcanza en el tejido infectado, donde, es requerido en niveles competentes para el control de la infección (Beltrán, 2004; Maddison *et al*, 2008a; Boothe & Silverstein, 2009).

1. The first part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the solutions of the system (1) as $t \rightarrow \infty$.

2. In the second part, we consider the problem of the stability of the solutions of the system (1) with respect to the initial conditions.

3. The third part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the solutions of the system (1) as $t \rightarrow \infty$.

4. In the fourth part, we consider the problem of the stability of the solutions of the system (1) with respect to the initial conditions.

5. The fifth part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the solutions of the system (1) as $t \rightarrow \infty$.

6. In the sixth part, we consider the problem of the stability of the solutions of the system (1) with respect to the initial conditions.

7. The seventh part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the solutions of the system (1) as $t \rightarrow \infty$.

8. In the eighth part, we consider the problem of the stability of the solutions of the system (1) with respect to the initial conditions.

9. The ninth part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the solutions of the system (1) as $t \rightarrow \infty$.

10. In the tenth part, we consider the problem of the stability of the solutions of the system (1) with respect to the initial conditions.

11. The eleventh part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the solutions of the system (1) as $t \rightarrow \infty$.

12. In the twelfth part, we consider the problem of the stability of the solutions of the system (1) with respect to the initial conditions.

13. The thirteenth part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the solutions of the system (1) as $t \rightarrow \infty$.

14. In the fourteenth part, we consider the problem of the stability of the solutions of the system (1) with respect to the initial conditions.

15. The fifteenth part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the solutions of the system (1) as $t \rightarrow \infty$.

16. In the sixteenth part, we consider the problem of the stability of the solutions of the system (1) with respect to the initial conditions.

17. The seventeenth part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the solutions of the system (1) as $t \rightarrow \infty$.

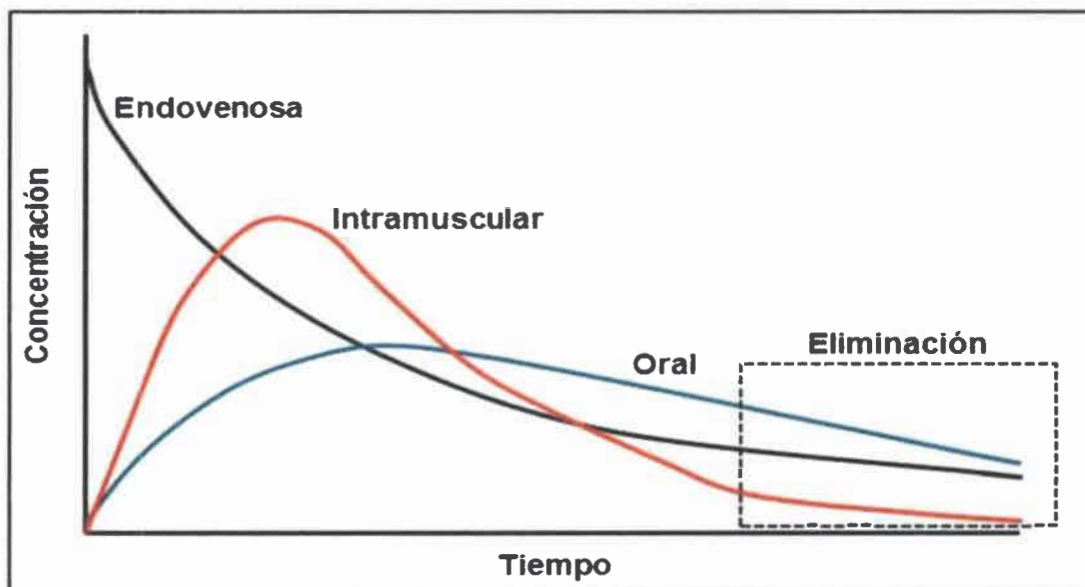


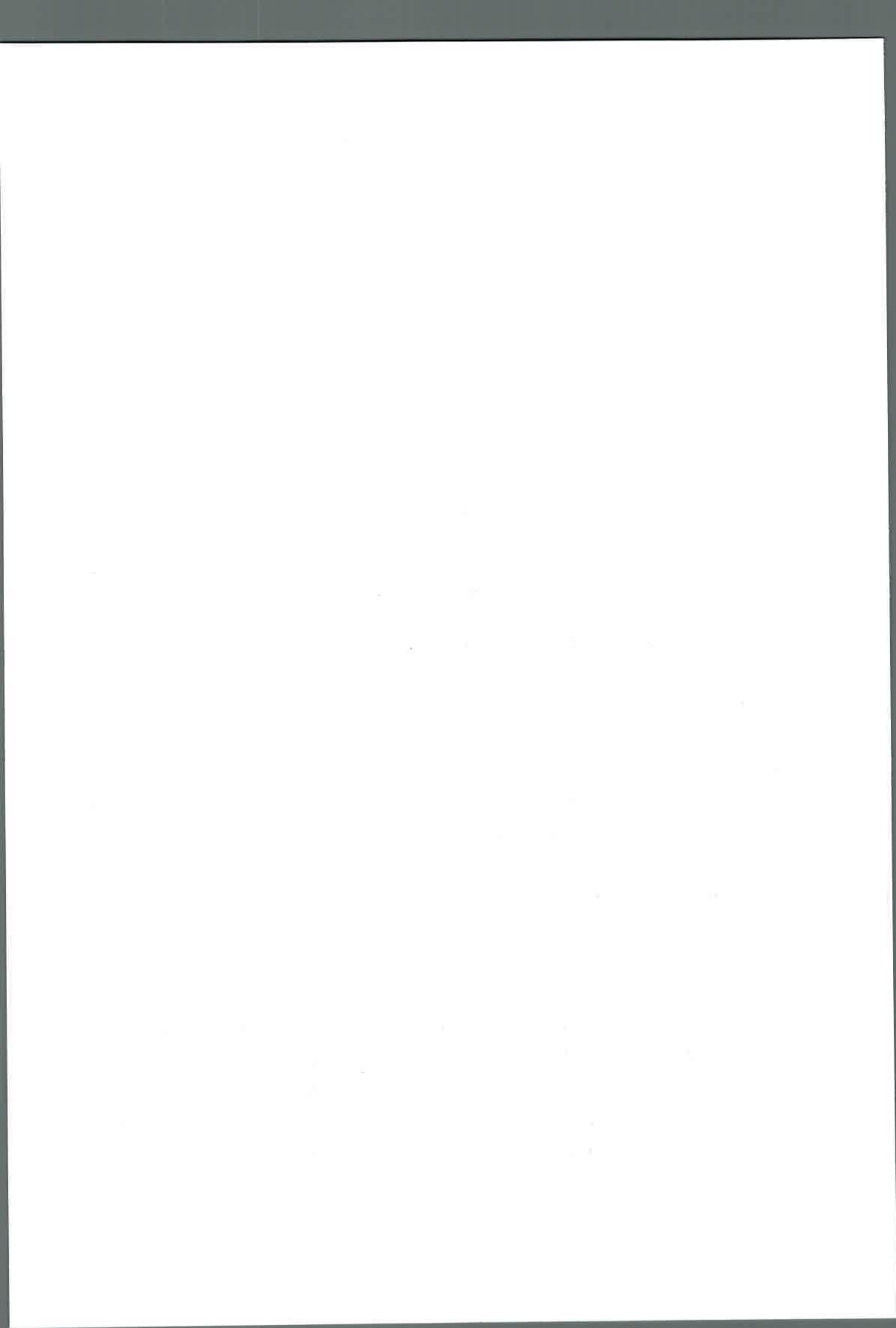
Figura 2: curvas plasmáticas generadas por distintas vías de administración de fármacos.

Luego de la administración intravenosa, el fármaco accede directamente al torrente sanguíneo; en cambio por la vía extravascular requiere de su **absorción**, etapa que radica en el ingreso al torrente circulatorio a partir del punto de aplicación, una vez liberado de su forma farmacéutica (Urso *et al.*, 2002; Maddison *et al.*, 2008b; Rowe, 2012).

El proceso de absorción difiere según la naturaleza fisicoquímica del fármaco, la formulación farmacéutica empleada y la particularidad del sitio de administración (Lees *et al.*, 2008; Maddison *et al.*, 2008a; Jerzsele, 2012; Rowe, 2012).

La absorción se expresa por el $C_{m\acute{a}x}$ o concentración sérica máxima y el $T_{m\acute{a}x}$ o tiempo que se obtiene el $C_{m\acute{a}x}$, ambos parámetros revelan la capacidad de un fármaco para acceder a la circulación sistémica sin indicar los características de la absorción (Urso *et al.*, 2002; Maddison *et al.*, 2008a).

El área bajo la curva, ABC, refleja la exposición acumulativa temporal del fármaco. El ABC permite estimar otros parámetros cinéticos como el clearance total (Cl), el volumen de distribución (V_d) y el tiempo medio de residencia (TMR) y realizar los cálculos de biodisponibilidad (F), que refiere a la fracción de la dosis administrada que accede inalterada a la circulación sistémica, estimada por el cociente área bajo la



curva de administración extravascular por el área bajo la curva generada por la aplicación intravenosa (Urso *et al.*, 2002; Maddison *et al.*, 2008a; Jerzsele, 2012).

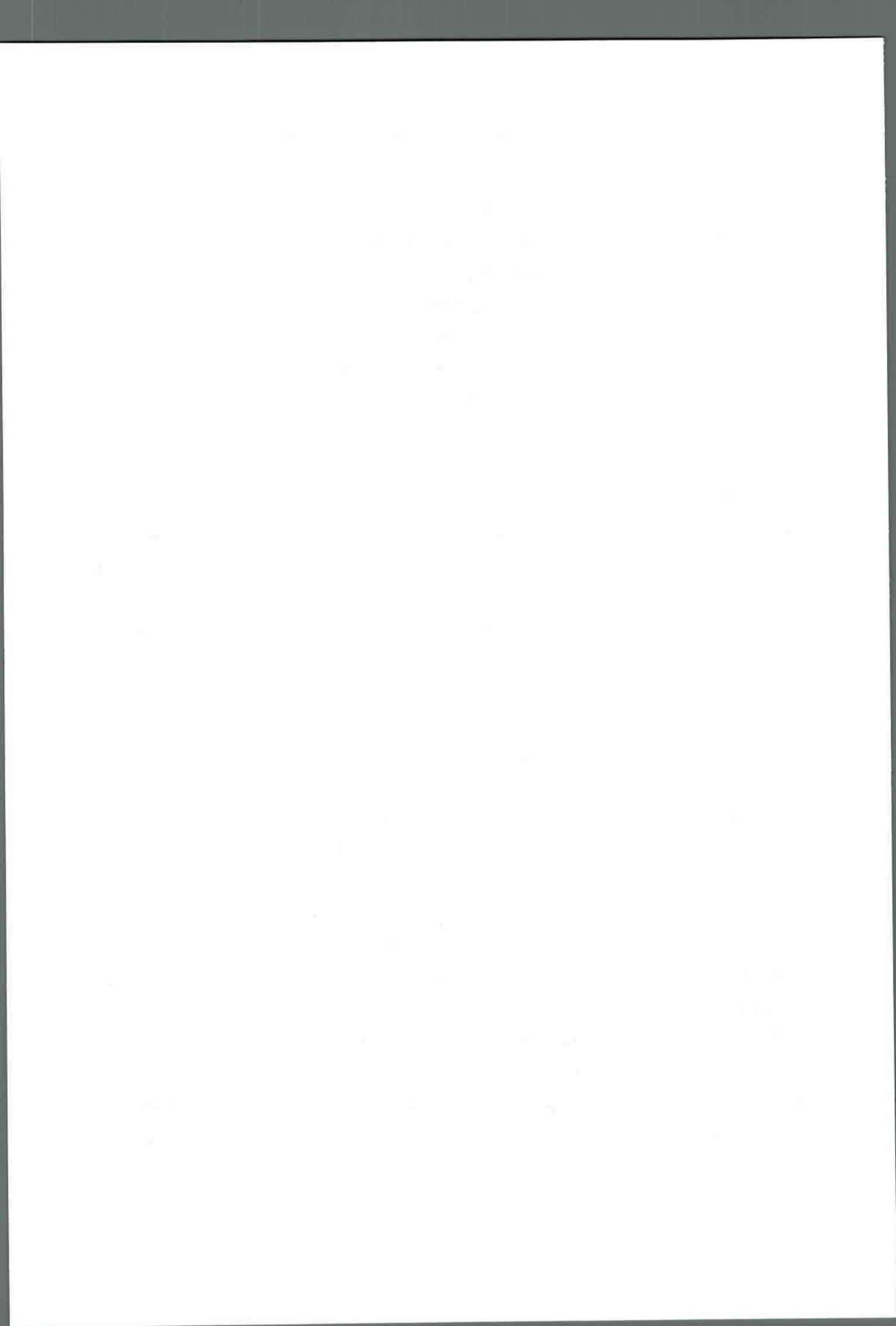
El proceso de **distribución** implica la transferencia del fármaco a distintos tejidos, inclusive el sitio de acción. La difusión del fármaco del plasma a los tejidos extravasculares se produce a favor de gradiente y depende del tamaño molecular, liposolubilidad, pKa del fármaco, pH local, mecanismos de transporte celular específicos y grado de unión a las proteínas plasmáticas (Lees *et al.*, 2008; Maddison *et al.*, 2008a; Riviere, 2011).

La mayoría de los antibacterianos provistos de acción sistémica son ácidos o bases débiles, que en solución a pH fisiológico se encuentran en forma ionizada y no ionizada. Las moléculas ionizadas son poco liposolubles y presentan dificultades para atravesar membranas celulares, limitando su distribución al fluido extracelular, en tanto las no ionizadas son lipofílicas y difunden pasivamente hasta conseguir un equilibrio dinámico de concentraciones (Lees *et al.*, 2008; Jerzsele, 2012; Baggot & Giguère, 2013).

La relación fármaco ionizado/no ionizado deriva de su constante de disociación o pKa, según el pH del medio, por lo tanto, el gradiente de pH entre el plasma y los tejidos establece en gran medida los niveles tisulares: los ácidos débiles, en gran parte ionizados en la sangre (pH= 7.4), se transfieren poco a los tejidos. En cambio, generalmente los fármacos básicos logran niveles tisulares mayores a las séricos, siempre que sean lipofílicos (Lees *et al.*, 2008; Jerzsele, 2012; Baggot & Giguère, 2013).

El volumen aparente de distribución o Vd, es un factor que relaciona la dosis total suministrada con la concentración plasmática y se formula en L/kg de peso corporal. El Vd expresa la dimensión de la fase de distribución, sin un significado fisiológico definido puesto que refiere a un compartimiento hipotético requerido para contener la cantidad de fármaco existente en el organismo si éste obtuviera la misma concentración que en el plasma (Riviere, 2011; Rowe, 2012).

Algunos fármacos son inactivados por el **metabolismo**, otros se biotransforman en metabolitos activos y otros se eliminan sin modificación. Las reacciones metabólicas



de Fase I implican cambios en la molécula que suponen menor actividad biológica mientras las reacciones de Fase II se producen por conjugación con sustancias endógenas como el ácido glucurónico, tendientes a promover la eliminación (Riviere, 2011; Jerzsele, 2012; Baggot & Giguère, 2013).

En conjunto con el metabolismo, la eliminación engloba acontecimientos encaminados a la excreción del fármaco del organismo. El clearance (Cl), indica la relación existente entre la velocidad de eliminación y la concentración en plasma. Esta relación permanece estable para cada fármaco y expresa el volumen de plasma depurado por unidad de tiempo (Jerzsele, 2012; Rowe, 2012; Baggot & Giguère, 2013). El Cl es estimado por la siguiente fórmula:

$$Cl_{total} = D \times F / ABC$$

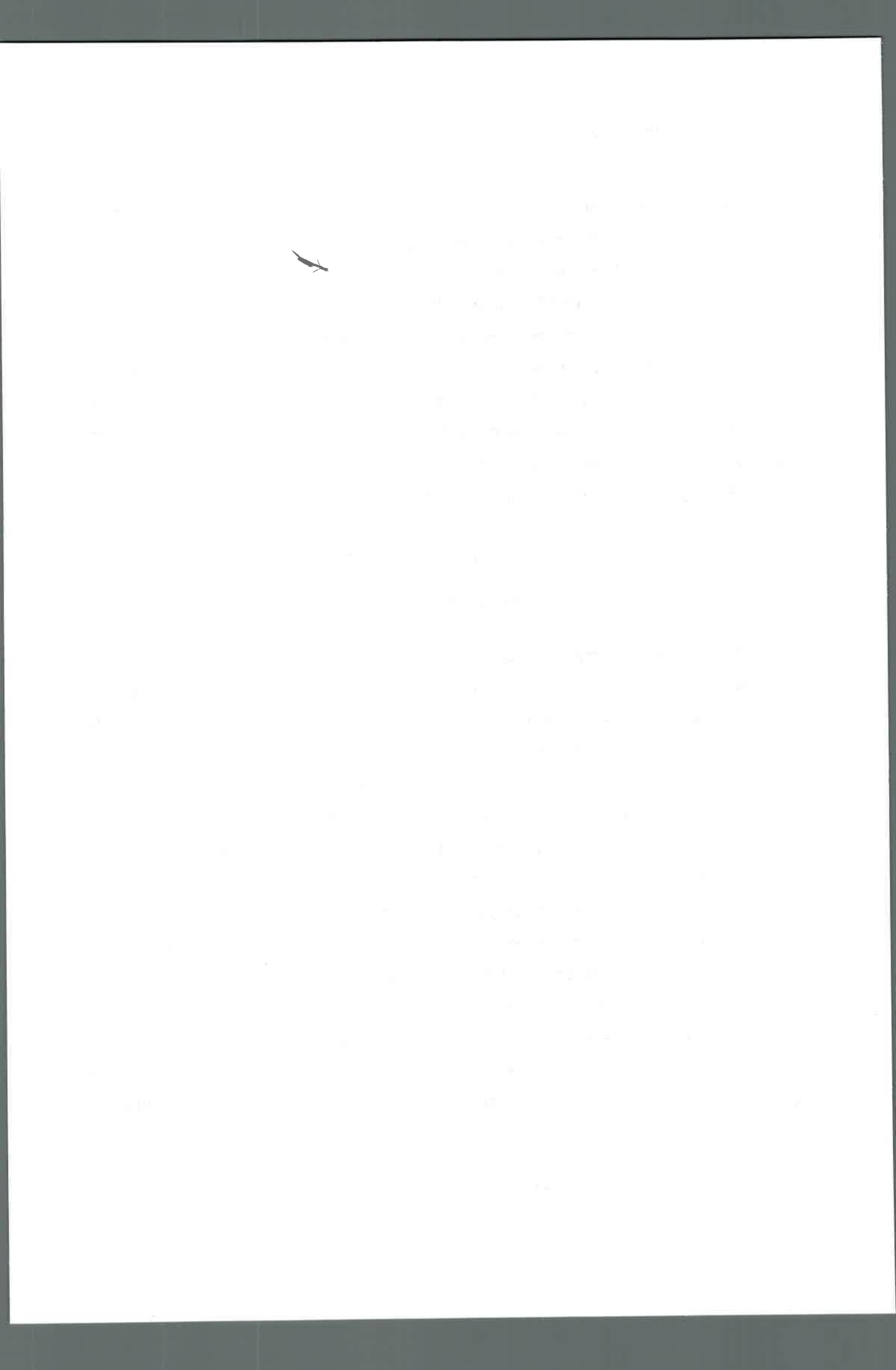
donde: D = dosis, F = fracción absorbible, ABC = área bajo la curva.

El proceso de eliminación global hace referencia al clearance plasmático que es la suma de diferentes Cl (renal, metabólico, biliar, etc.). Este parámetro cinético evalúa la eliminación, sin indicar el tiempo que demora un fármaco en eliminarse del organismo (Riviere, 2011; Rowe, 2012).

Los niveles urinarios de un fármaco dependen de la dosis, la forma de dosificación y la vía de administración, la disponibilidad sistémica del fármaco, la fracción disponible sistémica que se excreta sin cambios (como fármaco original o como metabolito) en la orina, y el volumen de orina producido, que se relaciona con el estado de hidratación del animal (Baggot & Giguère, 2013).

El parámetro vida media de eliminación, $t_{1/2\beta}$, refiere al tiempo requerido para que cualquier concentración, medida en la fase de eliminación de la curva de disposición, decline hasta la mitad (Baggot & Giguère, 2013).

El $t_{1/2\beta}$ permite valorar la permanencia en el organismo, establecida a partir de concentraciones plasmáticas de interés terapéutico, obtenidas durante la fase de eliminación (β), es el parámetro mediante el cual se respalda la selección del intervalo



de dosis (Jerzsele, 2012; Rowe, 2012; Baggot & Giguère, 2013). La ecuación que relaciona ambos parámetros es:

$$t_{1/2\beta} = 0.693 \cdot Vd/CI$$

dónde= Vd = volumen aparente de distribución y CI = aclaramiento plasmático.

El tiempo medio de residencia (TMR), indica el tiempo medio que un fármaco reside en el organismo luego de una dosis única. Este parámetro es la analogía del momento estadístico de la vida media y puede variar con la vía de administración (Baggot & Giguère, 2013).

El cálculo del TMR se fundamenta en las áreas totales debajo de las curvas de disposición, estimadas mediante la integración numérica empleando la regla trapezoidal, desde el tiempo cero hasta la última concentración medida, con extrapolación al tiempo infinito.

$$TMR: ABCM/ABC$$

donde: ABC = área bajo la curva (momento cero), ABCM= área bajo la curva en el primer momento de la curva y tiempo versus el tiempo de cero a infinito (Riviere, 2011; Baggot & Giguère, 2013).

1.1.2 El análisis farmacocinético

Los estudios cinéticos se realizan administrando un fármaco determinado en dosis única por una o más vías a un grupo homogéneo de animales sanos; luego de la aplicación se colectan muestras de sangre en diferentes tiempos en las cuales se cuantifica el fármaco en cuestión (Urso *et al.*, 2002).

El sitio de acción o biofase no suele ser un territorio de fácil acceso, entonces se determinan niveles plasmáticos que permanecen en contacto directo con los receptores de la biofase y, por lo tanto, cualquier modificación plasmática incide en la intensidad y duración de los efectos, por cuanto estos niveles están en equilibrio con los tisulares, aunque no siempre se correlacionan (Beltrán, 2004; Riviere, 2011).

THE HISTORY OF THE

... of the ...

... of the ...

... of the ...

... of the ...

... of the ...

Estos estudios se realizan con el objetivo de describir cuantitativamente la disposición temporal del fármaco en el organismo, mediante modelos cinéticos que permiten asociar concentraciones con la respuesta farmacológica, evaluar la biodisponibilidad y describir el efecto de los cambios fisiológicos o patológicos en la absorción, distribución y eliminación (Kinabo & McKellar, 1989; Houin, 1990).

La descripción de las curvas de concentración generadas vs tiempo, se puede realizar mediante modelos compartimentales o no compartimentales que implican suposiciones que no siempre se corresponden con realidades fisiológicas (Kinabo & McKellar, 1989; Rowe, 2012). Los compartimentos son aquellos espacios corporales en los cuales el fármaco se distribuye con similar intensidad (Rowe, 2012).

En los compartimentales, en el modelo monocompartimental el organismo se considera como un compartimiento único, donde el fármaco que ingresa en la circulación general, se distribuye y elimina simultáneamente (Kinabo & Mc Kellar, 1989; Riviere, 2011; Rowe, 2012).

En el modelo bicompartimental, una distribución rápida se continúa con un punto de pseudoequilibrio y luego una pendiente de eliminación. Cuando la distribución rápida es seguida por una pendiente con menos caída, que indica una distribución lenta a tejidos menos irrigados y profundos, y luego una pendiente de eliminación, el comportamiento se condice con un modelo tricompartmental (Kinabo & Mc Kellar, 1989; Riviere, 2011; Rowe, 2012).

En la actualidad se prefieren los modelos no compartimentales, que aportan parámetros cinéticos robustos de utilidad clínica (Kinabo & Mc Kellar, 1989; Houin, 1990; Rowe, 2012), aunque la elección del modelo depende del propósito del estudio, propiedades físico-químicas del fármaco, especificidad y sensibilidad del método analítico utilizado y de la especie estudiada (Kinabo & Mc Kellar, 1989).

Existen programas informáticos que grafican los datos en curvas y estiman los parámetros cinéticos mediante fórmulas preestablecidas, por ej., el programa farmacocinético no compartimental PK Solution 2.0 (Farrier, 1999).

Con los datos de concentraciones plasmáticas por tiempo, el programa construye una curva semilogarítmica con los valores transformados de concentración vs

The first part of the paper discusses the theoretical framework of the model. It begins with a review of the standard neoclassical model of the firm, which assumes that the firm is a profit-maximizing entity that chooses its level of output and factor inputs to maximize its profit. The model is then extended to include the possibility of strategic behavior, where the firm's output and factor inputs are chosen in a way that takes into account the actions of other firms in the industry.

The second part of the paper discusses the empirical implications of the model. It shows that the model predicts that firms will engage in strategic behavior, which will lead to higher prices and lower output than in a competitive market. This prediction is supported by empirical evidence from a number of industries, including the steel industry and the airline industry.

The third part of the paper discusses the policy implications of the model. It shows that the model predicts that government intervention, in the form of antitrust laws, will be necessary to prevent firms from engaging in strategic behavior and to ensure that the market remains competitive. The model also predicts that government intervention will lead to higher prices and lower output than in a competitive market.

The fourth part of the paper discusses the limitations of the model. It shows that the model is based on a number of assumptions, including the assumption that firms are profit-maximizing entities. It also shows that the model is based on a number of simplifying assumptions, including the assumption that the market is perfectly competitive.

The fifth part of the paper discusses the conclusions of the paper. It shows that the model predicts that firms will engage in strategic behavior, which will lead to higher prices and lower output than in a competitive market. This prediction is supported by empirical evidence from a number of industries. The model also predicts that government intervention, in the form of antitrust laws, will be necessary to prevent firms from engaging in strategic behavior and to ensure that the market remains competitive.

tiempo, donde se aprecian las pendientes que representan los distintos procesos (figura 3).

En la aplicación intravenosa se puede observar una o dos pendientes. Expresa una pendiente o es monoexponencial si predomina la eliminación, y dos pendientes o biexponencial si se reconoce una fase previa de distribución o bien si la administración es extravascular, está presente la pendiente de absorción (Urso *et al.*, 2002).

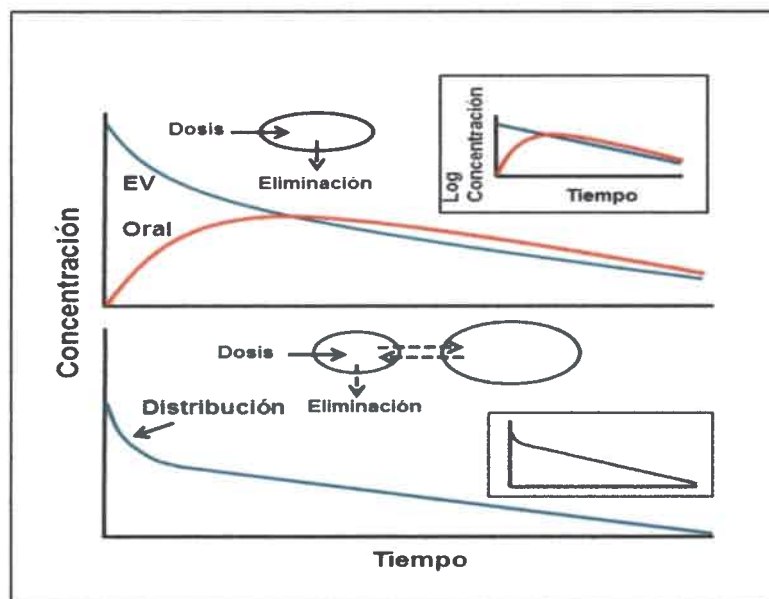
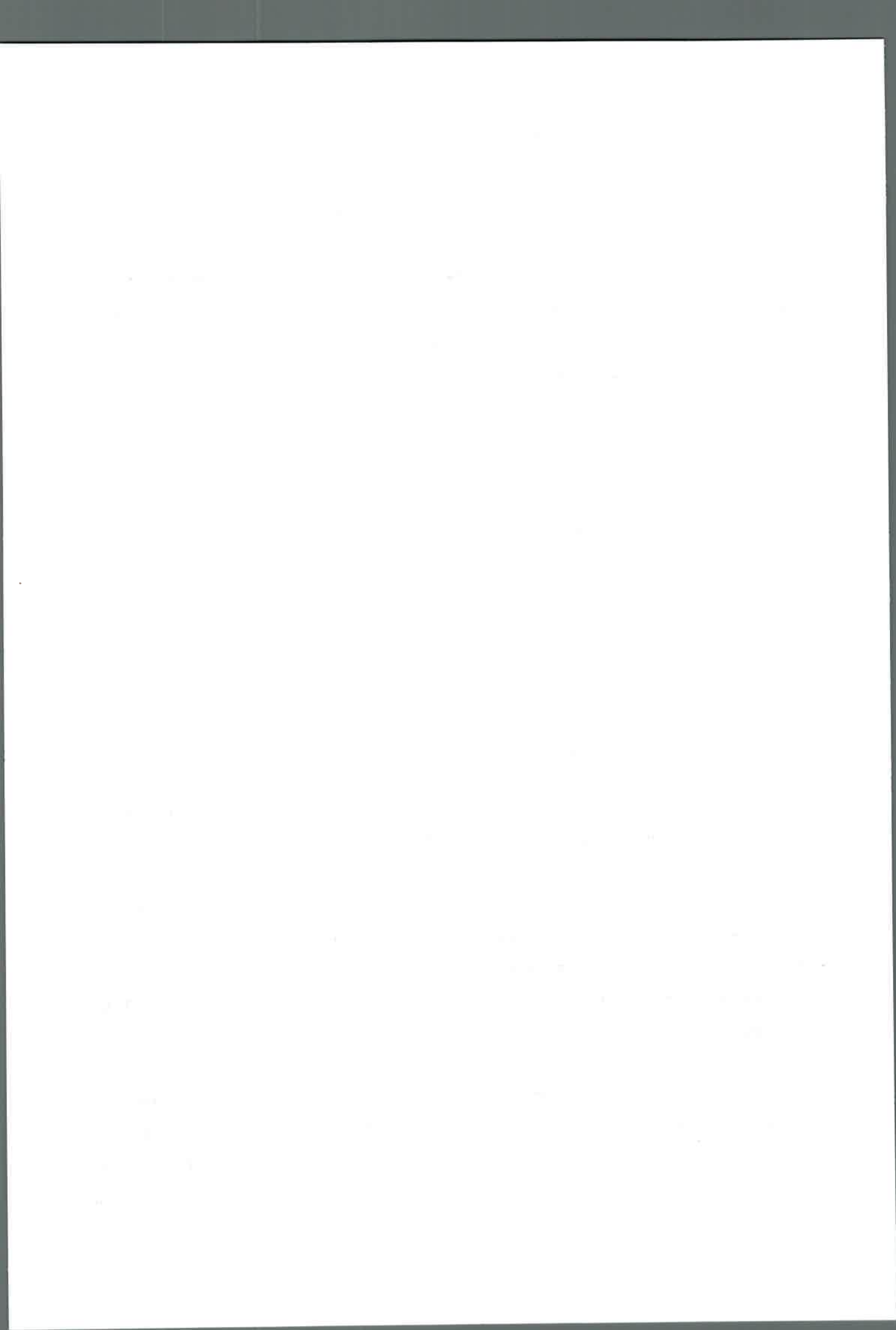


Figura 3: Procesos de distribución y eliminación de fármacos

El operador del programa establece cuantas y qué pendientes utilizará; el programa estima una curva teórica de concentración vs tiempo que se contrasta con los datos reales.

Con los valores de área bajo la curva (ABC), la constante de velocidad de eliminación (β), la dosis empleada (D) y el peso del animal, el programa calcula el volumen de distribución (Vd), el clearance total (Cl_t), y la vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) mediante las fórmulas cinéticas clásicas. Otros parámetros que estima son el área bajo la curva del primer momento estadístico (ABCM) y el tiempo de residencia medio (TMR) (Baggot, 2002).

El análisis modelo-independiente, se aplica sólo si el comportamiento cinético de la fase de eliminación es de primer orden, lo cual significa que una fracción constante del fármaco se elimina por unidad de tiempo. Afortunadamente, la mayoría de los fármacos



exhibe este comportamiento a las dosis terapéuticas convencionales, lo que hace muy versátil este programa.

1.1.3 Integración farmacodinamia-farmacocinética

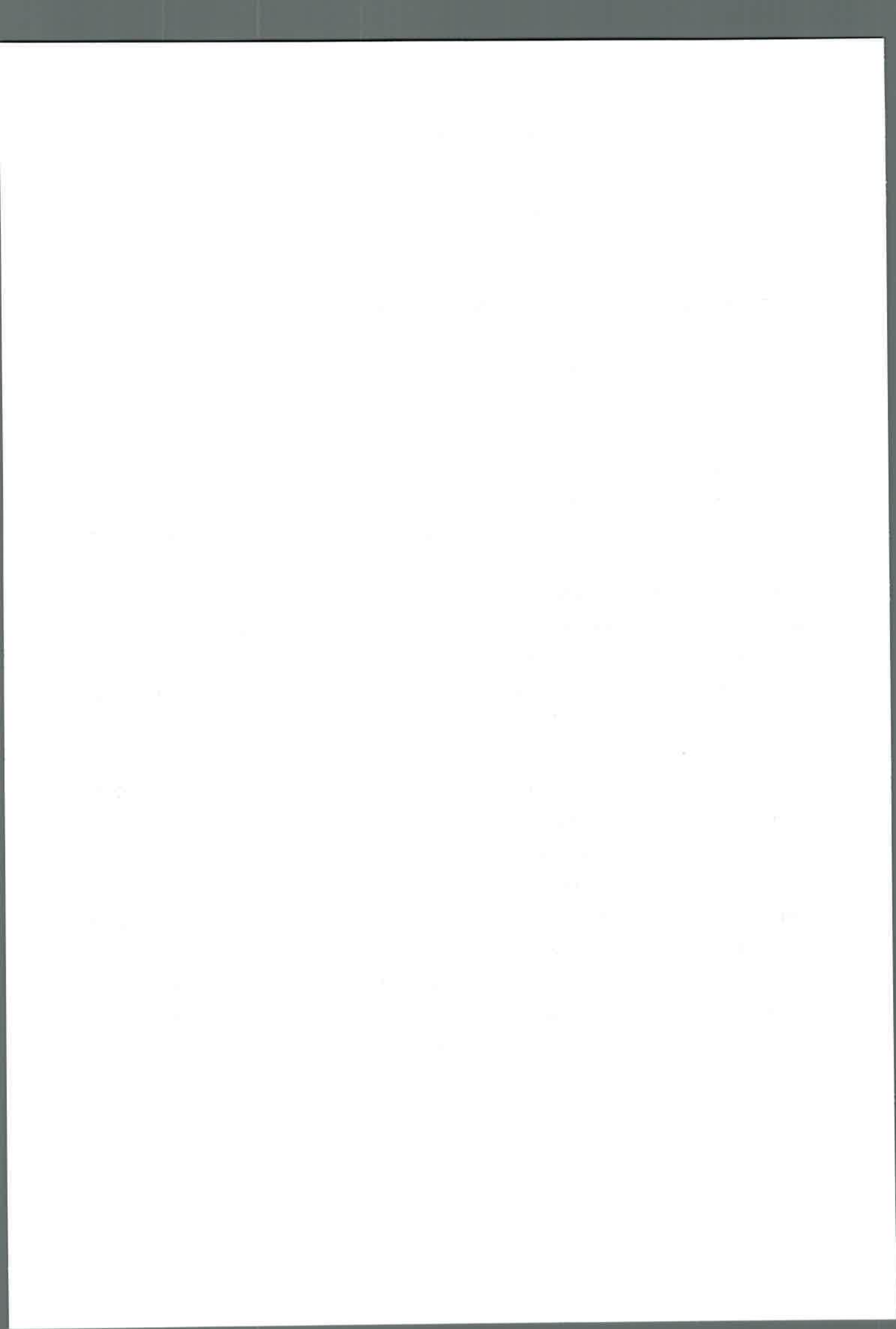
El éxito clínico de la terapia antiinfecciosa depende de una compleja y adecuada interrelación entre el destino del antibiótico en el organismo (PK) y su correspondencia con la bacteria en cuestión (PD), definido como relación PK/PD (Giguère, 2013; Papich, 2014).

La administración de antibacterianos siempre debe contemplar la CMI de las bacterias susceptibles y los niveles logrados en la biofase, de modo de asegurar la máxima eficacia del tratamiento, sobre todo en los órganos de difícil ingreso por cuanto los niveles plasmáticos no siempre son similares a los del sitio infectado, en ese caso las consideraciones farmacodinámicas adquieren máxima importancia (Lees *et al.*, 2008; Giguère, 2013).

La integración PK-PD preserva el éxito clínico de los antibacterianos, mediante parámetros que se asocian con eficacia terapéutica tales como el cociente inhibitorio (C_{\max}/CMI), tasa área bajo la curva (ABC_{0-24h}/CMI) y tiempo (t) que las concentraciones séricas superan la CMI del patógeno ($t > CMI$) (Lees *et al.*, 2008; Giguère, 2013; Papich, 2014).

De acuerdo a estos parámetros, los antibióticos se clasifican en:

a) tiempo-dependiente: ciertos grupos como los betalactámicos y los macrólidos clásicos, poseen efectos poco persistentes y requieren aplicaciones frecuentes para optimizar su actividad o la administración de antibióticos con absorción lenta, de modo de extender la permanencia. En estas sustancias el parámetro PK-PD que mejor se correlaciona con la eficacia es $t > CMI$, donde t refiere al porcentaje de tiempo entre intervalos de dosis que excede la CMI, según la figura 4 (Mckellar *et al.*, 2004; Papich, 2014).



b) concentración dependiente: su eficacia se correlaciona con niveles séricos elevados ocasionando un efecto persistente y prolongado. Dosis altas producen un elevado cociente inhibitorio y marcada acción bactericida.

La eficacia de este modelo PK-PD depende de la concentración plasmática del antimicrobiano sobre la CMI. El parámetro ABC/CMI predice la eficacia de los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas (Rybak, 2006; Lees *et al.*, 2008; Papich, 2014).

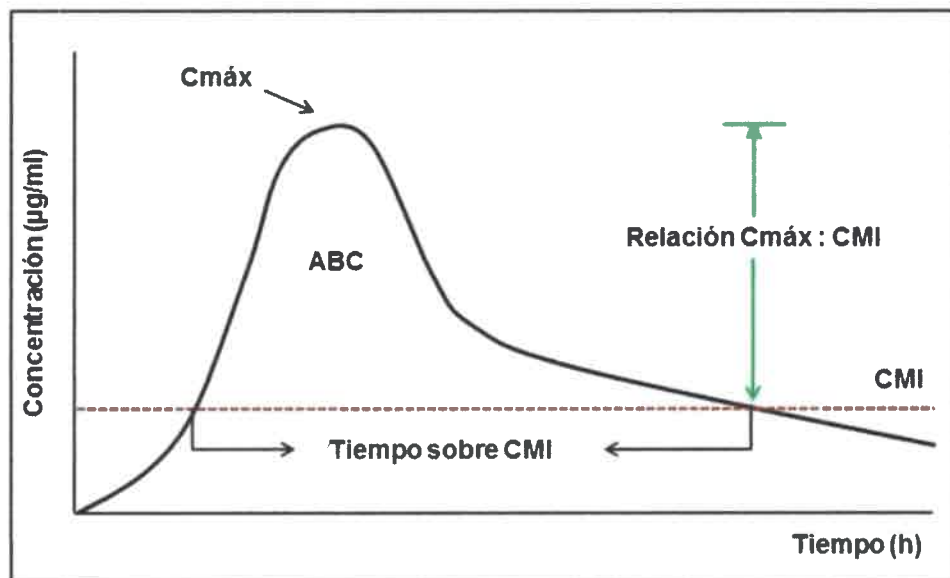


Figura 4: integración PK-PD

En la actualidad diferentes estrategias destinadas a optimizar la dosificación están basadas en la aplicación de principios farmacocinéticos: ciertas aproximaciones PK-PD pueden ayudar a seleccionar la dosis de un antibiótico y su frecuencia de administración, reemplazando el diseño posológico convencional valorado en forma semi cualitativa en la semivida de eliminación del fármaco, situación que constituye la base racional para el uso de antimicrobianos y minimiza significativamente la manifestación de resistencia (Papich, 2014).

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes that proper record-keeping is essential for transparency and accountability, particularly in financial matters. The text notes that without clear documentation, it becomes difficult to track expenses and revenues, which can lead to misunderstandings and disputes.

2. The second section focuses on the role of communication in ensuring that all parties involved are kept informed. It suggests that regular updates and clear communication channels are necessary to prevent any confusion or delays. The author highlights that effective communication is not just about conveying information but also about listening to concerns and addressing them promptly.

3. The third part of the document addresses the need for consistency in reporting and documentation. It states that using standardized formats and procedures helps in comparing data over time and across different departments. This consistency is crucial for identifying trends and making informed decisions based on reliable data.

4. The final section discusses the importance of security and confidentiality in handling sensitive information. It advises that all data should be stored securely and access should be restricted to authorized personnel only. The text also mentions the importance of having backup systems in place to prevent data loss in case of a system failure or cyber attack.

1.2 FLUOROQUINOLONAS

Las quinolonas constituyen un grupo de antibacterianos sintéticos cuyo origen se remonta a 1962, tras el descubrimiento del precursor del grupo, el ácido nalidíxico, aprobado para tratar infecciones urinarias causadas por Gram negativos (Daly & Silverstein, 2009; Pintilie, 2012; Somashekhar *et al.*, 2012).

Posteriormente, fueron introducidos otros miembros del grupo con estructura similar, tales como los ácidos pipemidínico y oxolínico, la flumequina y cinoxacino, también aplicados para el tratamiento de las infecciones urinarias causadas por Gram negativos (Khardori, 2006; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010; Gupta & Kapoor, 2014).

En los años 80', producto de variadas sustituciones químicas en la molécula original surgieron las fluoroquinolonas, en principio consideradas como un grupo homogéneo con propiedades semejantes. Años más tarde las modificaciones estructurales promovieron el desarrollo vertiginoso del grupo, con numerosos agentes provistos de mayor espectro, elevada penetración tisular y menor manifestación de resistencia microbiana, clasificadas en generaciones según sus características (Pintilie, 2012; Somashekhar *et al.*, 2012; Gupta & Kapoor, 2014).

La primera generación incluye sustancias clásicas como los ácidos nalidíxico, oxolínico y pipemidínico, la cinoxacina y también a flumequina, con espectro orientado hacia enterobacterias y escasa penetración tisular (Khardori, 2006; Čonková *et al.*, 2009; Pintilie, 2012).

La segunda generación abarca sustancias monofluoradas como norfloxacin, enrofloxacin, ciprofloxacina, danofloxacina, sarafloxacina y marbofloxacina. Exhiben espectro más amplio; afectan a microorganismos aerobios Gram negativos, algunos aerobios Gram positivos e incluso algunos anaerobios y consiguen mejor disposición en el organismo (Khardori, 2006; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010; Pintilie, 2012)

La tercera generación comprende levofloxacina, grepafloxacina, y trovafloxacina, provistas de mayor potencia in vitro frente Gram negativos, Gram positivos, anaerobios y patógenos intracelulares (Khardori, 2006; Čonková *et al.*, 2009; Pintilie, 2012).

1870

1871

1872

1873

1874

1875

1876

1877

1878

1.2.1 Relación estructura-actividad

Boswell & Wise (1998), describen los cambios estructurales impartidos en el núcleo básico y su influencia en el comportamiento farmacológico. El nitrógeno en la posición 1, el grupo carboxilo en posición 3 y el carbonilo en posición 4, son relevantes para la actividad biológica (Pintilie, 2012; Giguère & Dowling, 2013; Gupta & Kapoor, 2014) (Figura 5).

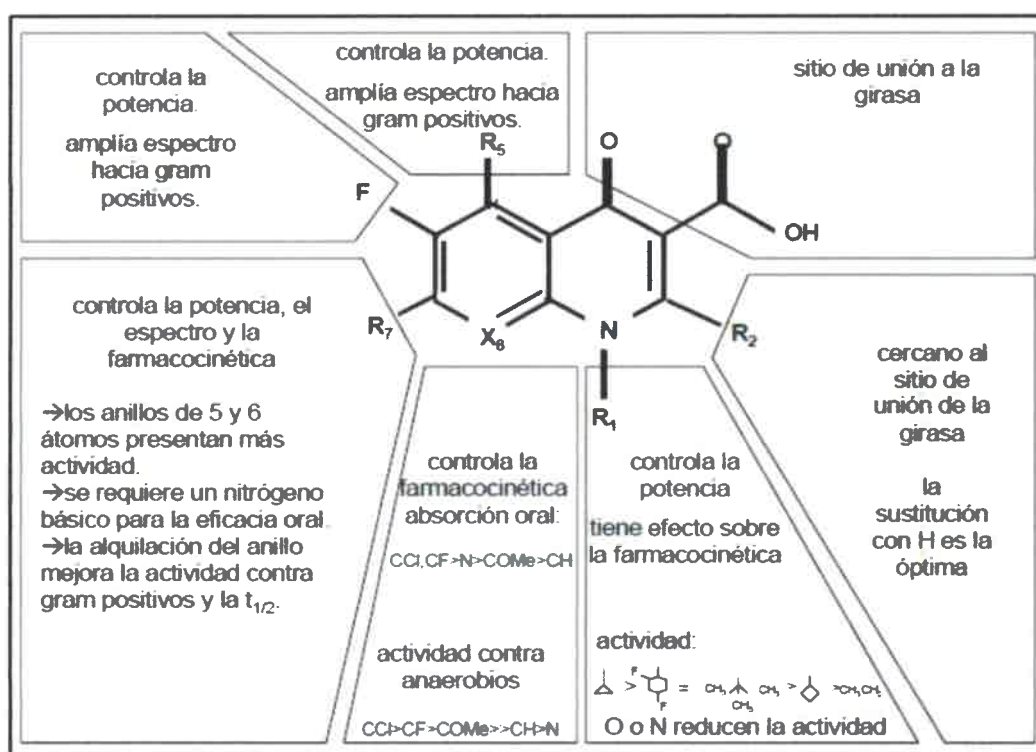


Figura 5: modificaciones en el núcleo básico de las quinolonas (Boswell & Wise, 1998).

En el núcleo básico se efectuaron cambios en la posición N1 y en las posiciones C6, C7 y C8, que influyen en la biodisponibilidad oral o la potencia frente a determinados grupos bacterianos (Boswell & Wise, 1998). Todas las fluoroquinolonas contienen:

- un ácido carboxílico en posición 3, indispensable para desarrollar la actividad

...

...

...

...

...

...

...

...

antimicrobiana (Boothe, 2001; Gupta & Kapoor, 2014),

- flúor en posición 6, vital para inhibir la enzima ADN girasa, amplía la actividad hacia bacterias Gram positivas y reduce significativamente el valor de la CMI en los miembros de la tercera generación (Pintilie, 2012; Gupta & Kapoor, 2014),

- incorporan un anillo piperazínico en posición 7, que extiende la acción hacia Gram positivos y provee mayor biodisponibilidad (Brown, 1996; Boothe, 2001; Gupta & Kapoor, 2014).

1.2.2 Farmacodinamia

Estas sustancias desarrollan acciones bactericidas rápidas al inhibir en forma selectiva e irreversible la enzima ADN-girasa, responsable de una serie de funciones vitales para la bacteria (Brown, 1996; Čonková *et al.*, 2009; Gupta & Kapoor, 2014).

El ADN microbiano posee una longitud de más de 1000 micras y se encuentra contenido dentro de los confines de las bacterias las cuales miden generalmente entre 1 a 2 micras, por lo tanto el ADN se encuentra condensado y espiralado en un pequeño espacio del citoplasma celular.

Durante la fase de multiplicación de las bacterias el ADN se pliega y despliega en forma alternada. Este proceso es controlado por la enzima ADN-girasa. Al inhibir este sistema enzimático ocurre un colapso en el metabolismo ya que la información vital no puede ser copiada, esto provoca la muerte inmediata del microorganismo. La acción es muy selectiva ya que en células de mamíferos estos sistemas enzimáticos se encuentran estructurados de manera totalmente diferente (Giguère & Dowling, 2013).

Un segundo mecanismo de acción estaría descrito en la inhibición de otra enzima, la topoisomerasa IV, responsable de la separación de las cromátidas hermanas en la replicación del ADN bacteriano (Pallo-Zimmerman *et al.*, Pintilie, 2012; 2010; Gupta & Kapoor, 2014). La sensibilidad *in vitro* de las bacterias es afectada por el pH del medio que se encuentran (Brown, 1996; da Silva & Hollenbach, 2010). Aparentemente, las quinolonas con un anillo piperazínico en C7 son menos

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

activas en condiciones ácidas y las que no poseen este sustituyente son menos activas en medio alcalino. El efecto del pH puede estar relacionado con la carga total de la molécula, que influye en la capacidad para penetrar la célula bacteriana (Barry, 1989).

El espectro comprende varias Gram negativas, como *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, mientras las Gram positivas presentan sensibilidad variable, *Staphylococcus aureus* e *intermedius* suelen ser susceptibles (Boothe, 2001; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010; Giguère & Dowling, 2013;).

Las características que mejor describen a las fluoroquinolonas son su actividad bactericida concentración dependiente y un significativo efecto post antibiótico establecido tanto en microorganismos Gram positivos como Gram negativos (Čonková *et al.*, 2009; Giguère & Dowling, 2013).

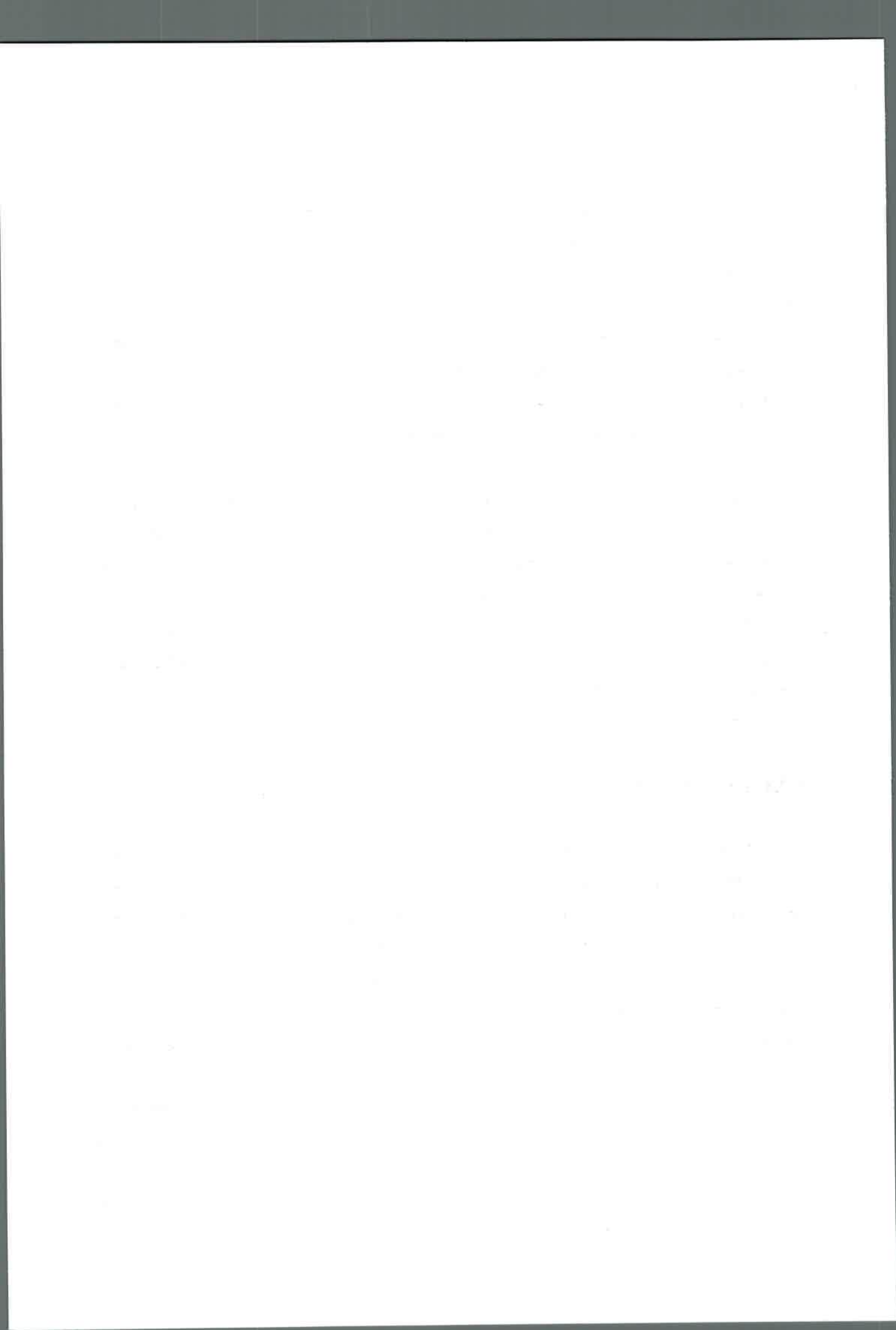
En ensayos clínicos se comprobó que la erradicación del microorganismo causal se correlaciona con los cocientes C_{max}/C_{MI} mayor a 10 y $ABC_{0-24 h}/C_{MI}$ superior a 125 (Walker & Dowling, 2007; Maddison *et al.*, 2008a; Giguère & Dowling, 2013; Papich, 2014).

1.2.3 Farmacocinética

Los antecedentes cinéticos indican que la absorción de fluoroquinolonas tras la administración subcutánea e intramuscular, es elevada, aunque puede diferirse en el tiempo por afinidad a los tejidos o por la irritación producida que interfiere con la circulación local (Boothe, 2001; Papich & Riviere, 2009; Giguère & Dowling, 2013).

De acuerdo al agente, experimentan moderada permanencia en el organismo, según refieren vidas medias de eliminación reportadas suficientemente extensas (8-12 horas), para permitir una sola aplicación diaria (Boothe, 2001; Maddison *et al.*, 2008a; Daly & Silverstein, 2009).

Las fluoroquinolonas son muy liposolubles en un intervalo de pH entre 6 y 8, poseen carácter anfótero cuyo pKa se ubica entre 5.2 y 8.5 y exhiben reducida



afinidad por las proteínas plasmáticas (Brown, 1996; Čonková *et al.*, 2009; Papich & Riviere, 2009).

Experimentan $V_d > 1 \text{ L/Kg}$ (Brown, 1996; Daly & Silverstein, 2009) y brindan niveles más importantes en tejidos respecto al plasma, como por ej. el árbol respiratorio, secreciones y macrófagos alveolares, en el sistema urogenital, digestivo, hígado, músculo, piel y glándula mamaria (Boothe, 2001; Daly & Silverstein, 2009; Giguère & Dowling, 2013).

También alcanzan niveles terapéuticos en humor acuoso, tejido linfático, óseo, articulaciones y líquido cefalorraquídeo (Boothe, 2001; Papich & Riviere, 2009).

El metabolismo es hepático, la extensión depende del agente y especie animal (Brown, 1996; Martínez *et al.*, 2006). Algunos de los metabolitos generados son activos, aunque poco relevantes, excepto ciprofloxacina, metabolito de enrofloxacin (Boothe, 2001; Papich & Riviere, 2009; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010).

La eliminación se concreta por vía renal, metabolismo hepático o mixto (Daly & Silverstein, 2009). La excreción renal, varía según el compuesto, ocurre por filtración glomerular y/o secreción tubular activa. Para el conjunto, los compuestos madre y sus metabolitos se recuperan en orina y escasamente en heces (Brown, 1996; Papich & Riviere, 2009; Giguère & Dowling, 2013).

1.2.4 Efectos adversos

Estas sustancias se consideran seguras (Boothe, 2001; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010; Giguère & Dowling, 2013). En dosis elevadas, son frecuentes los trastornos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarreas, síntomas transitorios que no revisten gravedad pues no alteran la flora anaerobia del tracto gastrointestinal (Boothe, 2001; Maddison *et al.*, 2008a; Daly & Silverstein, 2009).

En dosis muy elevadas o aplicadas rápidamente por vía endovenosa o en animales predispuestos, provocan excitación del SNC y desencadenan convulsiones debido a sus efectos sobre el neurotransmisor inhibitorio GABA (Daly & Silverstein, 2009; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010; Giguère & Dowling, 2013).

PHYSICS 551: QUANTUM MECHANICS

PROBLEM SET 10: ANGULAR MOMENTUM

Due Date: November 15, 2011

1. Consider a particle in a state Y_{lm} .

(a) What is the probability of finding the particle in a state $Y_{l'm'}$?

(b) What is the expectation value of L_x ?

(c) What is the expectation value of L_y ?

(d) What is the expectation value of L_z ?

(e) What is the expectation value of L^2 ?

(f) What is the expectation value of L_x^2 ?

(g) What is the expectation value of L_y^2 ?

(h) What is the expectation value of L_z^2 ?

(i) What is the expectation value of $L_x L_y$?

(j) What is the expectation value of $L_y L_x$?

(k) What is the expectation value of $L_x L_z$?

(l) What is the expectation value of $L_z L_x$?

(m) What is the expectation value of $L_x L_y L_z$?

(n) What is the expectation value of $L_y L_z L_x$?

(o) What is the expectation value of $L_z L_x L_y$?

(p) What is the expectation value of $L_x L_z L_y$?

(q) What is the expectation value of $L_y L_x L_z$?

(r) What is the expectation value of $L_z L_y L_x$?

(s) What is the expectation value of $L_x L_y L_z^2$?

(t) What is the expectation value of $L_y L_z L_x^2$?

(u) What is the expectation value of $L_z L_x L_y^2$?

(v) What is the expectation value of $L_x L_z L_y^2$?

(w) What is the expectation value of $L_y L_x L_z^2$?

(x) What is the expectation value of $L_z L_y L_x^2$?

(y) What is the expectation value of $L_x L_y L_z^2$?

(z) What is the expectation value of $L_y L_z L_x^2$?

(aa) What is the expectation value of $L_z L_x L_y^2$?

(ab) What is the expectation value of $L_x L_z L_y^2$?

(ac) What is the expectation value of $L_y L_x L_z^2$?

En animales en crecimiento pueden causar artropatías. Los perros comprendidos entre las 4 y 28 semanas son los más sensibles. Los animales pueden presentar cojera e inflamación articular, reversibles cuando se interrumpe la aplicación (Boothe, 2001; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010; Giguère & Dowling, 2013).

Determinados efectos adversos se relacionan con modificaciones estructurales. Los grupos piperazínicos y pirrolidínicos incorporados en C7 pueden interferir la unión del receptor GABA-A con su ligando natural en el SNC y un reemplazo en posición 8 condiciona la fototoxicidad; cuando el sustituto es flúor, los compuestos son muy inestables a la radiación UV y se originan metabolitos tóxicos (Rothlin, 1999).

Los cambios introducidos en N1 (ciclopropilo) y en C7 y en posición 8 se vinculan con la posible genotoxicidad, sin embargo no producen efectos adversos en la reproducción, aunque se aconseja evitar el uso en animales gestantes por su toxicidad sobre el cartilago en desarrollo (Čonková *et al.*, 2009; Daly & Silverstein, 2009).

En los animales domésticos se utilizan los miembros de la segunda generación, aplicados en el tratamiento de enfermedades respiratorias y entéricas (Walker & Dowling, 2007; Papich & Riviere, 2009).

En los animales de compañía, se aplican en infecciones de la piel y tejidos blandos, tracto urinario, próstata, oído externo y medio, heridas, sistema respiratorio y huesos, resultado de sus propiedades cinéticas relacionadas con su uso terapéutico (Guardabassi *et al.*, 2008; Daly & Silverstein, 2009; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010).

1.2.5 Marbofloxacin

Marbofloxacin es una fluoroquinolona perteneciente a la segunda generación desarrollada en 1986 para uso exclusivo en Medicina Veterinaria en el año 1995, fue aprobada en EEUU y Europa para tratar enfermedades infecciosas del sistema respiratorio, del aparato digestivo y en mastitis causadas por *E. coli* (Schneider *et al.*, 1996; Čonková *et al.*, 2009; Gupta *et al.*, 2012).

Este antimicrobiano desarrolla actividad bactericida concentración dependiente

First main paragraph of handwritten text, starting with a capital letter.

Second main paragraph of handwritten text, continuing the narrative or list.

Third main paragraph of handwritten text, possibly concluding a section.

Final line of handwritten text at the bottom of the page.

sobre Gram negativas y Gram positivas, inclusive algunos patógenos anaeróbicos. El espectro es muy similar a enrofloxacin (Spreng *et al.*, 1995; Schneider *et al.*, 1996), abarca *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus somnus*, *Klebsiella spp.*, *Mycoplasma spp.*; *Pasteurella spp.*; *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.* y *Staphylococcus spp.* (Spreng *et al.*, 1995; Meunier *et al.*, 2004).

Las cepas Gram negativas son más sensibles; la CMI₅₀ µg/ml frente *E. coli* fue establecida entre 0.016 (Spreng *et al.*, 1995) y 0.06 µg/ml (Meunier *et al.*, 2004), mientras frente a enterobacterias y *Pasteurella spp.* la CMI₅₀ fue de 0.02 µg/ml, mientras sobre *Pseudomonas spp.* la CMI₅₀ fue determinada en 0.3-0.4 µg/ml (Spreng *et al.*, 1995). Frente a *Staphylococcus pseudintermedius* la CMI₅₀ se estipuló en 0.125 µg/ml (Yohannes *et al.*, 2014).

Las modificaciones estructurales representadas en la figura 6 son responsables de la actividad biológica. La adición de un átomo de flúor en C 6, y la introducción de un anillo piperazínico (N-metil piperazina) en C 10 y un átomo de oxígeno en posición 1, genera el ciclo oxadiazínico, que le confieren características cinéticas mejoradas como extenso t_{1/2β}, amplio Vd e incremento del espectro hacia bacterias Gram positivas y anaerobios; además, el núcleo tricíclico le aporta más estabilidad metabólica (Neuman, 1987; Brown, 1996).

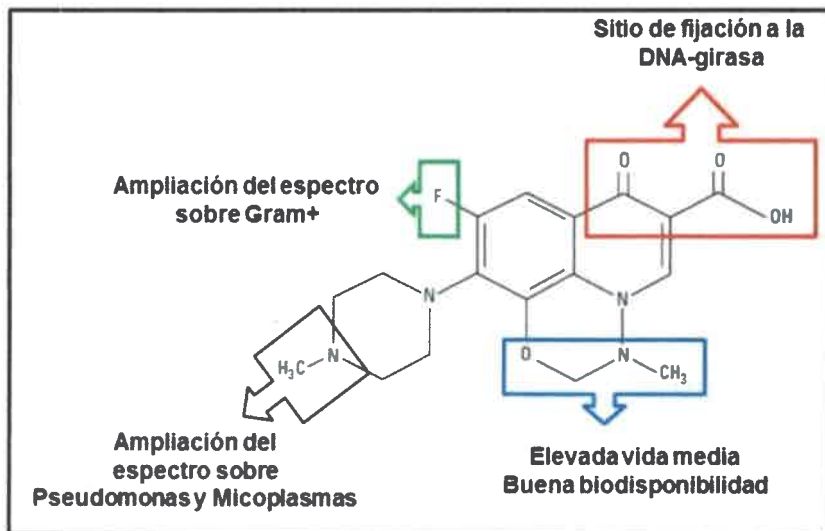


Figura 6: Farmacoforo de marbofloxacin.

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

Marbofloxacin exhibe un buen margen de seguridad (Gruet *et al.*, 1997). En caninos, excepto las posibles anomalías en cartílagos en animales jóvenes (Plumb, 2010), el perfil de efectos adversos se limita a disfunciones gastrointestinales (Bishop, 2005; Plumb, 2010).

En muy raras ocasiones se ha producido midriasis, temblores musculares y reacciones en el punto de inyección (Bishop, 2005). Aunque es poco probable, la base de datos de la FDA acerca de reacciones adversas ha recibido informes de ceguera relacionada con la administración de marbofloxacin, aunque no se comprobó el efecto causal (Giguère & Dowling, 2013; Plumb, 2010).

En posologías habituales carece de potencial epileptogénico; sin embargo, puede estimular el sistema nervioso central y debe aplicarse con precaución en animales con procesos convulsivos (Bishop, 2005; Plumb, 2010).

Marbofloxacin posee un carácter anfótero que le permite ser soluble tanto en soluciones ácidas como básicas. El pH ácido bajo es proporcionado por el grupo de ácido carboxílico C6 y el carácter básico lo aporta el anillo de piperazina. Experimenta mínima ionización a pH fisiológico, particularidad que promueve su distribución en los tejidos, aspecto que puede ser favorecido por la limitada unión a proteínas plasmáticas (Bregante *et al.*, 2000), estimada en caninos en el 9% (Frazier *et al.*, 2000; Čonková *et al.*, 2009; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010) y su carácter lipofílico (Frazier *et al.*, 2000; Čonková *et al.*, 2009).

La disposición parenteral de marbofloxacin se estudió en diferentes animales domésticos. Los antecedentes obtenidos indican pronta absorción tras la aplicación intramuscular, según los tiempos medio de absorción ($T_{1/2abs}$) encontrados de 0.11 ± 0.03 h en ovinos (Shidu *et al.*, 2010), de 0.17 ± 0.06 h en vacas lactantes (Schneider *et al.*, 2004) de 0.26 ± 0.12 h en terneros (Errecalde *et al.*, 2012) y de 0.56 ± 0.23 h en equinos (Carretero *et al.*, 2002).

Aplicando una dosis intramuscular de 2 mg/kg el $C_{m\acute{a}x}$ fue de 0.81 ± 0.08 $\mu\text{g/ml}$ en ovinos (Shidu *et al.*, 2010), de 1.6 ± 0.2 $\mu\text{g/ml}$ en vacas (Schneider *et al.*, 2004), de 1.7 ± 0.09 $\mu\text{g/ml}$ en caninos (Yohannes *et al.*, 2014) y entre 1.4 ± 0.1 $\mu\text{g/ml}$ (Ismail & El-Kattan, 2007) hasta 1.7 ± 0.3 $\mu\text{g/ml}$ en terneros (Errecalde *et al.*, 2012).

1870

1871

1872

1873

1874

1875

1876

1877

1878

1879

1880

El $T_{m\acute{a}x}$ fue informado a las 0.47 ± 0.08 h en caninos (Yohannes *et al.*, 2014), 0.57 h en ovinos (Shidu *et al.*, 2010), 0.9 h en cabras (Waxman *et al.*, 2001) y a las 1 ± 0.4 h en terneros (Ismail & El-Kattan, 2007).

En caninos, la aplicación oral e intramuscular de 2 mg/kg determinó valores de ABC de 13.07 ± 1.07 (Heinen, 2002) y 11.3 ± 3.07 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (Yohannes *et al.*, 2014), respectivamente, en tanto en ovinos se informó 4.6 ± 1.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (Shidu *et al.*, 2010).

La biodisponibilidad intramuscular fue del 87.9 ± 6.0 % en equinos (Carretero *et al.*, 2002) y fue completa en terneros (Ismail & El-Kattan, 2007), ovinos (Sidhu *et al.*, 2010), caprinos (Waxman *et al.*, 2001) y caninos (Yohannes *et al.*, 2014).

En diferentes especies domésticas, este antimicrobiano experimentó extensa distribución tisular (Cotard *et al.*, 1995; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010), según los valores de V_d comunicados de 1.1 ± 0.1 L/kg en terneros (Ismail & El-Kattan, 2007), vacas lecheras (Schneider *et al.*, 2004) y en equinos (Carretero *et al.*, 2002), de 1.3 ± 0.1 L/kg en cabras (Waxman *et al.*, 2001), y de 1.8 ± 0.9 (Yohannes *et al.*, 2014) hasta 2.2 ± 0.3 L/kg en caninos (Schneider *et al.*, 1996) y en ovinos de 2.2 ± 0.29 L/kg (Sidhu *et al.*, 2010).

En pollos parrilleros se encontraron elevados cocientes de concentraciones tejido/plasma en músculo, hígado, piel y riñón (Anadón *et al.*, 2002). En orina se consiguen niveles muy significativos tras la aplicación oral de 2.75 mg/kg en caninos, se hallaron niveles urinarios de 18.08 y 13.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a las 2 y 24 h, respectivamente (Frazier *et al.*, 2000).

Los valores de aclaramiento plasmático, semivida de eliminación y tiempo medio de residencia son muy variables, en función de la especie estudiada. Marbofloxacin demostró variada permanencia plasmática en especies domésticas, según los distintos valores de $t_{1/2\beta}$ conseguidos por administración intramuscular de 2.5 ± 0.2 h en vacas lecheras (Schneider *et al.*, 2004), 3.3 ± 0.9 h en ovinos (Shidu *et al.*, 2010), 4.7 ± 0.6 h en terneros (Ismail & El-Kattan, 2007), de 5.4 ± 1.3 h en equinos (Carretero *et al.*, 2002) y de 6.7 ± 0.5 h en hembras caprinas (Waxman *et al.*, 2001).

En caninos se reportan valores informados de $t_{1/2\beta}$ que exceden los hallados con con enrofloxacin, difloxacin y orbifloxacin (Frazier *et al.*, 2000; Heinen, 2002). Se

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes that this is essential for ensuring transparency and accountability in the organization's operations.

2. The second part outlines the various methods and tools used to collect and analyze data. This includes the use of surveys, interviews, and focus groups to gather qualitative information, as well as the application of statistical techniques to quantitative data.

3. The third part of the document focuses on the interpretation of the collected data. It provides a detailed analysis of the findings, highlighting key trends and patterns that have emerged from the research. This analysis is supported by relevant statistical tests and measures of central tendency.

4. The final part of the document discusses the implications of the research findings. It identifies the key areas where the organization's performance can be improved and provides practical recommendations for addressing these areas. This includes suggestions for enhancing communication, streamlining processes, and investing in employee development.

reportan valores de 7.5 ± 3.7 h luego de la aplicación intramuscular (Yohannes *et al.*, 2014), en tanto por administración intravenosa se hallaron $12.4 + 2.6$ h y para la vía oral los valores se ubicaron entre $9.07 + 1.9$ h (Heinen, 2002) y $14.0 + 4.9$ h (Schneider *et al.*, 1996).

El terneros, la aplicación intramuscular determinó un TMR de $7.4 + 0.5$ h (Ismail & El-Kattan, 2007) y en caninos de $11.2 + 6$ h (Yohannes *et al.*, 2014), en tanto luego del empleo oral fue de ≈ 13 h (Schneider *et al.*, 1996; Heinen, 2002), mayor al observado con orfloxacina, enrofloxacina y difloxacina (Heinen, 2002).

En caninos, el CI obtenido osciló entre 1.9 ± 0.5 (Schneider *et al.*, 1996) hasta 2.8 ± 0.6 ml/min.kg (Yohannes *et al.*, 2014), mientras en terneros fue 3.0 ± 0.3 ml/min.kg (Ismail & El-Kattan, 2007), en caprinos de 3.8 ± 0.5 ml/min.kg (Waxman *et al.*, 2001), en ovinos de 7.2 ± 2.1 ml/min.kg (Sidhu *et al.*, 2010), y en equinos de 3.1 ± 0.6 ml/min.kg (Carretero *et al.*, 2002).

Según Martínez *et al.*, (2006) y Čonkova *et al.*, (2009), marbofloxacina se excreta en su mayoría sin metabolizar, aproximadamente dos tercios por vía renal y el resto por bilis. La biotransformación genera dos metabolitos, denominados N-óxido y desmetil, en cantidades muy reducidas (Martínez *et al.*, 2006; Čonkova *et al.*, 2009).

En los caninos, entre el 35-40 % del fármaco se elimina por orina sin modificación (Schneider *et al.*, 1996; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010).

En animales de compañía, la dosis oral y parenteral diaria recomendada es de 2 mg/kg durante 3 a 5 días (Čonková *et al.*, 2009). En caninos, marbofloxacina se indica para el tratamiento de infecciones provocadas por microorganismos sensibles en la piel y tejidos blandos (Horspool *et al.*, 2004; Čonková *et al.*, 2009; Apley *et al.*, 2010; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010).

En presencia *Staphylococcus pseudintermedius*, patógeno importante en la patogenia de piodermias caninas, el predictor de eficacia ABC/CMI requerido para su eliminación fue de 136.84 h, provisto tras la aplicación de 2 mg/kg por vía intramuscular (Yohannes *et al.*, 2014).

Este antimicrobiano también se aconseja en infecciones del sistema respiratorio (Apley *et al.*, 2010), en consonancia con los elevados niveles que se determinaron en

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes that this is essential for ensuring transparency and accountability in the organization's operations.

2. The second part of the document outlines the various methods and tools used to collect and analyze data. It highlights the need for consistent and reliable data collection processes to support informed decision-making.

3. The third part of the document focuses on the role of technology in data management and analysis. It discusses how modern software solutions can streamline data collection, storage, and reporting, thereby improving efficiency and accuracy.

4. The fourth part of the document addresses the challenges associated with data management, such as data quality, security, and privacy. It provides strategies to mitigate these risks and ensure that data is handled in a responsible and secure manner.

5. The fifth part of the document concludes by summarizing the key findings and recommendations. It stresses the importance of ongoing monitoring and evaluation to ensure that data management practices remain effective and aligned with the organization's goals.

6. The sixth part of the document provides a detailed overview of the data collection process, including the identification of data sources, the design of data collection instruments, and the implementation of data collection procedures.

7. The seventh part of the document discusses the various methods used for data analysis, such as descriptive statistics, inferential statistics, and regression analysis. It explains how these methods are used to interpret the data and draw meaningful conclusions.

8. The eighth part of the document focuses on the presentation of data, including the use of tables, charts, and graphs. It provides guidelines for creating clear and concise reports that effectively communicate the results of the data analysis.

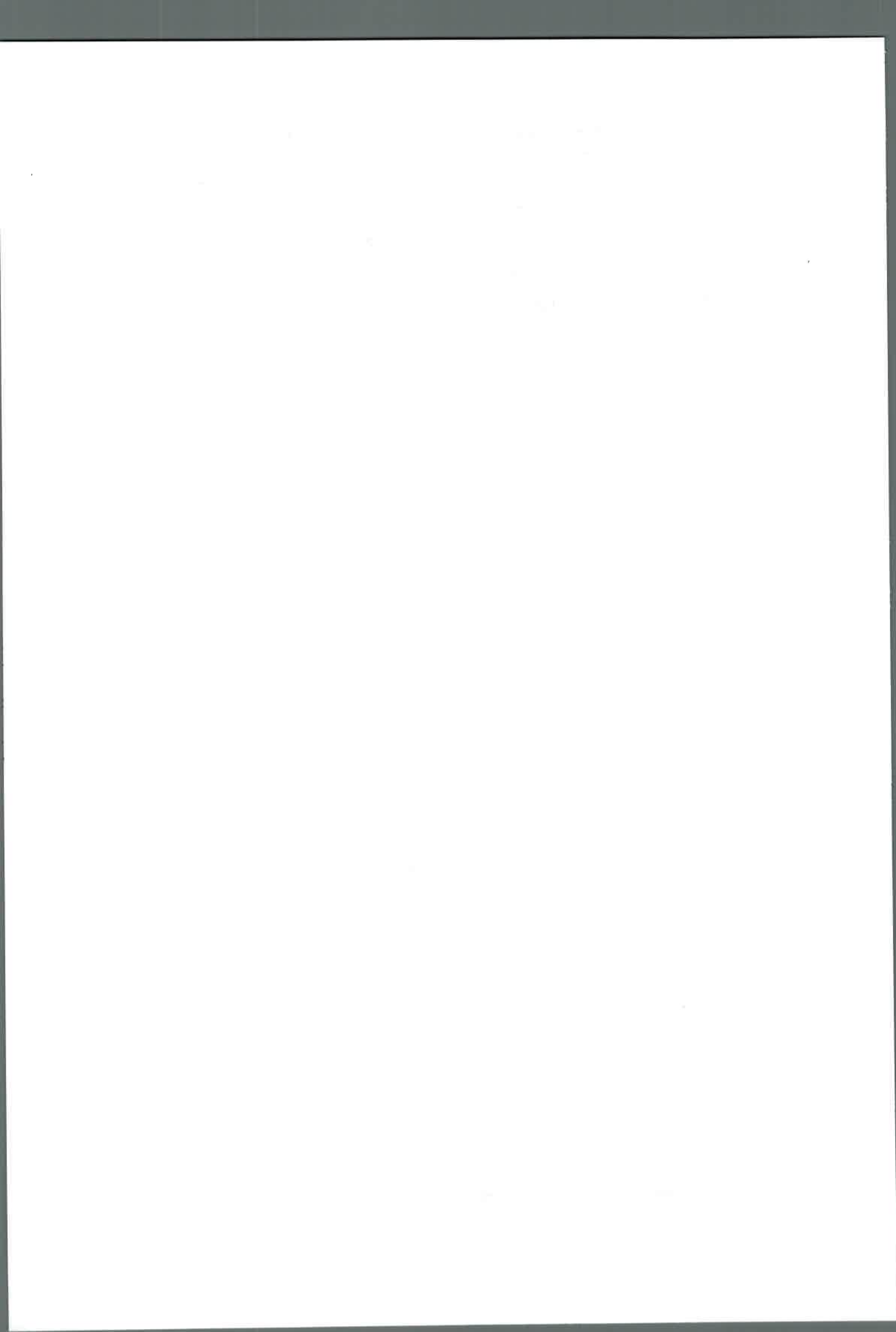
9. The ninth part of the document discusses the importance of data security and privacy. It outlines the measures that should be taken to protect sensitive data from unauthorized access, disclosure, or loss.

10. The tenth part of the document concludes by emphasizing the need for a data-driven culture within the organization. It encourages the use of data to inform decision-making and drive continuous improvement in all aspects of the organization's performance.

macrófagos alveolares, muy superiores a los plasmáticos (Boothe *et al.*, 2005) y del tracto urinario (Cotard *et al.*, 1995; Čonková *et al.*, 2009; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010, Liu *et al.*, 2013), en este caso aplicando posologías de 2 a 4 mg/kg durante 3 o más días (Čonková *et al.*, 2009).

La incorporación de este antimicrobiano al arsenal terapéutico, expone una serie de interrogantes a resolver, por cuanto se desconoce la magnitud de la disposición en sangre y orina tras la administración intramuscular, vía de administración habitual en especies domésticas.

En este contexto este estudio cinético, tras la administración de una dosis única de 2 mg/kg de marbofloxacina en caninos, se realiza con el propósito de establecer la disposición plasmática tras la aplicación intramuscular, su disposición en sangre y orina a los efectos de obtener parámetros cinéticos que permitan un empleo racional.



2. HIPOTESIS

- Marbofloxacin presenta en caninos una cinética de distribución similar al de otras especies animales, alcanzando niveles sanguíneos y urinarios compatibles con el tratamiento de patologías bacterianas ubicadas en estos compartimentos.

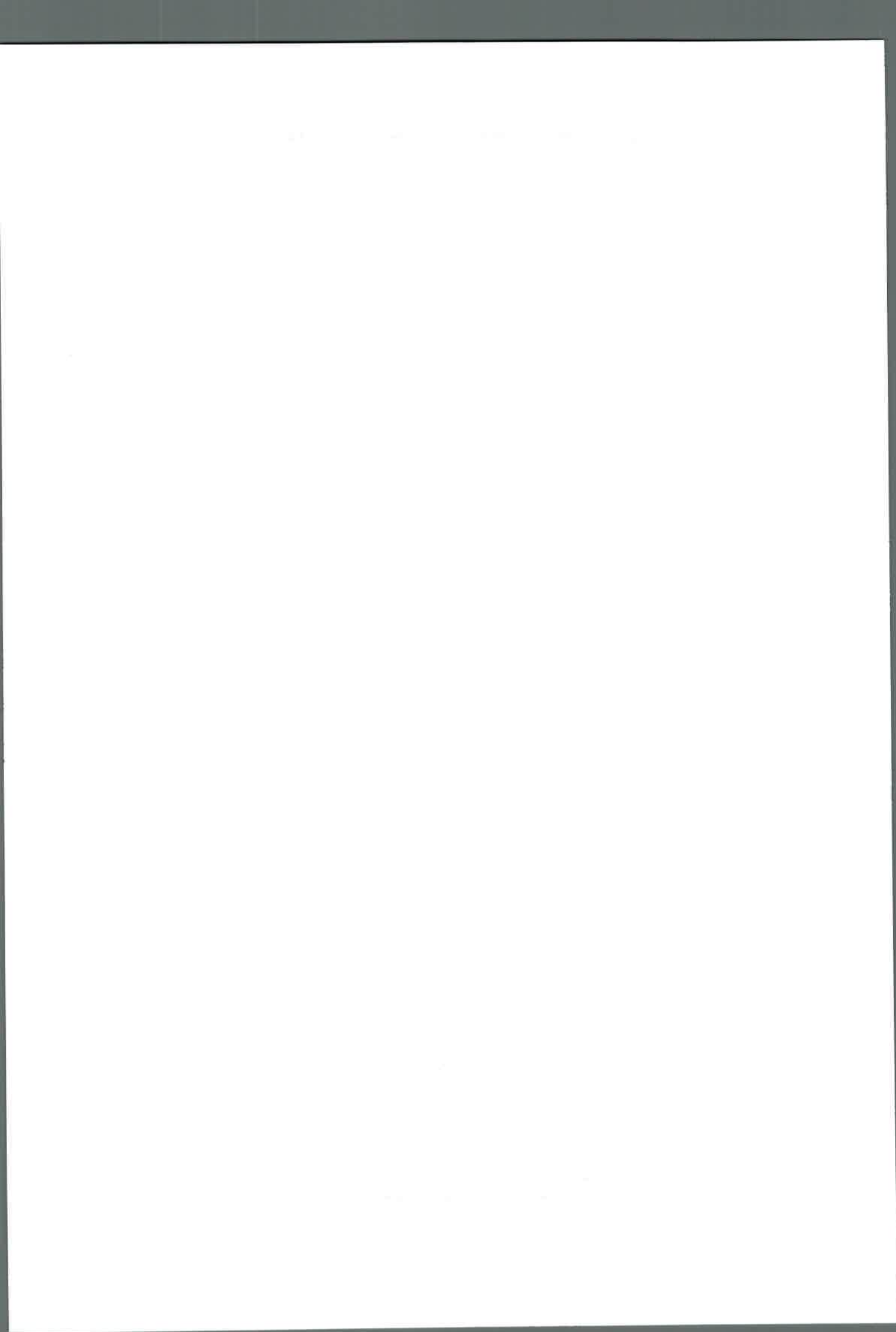
3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Describir la disposición de marbofloxacin en caninos

3.2 Objetivos específicos

- Obtener los distintos parámetros descriptivos de la disposición de marbofloxacin en plasma y orina.
- Diseñar un esquema de dosificación racional del antimicrobiano en caninos
- Analizar su utilidad terapéutica tras la administración intramuscular en caninos
- Estandarizar una técnica analítica para detectar niveles terapéuticos del antimicrobiano



4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Animales

Como sujetos experimentales se utilizaron caninos mestizos (N= 6) clínicamente sanos, de 4.5 ± 2.4 años de edad, de 26.4 ± 6.3 kg de peso corporal. Los animales contaron con su correspondiente plan sanitario habitual que incluye las vacunas de rabia, parvovirus, distemper, adenovirus, leptospira y parainfluenza y fueron tratados con antiparasitarios internos y externos. Al momento de la experiencia se encontraron clínicamente sanos, con agua y alimento balanceado ad libitum y sin antecedentes de tratamientos recientes con antimicrobianos en el mes previo al desarrollo del estudio.

Utilizando un protocolo aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la UNRC (Resolución CoEdi del 31/10/2014), cada animal fue pesado e identificado, luego recibió una dosis única intramuscular de 2 mg/kg de marbofloxacina comercial (Marbocyl 2%, Vetoquinol, España). Luego de la administración se colectaron muestras de sangre en tubos estériles heparinizados en tiempos prefijados: 10, 20, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480, 720 y 1440 minutos que fueron centrifugadas de inmediato a 1200 g durante 10 minutos. Sólo en los perros machos (N=4), se tomaron muestras de orina a los 240, 480, 720 y 1440 minutos siguientes a la aplicación mediante un catéter urinario K33. Cada muestra obtenida fue rotulada con el correspondiente tiempo de extracción y número de animal muestreado, conservada sin aditivos en tubos a -70°C hasta el momento de procesarlos por cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

4.2. Soluciones stock

Se prepararon soluciones stock de marbofloxacina y de enrofloxacin. Se pesaron 50 mg de cada una de las drogas puras, que se disolvieron con 3 ml de HCL 0.1 N, adicionando luego agua deionizada y aforándolas en matraces a 100 ml.

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is too light to transcribe accurately.

Ambas soluciones fueron sonicadas durante 10 minutos para asegurar la completa disolución y se preservaron resguardadas de la luz y a una temperatura de 4°C.

4.3. Soluciones para las curvas de calibración

Se elaboraron soluciones de marbofloxacina para los estándares de calibración con las siguientes concentraciones en de trabajo: 0.0195, 0.078, 0.312, 1.25, 2.5; 5, 10, 20, 40 y 80 µg/ml en agua deionizada.

4.4. Fase móvil

Para la preparación de la misma se empleó una mezcla de agua deionizada, acetonitrilo y trietilamina, en una proporción (79:19:1 v/v/v) respectivamente, ajustada a pH 3 con ácido ortofosfórico y filtrada con filtro de nylon de 0.22 µ con bomba de vacío.

4.5. Tratamiento de las muestras

El ensayo preparativo consistió en la extracción líquido-líquido del analito, cada muestra de plasma fue procesada utilizando el método propuesto por Bottcher *et al.*, (2001). En un tubo Eppendorf se incorporaron 200 µL de plasma y orina problema, 200 µL de agua deionizada, 20 µL de una solución de 20 µg/ml de enrofloxacina como standard interno y 800 µL de metanol; el conjunto fue sometido a 30 segundos de vortex luego permaneció en reposo durante 30 minutos a temperatura ambiente y fue centrifugado 20 minutos a 14.000 rpm a 4°C. El sobrenadante obtenido se trasvasó a un nuevo tubo Eppendorf, obteniéndose así la muestra para inyectar.

4.6. Procedimiento de separación y cuantificación

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry should be supported by a valid receipt or invoice. This ensures transparency and allows for easy verification of the data.

Furthermore, it is noted that the records should be kept in a secure and accessible format. Regular backups are recommended to prevent data loss in the event of a system failure or disaster.

The second part of the document outlines the procedures for handling discrepancies. It states that any differences between the recorded amounts and the actual transactions should be investigated immediately. The cause of the error should be identified, and the records should be corrected accordingly.

Finally, the document stresses the need for ongoing training and education for all staff involved in the record-keeping process. This helps to ensure that everyone is up-to-date on the latest best practices and software updates.

In conclusion, maintaining accurate and reliable records is essential for the success of any organization. By following the guidelines outlined in this document, you can ensure that your financial data is always up-to-date and error-free.

We encourage you to review these procedures regularly and to seek assistance if you have any questions or concerns. Your attention to detail in this area will greatly benefit the overall health and stability of your business.

Thank you for your commitment to excellence and accuracy in all your work.

Se utilizó un equipo de cromatografía líquida de alta presión Hewlett-Packard, serie 1050, inyector manual Rheodyne, provisto de bomba cuaternaria y desgasificador de fase móvil en línea y columna octadecilsilano C-18, 5 μm , de 25 cm, marca Agilent y precolumna Phenomenex. La separación y cuantificación se realizó a temperatura ambiente por HPLC mediante una elusión isocrática en fase reversa con flujo de 0.8 ml por minuto jeringas Hamilton de 100 μL para inyectar y lectura en detector de fluorescencia establecido a 295 nm de excitación y 490 nm de emisión, según Böttcher *et al.* (2001). La elusión generó picos en cromatograma correspondientes a enrofloxacin, estándar interno y al analito en estudio.

4.7. Cálculo de las concentraciones plasmáticas y urinarias de marbofloxacin

En cada una de las muestra problema de plasma u orina, con el cromatograma obtenido en la corrida de la muestra del ensayo cinético y con el patrón de concentración conocida, se obtuvo un cociente tomando el valor del área de pico de marbofloxacin y del estándar interno. A partir de este cociente se determinaron las concentraciones plasmáticas y urinarias de marbofloxacin por regresión lineal simple, según Nouws & Ziv (1976), mediante la fórmula:

$$y = a + b \cdot x$$

donde: y = índice de área, a = intercepto, b = pendiente y x = concentración, en cuya fórmula transformada:

$$x = \frac{y - a}{b}$$

se reemplazó y por los valores promedio correspondientes de los índices de área de las muestras, a y b por los valores indicados, para obtener valores de concentración (x).

Main body of faint text, appearing to be several lines of a letter or document.

A line of faint text, possibly a signature or a specific reference.

Another section of faint text, continuing the document's content.

A block of faint text, possibly a list or a detailed description.

Final section of faint text, likely concluding the document.

4.8. Análisis farmacocinético

El software PK Solution 2.0 Non Compartmental Pharmacokinetics Data Analysis (Farrier, 1999), se utilizó para el procesamiento de datos de cada animal, a partir de las concentraciones plasmáticas de marbofloxacin para cada tiempo de muestreo, considerando dosis y peso. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos robustos, indispensables para valorar la disposición de marbofloxacin en plasma, tales como: vida media ($t_{1/2\beta}$), volumen de distribución (V_d), clearance (Cl), área bajo la curva (ABC), concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo para alcanzar concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) y tiempo de residencia media (TMR).

PHYSICS DEPARTMENT

The following is a list of the members of the
 Physics Department who have received
 degrees during the year 1954-55.
 The names are listed in alphabetical order.
 The names of those who have received
 degrees in the field of Physics are
 indicated by an asterisk (*).

5. RESULTADOS

Los niveles plasmáticos vs tiempo obtenidos por la administración de 2 mg/kg por vía intramuscular de marbofloxacina se representan en la figura 7. La tabla 1 indica los valores ($X \pm DE$) conseguidos en tiempos en plasma y orina. La tabla 2 muestra los valores ($X \pm DE$) de los parámetros cinéticos robustos obtenidos en plasma.

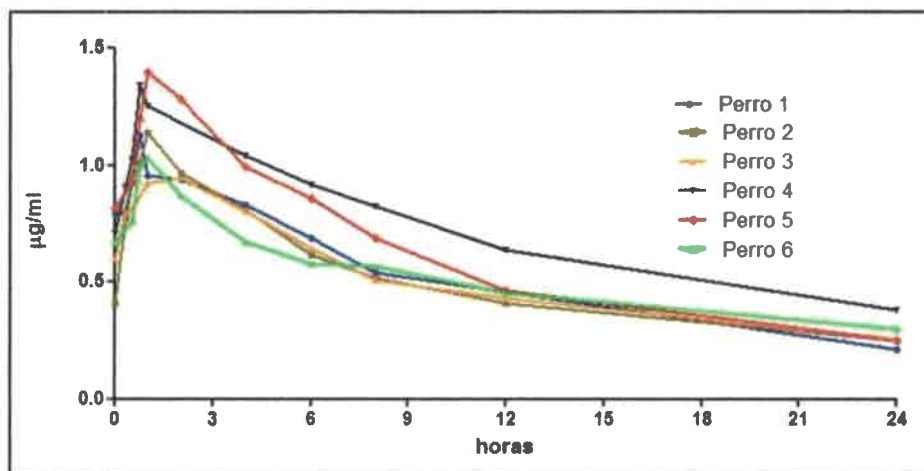


Figura 7: niveles plasmáticos por aplicación intramuscular de 2 mg/kg de marbofloxacina en caninos

Tabla 1: Concentraciones de marbofloxacina ($X \pm DE$) conseguidos en tiempos en plasma y orina en distintos tiempos post aplicación.

| Tiempo | Plasma | Orina |
|--------|-----------------|-------------------|
| 0.16 | 0.66 ± 0.14 | - |
| 0.33 | 0.81 ± 0.06 | - |
| 0.5 | 0.89 ± 0.09 | - |
| 0.75 | 1.13 ± 0.14 | - |
| 1 | 1.11 ± 0.18 | - |
| 2 | 0.99 ± 0.16 | - |
| 4 | 0.85 ± 0.13 | 20.05 ± 12.61 |
| 6 | 0.71 ± 0.13 | - |
| 8 | 0.60 ± 0.12 | 40.07 ± 34.32 |
| 12 | 0.47 ± 0.08 | 34.72 ± 33.68 |
| 24 | 0.27 ± 0.06 | 32.05 ± 32.56 |

CONTENTS

| | |
|-------------------|---|
| Original Articles | 1 |
| Editorial | 1 |
| Book Reviews | 1 |
| Correspondence | 1 |
| Announcements | 1 |
| Obituary | 1 |
| Index | 1 |

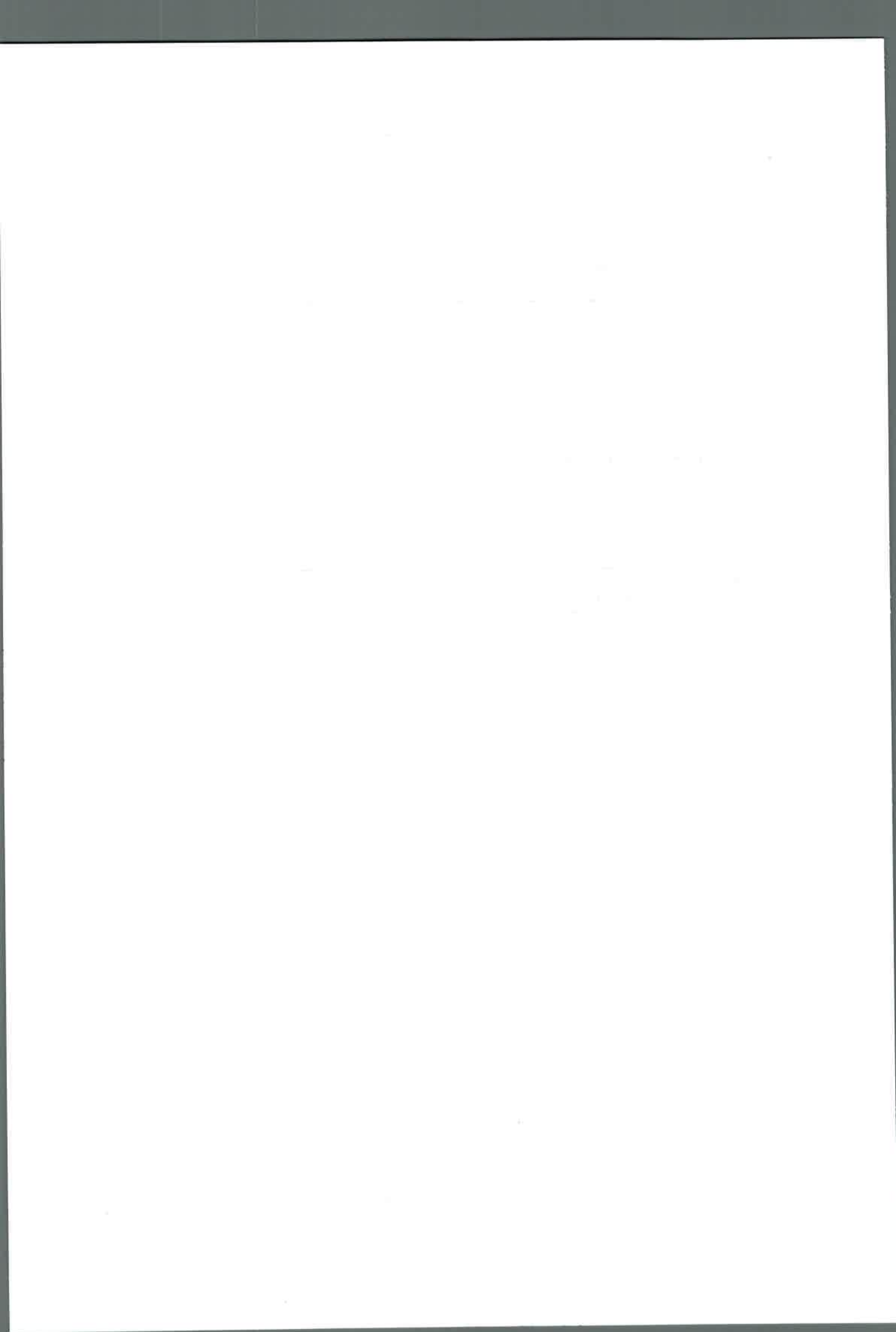
CONTENTS (Continued)

| | |
|-------------------|---|
| Original Articles | 1 |
| Editorial | 1 |
| Book Reviews | 1 |
| Correspondence | 1 |
| Announcements | 1 |
| Obituary | 1 |
| Index | 1 |

Tabla 2: parámetros farmacocinéticos determinados en caninos por aplicación de 2 mg/kg de marbofloxacina por vía intramuscular

| Parámetro cinético | Plasma IM |
|-----------------------------|--------------|
| $t_{1/2}$ abs (hs) | 0.31 ± 0.11 |
| $t_{1/2}$ α (hs) | 1.64 ± 0.94 |
| $t_{1/2}$ β (hs) | 14.16 ± 2.89 |
| Cmax (μ g/ml) | 1.13 ± 0.18 |
| Tmax (hs) | 1.1 ± 0.45 |
| ABCárea (μ g-h/ml) | 19.0 ± 3.34 |
| TMR (hs) | 19.55 ± 4.03 |
| Vd (l/kg) | 2.17 ± 0.43 |
| Cl _t (ml/min/kg) | 1.79 ± 0.27 |

Referencias: $t_{1/2}$ abs: vida media de absorción, $t_{1/2}$ α : tiempo medio de distribución, $t_{1/2}$ β : vida media de eliminación, C_{máx}: concentración máxima; T_{máx}: tiempo en que se alcanza la C_{máx}; TMR: tiempo medio de residencia; ABCárea, área bajo la curva; Vd: volumen de distribución; Cl_t: clearance



6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

La aplicación intramuscular de 2 mg/kg de marbofloxacin a al 2 % no ocasiona reacciones adversas locales ni generales, acorde al perfil de seguridad que caracteriza al conjunto de fluoroquinolonas (Boothe, 2001; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010; Giguère & Dowling, 2013) y con lo expuesto en experiencias similares con marbofloxacin a en otras especies domésticas (Gruet *et al.*, 1995; Bishop, 2005; Plumb, 2010).

La técnica de extracción del analito y el método de HPLC implementado (Böttcher *et al.*, 2001), es adecuado para separar y cuantificar el antimicrobiano en plasma y orina y permite su aplicación en estudios de disposición de marbofloxacin a en estos fluidos.

El comportamiento cinético plasmático de marbofloxacin a analizado por el modelo no compartimental, similar a estudios realizados con este antimicrobiano en equinos (Carretero *et al.*, 2002) y terneros (Errecalde *et al.*, 2012), mediante el software PK Solution 2.0 (Farrier, 1999) y aplicando ecuaciones triexponenciales en todos los animales, es adecuado para determinar parámetros cinéticos robustos e interpretar el comportamiento de este antimicrobiano tras la aplicación intramuscular única en caninos.

Luego de una dosis única intramuscular, los niveles plasmáticos generados son inmediatos y subsisten hasta las 24 h post aplicación y exceden la CMI requerida por *Staphylococcus intermedius* (Yohannes *et al.*, 2014) y los patógenos Gram negativos relevantes (Spreng *et al.*, 1995; Meunier *et al.*, 2004), excepto de *Pseudomonas spp* (Spreng *et al.*, 1995), resultados similares a lo observado con este fármaco en caninos tras la aplicación de idéntica dosis por vía intravenosa (Gruet *et al.*, 1997), oral y/o subcutánea (Schneider *et al.*, 1996) y en terneros por administración intramuscular (Ismail & El-Kattan, 2007).

El $T_{1/2abs}$ hallado en esta experiencia revela pronta absorción, ligeramente superior al comunicado en ovinos (Sidhu *et al.*, 2010) y vacunos (Schneider *et al.*,

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry, no matter how small, should be recorded to ensure the integrity of the financial statements. This includes not only sales and purchases but also expenses and income.

The second part of the document provides a detailed breakdown of the accounting cycle. It outlines the ten steps involved in the process, from identifying the accounting entity to preparing financial statements. Each step is explained in detail, with examples provided to illustrate the concepts.

The third part of the document discusses the various types of accounts used in accounting. It categorizes accounts into assets, liabilities, equity, revenue, and expense accounts. It also explains the normal balances for each type of account and how they are used to calculate the net income or loss for a period.

The fourth part of the document discusses the importance of adjusting entries. It explains how these entries are used to ensure that the financial statements reflect the true financial position of the company at the end of the period. Examples of adjusting entries are provided to illustrate the process.

The fifth part of the document discusses the preparation of financial statements. It outlines the steps involved in preparing the balance sheet, income statement, and statement of owner's equity. It also discusses the importance of comparing the financial statements to the previous period to identify trends and changes.

The sixth part of the document discusses the importance of internal controls. It explains how these controls are used to prevent and detect errors and fraud. Examples of internal controls are provided to illustrate the process.

The seventh part of the document discusses the importance of ethics in accounting. It explains how accountants should maintain objectivity and integrity in their work. Examples of ethical dilemmas are provided to illustrate the process.

The eighth part of the document discusses the importance of communication in accounting. It explains how accountants should communicate effectively with their clients and colleagues. Examples of communication scenarios are provided to illustrate the process.

The ninth part of the document discusses the importance of technology in accounting. It explains how software and other tools can be used to streamline the accounting process and improve accuracy. Examples of technology applications are provided to illustrate the process.

The tenth part of the document discusses the importance of continuous learning in accounting. It explains how accountants should stay up-to-date on the latest developments in the field. Examples of learning opportunities are provided to illustrate the process.

2004), próximo al obtenido en terneros (Errecalde *et al.*, 2012) e inferior al informado en equinos (Carretero *et al.*, 2002).

El $C_{m\acute{a}x}$ establecido por marbofloxacin a excede al encontrado en experiencias desarrolladas con idéntica dosis por vía intramuscular en ovinos (Sidhu *et al.*, 2010) y es menor a los hallados en terneros (Ismail & El-Kattan, 2007; Errecalde *et al.*, 2012), en vacas en lactación (Schneider *et al.*, 2004) y en caninos (Yohannes *et al.*, 2014).

El $T_{m\acute{a}x}$ encontrado es semejante al reportado en terneros (Ismail & El-Kattan, 2007) e inferior a los hallados en ovinos (Sidhu *et al.*, 2010), caprinos (Waxman *et al.*, 2001) y en otro estudio realizado con marbofloxacin a en caninos (Yohannes *et al.*, 2014).

La curva de disposición plasmática tras la aplicación de 2 mg/kg provee valores de ABC de $19 \pm 3.34 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, superior al comunicado en caninos por administración oral (Heinen, 2002) e intramuscular (Yohannes *et al.*, 2014) y en ovinos (Sidhu *et al.*, 2010), con igual posología.

Marbofloxacin a experimenta pronta distribución desde el compartimento central, según el $T_{1/2\alpha}$ conseguido de 1.64 ± 0.94 h. El valor de V_d obtenido excede los informados en terneros (Ismail & El-Kattan, 2007), vacas en lactación (Schneider *et al.*, 2004), equinos (Carretero *et al.*, 2002), caprinos (Waxman *et al.*, 2001) y caninos (Schneider *et al.*, 1996) y es similar al hallado en ovinos (Sidhu *et al.*, 2010) y en otra experiencia desarrollada en caninos por Schneider *et al.*, (1996).

El elevado V_d encontrado en este estudio supera el informado en otros estudios realizados con marbofloxacin a en terneros (Ismail & El-Kattan, 2007), vacas lecheras (Schneider *et al.*, 2004), equinos (Carretero *et al.*, 2002), cabras (Waxman *et al.*, 2001) y es similar a los comunicados en caninos (Schneider *et al.*, 1996) y ovinos (Sidhu *et al.*, 2010).

El valor hallado de V_d sugiere notable disposición tisular, producto de la escasa afinidad por proteínas plasmáticas que exhibe marbofloxacin a en caninos (Bregante *et al.*, 2000; Frazier *et al.*, 2000; Čonková *et al.*, 2009; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010), el carácter anfótero (Brown, 1996; Čonková *et al.*, 2009; Papich & Riviere, 2009) y la liposolubilidad (Frazier *et al.*, 2000; Čonková *et al.*, 2009), conforme los antecedentes

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
OFFICE OF THE DEAN
540 UNIVERSITY DRIVE
CHICAGO, ILLINOIS 60607
TELEPHONE (312) 763-7300

CHICAGO, ILLINOIS
OFFICE OF THE DEAN
540 UNIVERSITY DRIVE
CHICAGO, ILLINOIS 60607
TELEPHONE (312) 763-7300

de este antimicrobiano en especies domésticas (Cotard *et al.*, 1995; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010).

En este estudio, marbofloxacina exhibe extensa persistencia en el organismo, según expresan los valores obtenidos de $t_{1/2\beta}$, TMR y CI. El $t_{1/2\beta}$ obtenido excede significativamente al reportado con marbofloxacina en vacas lactantes (Schneider *et al.*, 2004), ovinos (Sidhu *et al.*, 2010), terneros (Ismail & El-Kattan, 2007), equinos (Carretero *et al.*, 2002), caprinos (Waxman *et al.*, 2001) e incluso en otras experiencias realizadas con este antimicrobiano en caninos por vía oral (Heinen, 2002) e intramuscular (Yohannes *et al.*, 2014), pero es similar al valor informado por Schneider *et al.*, (1996), también por aplicación oral.

El prolongado TMR conseguido supera el encontrado en terneros por Ismail & El-Kattan (2007) y en caninos por Yohannes *et al.*, (2014). El valor de clearance obtenido es similar al informado en perros por Schneider *et al.*, (1996) y menor a los encontrados en ovinos (Sidhu *et al.*, 2010), terneros (Ismail & El-Kattan, 2007), caprinos (Waxman *et al.*, 2001), equinos (Carretero *et al.*, 2002) y en otros estudios cinéticos realizados en caninos por vía intramuscular (Yohannes *et al.*, 2014) y oral (Heinen, 2002).

El perfil cinético plasmático de marbofloxacina en caninos tras la aplicación por vía intramuscular se asemeja al descrito para el conjunto de fluoroquinolonas en animales domésticos y no difiere del perfil especificado en caninos por aplicación oral y subcutánea (Schneider *et al.*, 1996).

La extensa permanencia plasmática determinada en este estudio, según los significativos valores de $t_{1/2\beta}$, mayores a los hallados con enrofloxacin, difloxacin y orbifloxacin tras la aplicación oral en caninos (Frazier *et al.*, 2000; Heinen, 2002), de TMR, y el reducido CI encontrados, tendrían relación con las propiedades físico-químicas; la configuración del ciclo oxadiazínico favorecería el extenso $t_{1/2\beta}$ y también el amplio Vd (Neuman, 1987; Brown, 1996) y sustentan el uso clínico de marbofloxacin en perros por vía intramuscular, aplicado cada 24 h (Čonková *et al.*, 2009), similar a lo que sucede tras la administración oral o subcutánea (Schneider *et al.*, 1996).

... ..

... ..

... ..

... ..

Las características de persistencia y difusión tisular, sumado a sus atributos microbiológicos (Spreng *et al.*, 1995; Meunier *et al.*, 2004), inclusive el efecto post antibiótico particular comprobado con las fluoroquinolonas (Čonková *et al.*, 2009; Giguère & Dowling, 2013), y el análisis del cociente predictor de eficacia establecido para fluoroquinolonas de ABC/CMI ≥ 125 h (Rybak, 2006; Lees *et al.*, 2008; Papich, 2014), para cepas patógenas que exhiben una CMI ≤ 0.15 $\mu\text{g/ml}$ (Spreng *et al.*, 1995; Meunier *et al.*, 2004), similar al hallazgo de Yohannes *et al.*, (2014) en presencia de *Staphylococcus pseudintermedius*. En contraste, el predictor ABC/CMI encontrado resulta insuficiente para tratar infecciones causadas por *Pseudomonas spp*, en coincidencia con Frazier *et al.*, (2000), según la CMI reportada frente a este patógeno (Spreng *et al.*, 1995).

En el presente trabajo no se valoró la eliminación total de marbofloxacin por orina, pero si en los perros machos se cuantificaron niveles de 20.05 ± 12.6 ; 40.07 ± 34.3 ; 34.7 ± 33.6 y 32.05 ± 32.5 $\mu\text{g/ml}$ determinados a las 4, 8, 12 y 24 h, respectivamente.

Los valores establecidos son más significativos respecto a los valores plasmáticos conforme los antecedentes del conjunto de fluoroquinolonas (Boothe & Silverstein, 2009; Čonková *et al.*, 2009; Daly & Silverstein, 2009; Giguère & Dowling, 2013) y de marbofloxacin (Schneider *et al.*, 1996; Martínez *et al.*, 2006; Čonkova *et al.*, 2009; Pallo-Zimmerman *et al.*, 2010)

Los niveles generados en orina en este estudio, aún exhiben amplia variabilidad, exceden los comunicados luego de la aplicación oral (Frazier *et al.*, 2000) y a priori, serían suficientes para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas, por cuanto el éxito terapéutico depende de la dosis, intervalo de aplicación, niveles conseguidos (al menos cuatro veces la CMI) y que los microorganismos patógenos causantes sean al menos moderadamente susceptibles (Baggot & Giguère, 2013).

En este estudio, aunque los niveles exceden sobradamente la CMI requerida por *E. coli* (Spreng *et al.*, 1995; Meunier *et al.*, 2004), el uropatógeno más importante (Olin & Bartges, 2015), los resultados obtenidos son insuficientes para recomendar el

THE HISTORY OF THE

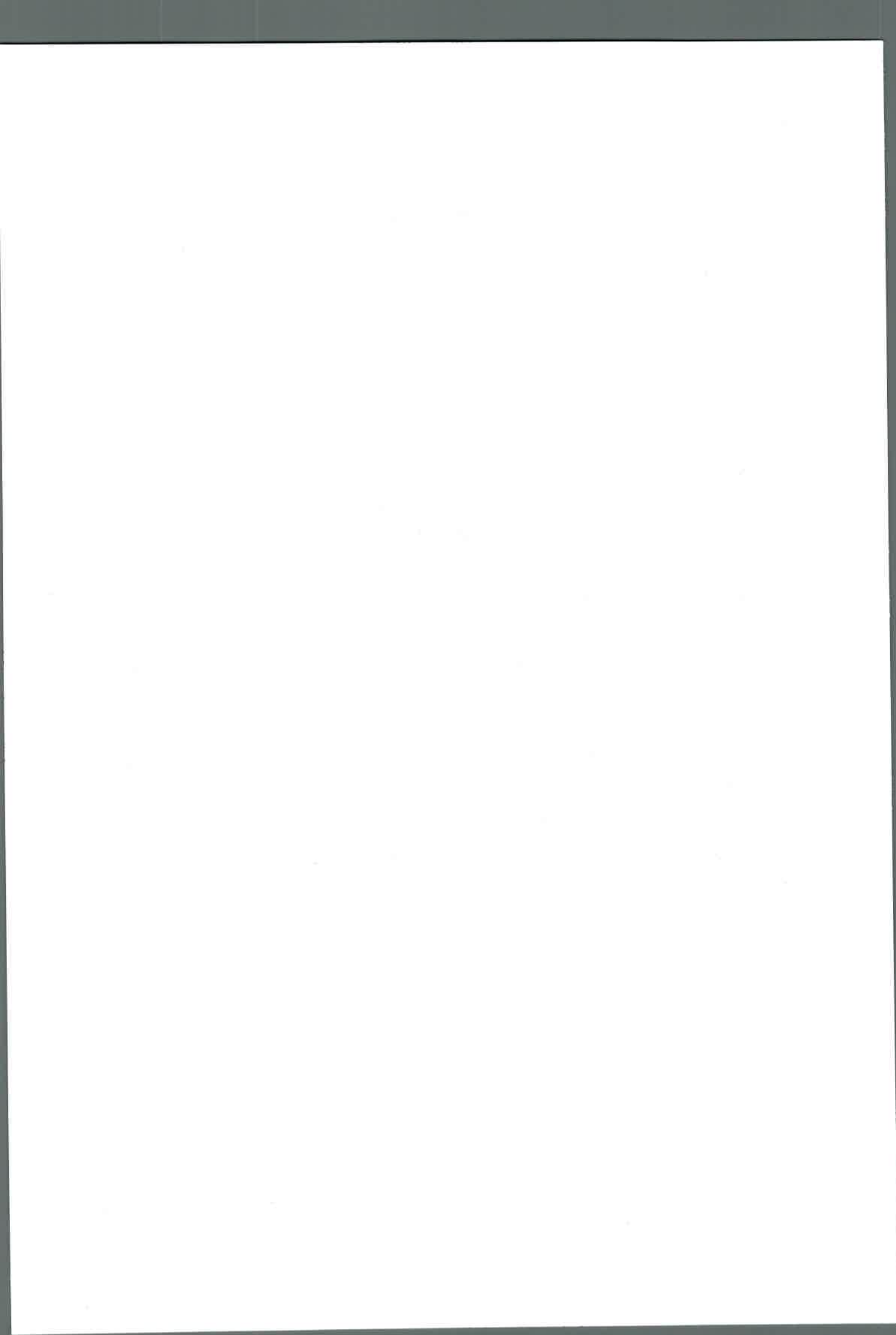
The history of the world is a vast and complex subject, encompassing the lives and actions of countless individuals and the events that have shaped our planet. From the dawn of civilization to the present day, the human story is one of constant change and evolution. The early days of our species are marked by the struggle for survival in a harsh and unpredictable environment. As we progressed, we developed the tools and skills necessary to build societies, create art, and explore the world around us. The rise of empires and the spread of religion were key milestones in our development. The Middle Ages saw the growth of feudalism and the rise of the church as a dominant force in society. The Renaissance brought a renewed interest in art, science, and humanism, paving the way for the modern world. The Industrial Revolution transformed the landscape of human existence, bringing about unprecedented technological progress and economic growth, but also the challenges of pollution and social inequality. The 20th century has been a period of global conflict, the rise of superpowers, and the dawn of the space age. Today, we stand at the threshold of a new era, one defined by rapid technological advancement and the challenges of a changing climate. The history of the world is not just a record of events, but a testament to the resilience and ingenuity of the human spirit.

empleo de este antimicrobiano a la dosis y por la vía ensayada, considerando la elevada manifestación de resistencia exhibida frente a las fluoroquinolonas (Cooke *et al.* 2002; Hopkins *et al.*, 2005; Boothe *et al.*, 2006; Shaheen *et al.*, 2011), posiblemente por los valores de pH entre 5.5 y 7, dieta dependiente, de la orina de caninos (Sink & Feldman, 2004), y la menor eficacia de las fluoroquinolonas ejercida en medio ácido (Barry, 1989; Brown, 1996; Schneider *et al.*, 1996; da Silva & Hollenbach, 2010), en particular aquellas que incluyen en su estructura al grupo piperazínico (Barry, 1989).

Además, la orina podría contener también grandes cantidades de magnesio. El aumento de estos iones reduce la actividad de las quinolonas, independientemente del pH (Schneider *et al.*, 1996; Díaz David, 2012).

Algunos autores recomiendan protocolos terapéuticos que incluyen aplicaciones diarias con dosis más elevadas, durante 3 ó 4 días en reemplazo de esquemas más extensos, para obtener un cociente predictor más favorable, reducir la exposición en el tiempo y restringir la manifestación de resistencia (Boothe *et al.*, 2006; Jessen *et al.*, 2015).

Este esquema posológico puede adaptarse a la administración intramuscular, por cuanto a las 24 h de la aplicación única, los niveles urinarios son más importantes que los obtenidos por vía oral con una dosis ligeramente mayor (Frazier *et al.*, 2000); no obstante, teniendo en cuenta la variabilidad observada en los niveles urinarios establecidos de este estudio y la reducida cantidad de animales utilizados (n= 4), son necesarios nuevos estudios que avalen este procedimiento terapéutico.



7. BIBLIOGRAFÍA

- ANADÓN A, M MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M DÍAZ, M MARTÍNEZ, M FREJO, M MARTÍNEZ, M TAFUR & V CASTELLANO (2002). Pharmacokinetic characteristics and tissue residues for marbofloxacin and its metabolite N-desmethyl-marbofloxacin in broiler chickens. (Am J Vet Res 63: 927-933).
- APLEY M, R CLAXTON, C DAVIS, I DEVEAU, J DONECKER, A LUCAS, A NEAL & M PAPICH (2010). Exploration of developmental approaches to companion animal antimicrobials: providing for the unmet therapeutic needs of dogs and cats. J vet Pharmacol Therap 33 (2): 196-201.
- BAGGOT J & S GIGUÈRE (2013). Principles of antimicrobial drug bioavailability and disposition. En Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, por S Giguère, J Prescott & P Dowling (ed.), 5th ed., John Wiley & Sons, Ames, Iowa, USA: 41-77.
- BARRY A (1989) In vitro activities of the quinolone antimicrobial agents. En International Telesymposium on quinolones, por P Fernández (ed), 1th ed., J Prous Science Publishing, Barcelona, Spain: 237-254.
- BELTRÁN C (2004). Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: utilidad práctica. Rev Chil Infect 21 (Supl 1): 39-44.
- BISHOP Y (2005). The Veterinary Formulary. 6th ed, Pharmaceutical Press, Great Britain at The University Press, Cambridge: 587p.
- BOOTHE D (2001). Antimicrobial drugs. En Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics por D Boothe, 1th ed, WB Saunders Company, Philadelphia: 150-173.
- BOOTHE H, S JONES, W WILKIE, A BOECKH, K STENSTROM & D BOOTHE (2005). Evaluation of the concentration of marbofloxacin in alveolar macrophages and pulmonary epithelial lining fluid after administration in dogs. Am J Vet Res 66: 1770-1774.
- BOOTHE D & A BOECKH, R SIMPSON & K DUBOSE (2006). Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic indices of efficacy for 5 fluoroquinolones toward pathogens of dogs and cats. J Vet Intern Med 20: 1297-1306.

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes that proper record-keeping is essential for transparency and accountability, particularly in the context of public administration and financial management. The text notes that without reliable records, it is difficult to track the flow of funds and ensure that resources are being used as intended.

2. The second part of the document outlines the various methods and tools used to collect and analyze data. This includes the use of surveys, interviews, and focus groups to gather qualitative information, as well as the application of statistical techniques to quantitative data. The author highlights the importance of choosing the right methods for the specific research objectives and ensuring that the data collection process is rigorous and unbiased.

3. The third part of the document focuses on the analysis and interpretation of the collected data. It discusses the challenges of identifying patterns and trends in large datasets and the need for careful attention to detail. The text also touches upon the importance of contextualizing the findings and considering the broader implications of the research. The author concludes by emphasizing that the ultimate goal of the research is to provide meaningful insights that can inform decision-making and drive positive change.

- BOOTHE D & D SILVERSTEIN (2009). Antimicrobial use in the critical care patient. En *Small Animal Critical Care Medicine*, por D Boothe & D Silverstein, Saunders-Elsevier, St. Louis, Missouri: 821-827.
- BOSWELL F & R WISE (1998) Advances in the macrolides and quinolones. *Infect Dis Clin North Am* 12: 647-670.
- BOTTCHER S, H BAUM, T HOPPE-TYCHY, C BENZ & H SONNTAG (2001). An HPLC assay and a microbiological assay to determine levofloxacin in soft tissue, bone, bile and serum. *J Pharm Biomed Anal* 25: 197-203.
- BREGANTE M, A DE JONG, J ARAMAYONA, M GARCÍA, C SOLANS & S RUEDA (2000) Protein binding of fluoroquinolones applied to livestock and companion animals. *J vet Pharmacol Therap* 23 (suppl. 1): B16.
- BROWN S (1996). Fluoroquinolones in animal health. *J vet Pharmacol Therap* 19: 1-14.
- CARRETERO M, C RODRÍGUEZ, MI SAN ANDRÉS, P FORÉS, J DE LUCAS, J NIETO, S WAXMAN, MD SAN ANDRÉS & F GONZÁLEZ (2002). Pharmacokinetics of marbofloxacin in mature horses after single intravenous and intramuscular administration. *Equine Vet J* 34 (4): 360-365.
- ČONKOVÁ E, A ČELLÁROV, E VÁCZI & L SABOVÁ (2009). Quinolones from the point of view of pharmacology and veterinary indications (A review). *Folia Vet* 53 (4): 175-185.
- COOKE C, R SINGER, S JANG & D HIRSH (2002). Enrofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolated from dogs with urinary tract infections. *J Am Vet Med Assoc* 220: 190-192.
- COTARD J, P GRUET, D PECHEREAUT, P MOREAU, J PAGES, E THOMAS & J DELEFORGE (1995). Comparative study of marbofloxacin and amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of urinary tract infection in dogs. *J Small Animal Practice* 36: 349-353.
- DA SILVA J, C HOLLENBACH (2010). Fluoroquinolonas x resistência bacteriana na medicina veterinária. *Arq Inst Biol* 77 (2): 363-369.

- DALY M & D SILVERSTEIN (2009). Fluoroquinolones. En Small Animal Critical Care Medicine, por D Boothe & D Silverstein, Saunders-Elsevier, St. Louis, Missouri: 835-840.
- DÍAZ DAVID D (2012). Comportamiento farmacocinético de la marbofloxacin en bovinos de diferentes edades y relación PK-PD frente a mastitis estafilocócicas. Tesis Doctoral, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, España: 258p
- ERRECALDE C, G PRIETO, B BOUREL, C LUDERS, P TONINI & C BOTELLÉ (2012). Farmacocinética y biodisponibilidad de marbofloxacin en terneros prerumiantes. Resúmenes XXI Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria. FV, UNNE. Corrientes
- FARRIER D (1999). PK Solution 2.0 Noncompartmental Pharmacokinetics Data Analysis. Summit Research Services, Ashland, USA. PK Solutions 2.0
- FRAZIER D, L THOMPSON, A TRETTIEN & E EVANS (2000). Comparison of fluoroquinolone pharmacokinetic parameters after treatment with marbofloxacin, enrofloxacin, and difloxacin in dogs. J vet Pharmacol Therap 23: 293-302.
- GIGUÈRE S (2013). Antimicrobial drug action and interaction: an introduction. En Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, por S Giguère, J Prescott, P Dowling (ed.), 5th ed., John Wiley & Sons, Ames, Iowa, USA:3-10.
- GIGUÈRE S & P DOWLING (2013). Fluoroquinolones. En Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, por S Giguère, J Prescott, P Dowling (ed.), 5th ed., John Wiley & Sons, Ames, Iowa, USA: 295-314.
- GRUET P, P RICHARD, E THOMAS & A AUTEFAGE (1997). Prevention of surgical infections in dogs with a single intravenous injection of marbofloxacin: an experimental model. Vet Rec 140: 199-202.
- GUARDABASSI L & H KRUSE (2008). Principles of prudent and rational use of antimicrobials in animals. En Guide to Antimicrobial Use in Animals por L Guardabassi, L Jensen & H Kruse (ed). Garsington Road, Oxford, UK, Blackwell Publishing: 1-12.
- GUARDABASSI L, G HOUSER, L FRANK & M PAPICH (2008). Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. En Guide to Antimicrobial Use in Animals por L

1870

1871

1872

1873

1874

1875

1876

1877

1878

1879

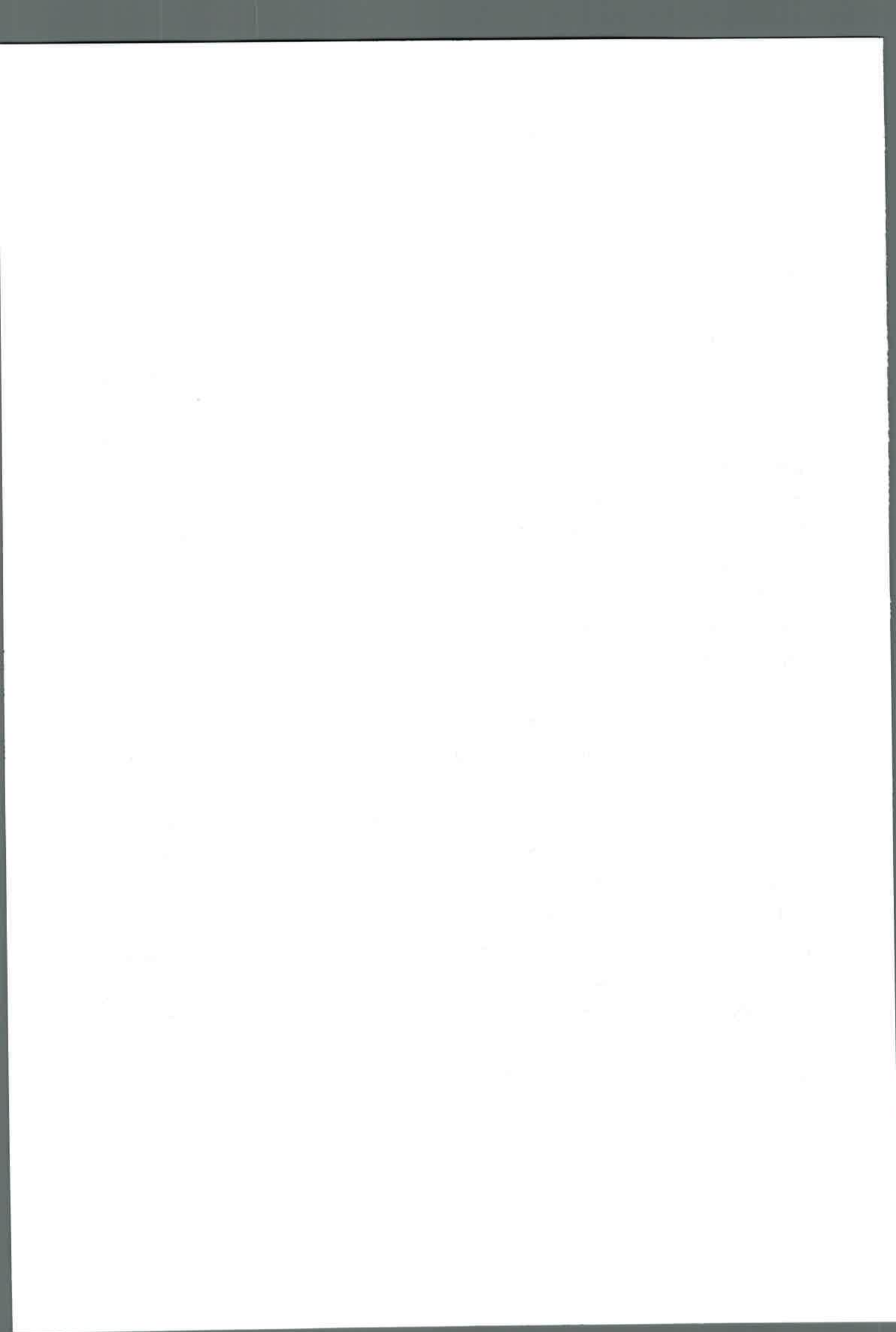
1880



- Guardabassi, L Jensen & H Kruse (ed). Garsington Road, Oxford, UK, Blackwell Publishing: 183-206.
- GUPTA R, K SHARMA, R SHARMA, D GUPTA, T SACHIN & B YADAV (2012). A review: pharmacokinetics application of fluoroquinolones. IJPPR 3 (2): 650-660.
 - GUPTA Y & S KAPOOR (2014). Fluoroquinolones: a pharmaceutical review. IJPPR 3 (9): 66-71.
 - HEINEN E (2002). Comparative serum pharmacokinetics of the fluoroquinolones enrofloxacin, difloxacin, marbofloxacin, and orbifloxacin in dogs after single oral administration. J vet Pharmacol Therap 25: 1-5.
 - HOPKINS K, R DAVIES, E THRELFALL (2005). Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. Int J Antimicrob Agents 25:358-373
 - HORSPOOL L, P VAN LAAR, R VAN DEN BOS & I MAWHINNEY (2004). Treatment of canine pyoderma with ibafloxacin and marbofloxacin-fluoroquinolones with different pharmacokinetic profiles. J vet Pharmacol Therap 27: 147-153.
 - HOUIN G (1990). Notion générales de pharmacocinétique: approches physiologique et mathématique. Ann Rech Vét 21 (Suppl 1): 3-9.
 - ISMAIL M & Y EL-KATTAN (2007). Comparative pharmacokinetics of marbofloxacin in healthy and *Mannheimia haemolytica* infected calves. Res Vet Sci 82: 398-404.
 - JERZSELE A (2012). Comparative Veterinary Pharmacokinetics. En A Noreddin (ed) Readings in Advanced Pharmacokinetics-Theory, Methods and Applications. InTech, Rijeka, Croatia: 179-198.
 - JESSEN L, T SØRENSEN, C BJORNVAD, S SAXMOSE NIELSEN & L GUARDABASSI (2015). Effect of antibiotic treatment in canine and feline urinary tract infections: A systematic review. Vet J 203: 270-277.
 - KHARDORI N (2006). Antibiotics: past, present, and future. Med Clin N Am 90: 1049-1076.
 - KINABO L & Q MCKELLAR (1989). Current models in pharmacokinetic: applications in veterinary pharmacology. Vet Res Comm 13: 14-157.

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is arranged in several paragraphs and appears to be a formal document or letter.

- LEES P, O SVENDSEN & C WIUFF (2008). Strategies to minimise the impact of antimicrobial treatment on the selection of resistant bacteria. En Guide to Antimicrobial Use in Animals por L Guardabassi, L Jensen & H Kruse (ed). Garsington Road, Oxford, UK, Blackwell Publishing: 77-101.
- LIU X, D BOOTHE, K THUNGRAT & S ALY (2012). Mechanisms accounting for fluoroquinolone multidrug resistance *Escherichia coli* isolated from companion animals. Vet Microbiol (in press).
- LIU X, D BOOTHE, Y JIN & K THUNGRAT (2013). *In vitro* potency and efficacy favor later generation fluoroquinolones for treatment of canine and feline *Escherichia coli* uropathogens in the United States. World J Microbiol Biotechnol 29: 347-354.
- MCKELLAR Q, S SANCHEZ BRUNI & D JONES (2004). Pharmacokinetic / pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. J vet Pharmacol Therap 27: 503-514.
- MADDISON J, A WATSON & J ELLIOTT (2008a). Antibacterial drug. En Small Animal Clinical Pharmacology, por J Maddison (ed), 2th ed, Philadelphia, USA: 148-185.
- MADDISON J, S PAGE & T DYKE (2008b). Clinical pharmacokinetics. En Small Animal Clinical Pharmacology, J Maddison (ed), 2th ed, Philadelphia, USA: 27-40.
- MARTINEZ M, P MC DERMOTT & R WALKER (2006). Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. Vet J: 10-18.
- MATEUS A, D BRODBELTA, N BARBERB& K STÄRK (2014). Qualitative study of factors associated with antimicrobial usage in seven small animal veterinary practices in the UK. Prev Vet Med 117: 68-78.
- MEUNIER D, J ACARB, J MARTELA, S KROEMERC & M VALLEC (2004). A seven-year survey of susceptibility to marbofloxacin of pathogenic strains isolated from pets. Int J Antimicrob Agents 24: 592-598.
- NEUMAN M (1987). Relationship between chemical structure of antibiotics and pharmacokinetics. Drug Exp Clin Res 13 (3) 115-124.
- NOUWS J & G ZIV (1976). The effect of storage at 4 °C on antibiotic residues in kidney and meat tissues of dairy cows. Tijdschr Diegeneesk 101 (20): 119-127.



- OLIN S & J BARTGES (2015). Urinary tract infections. Treatment / comparative therapeutics. Vet Clin Small Anim. In press.
- PALLO-ZIMMERMAN L, J BYRON & T GRAVES (2010). Fluoroquinolones: then and now. Compend Contin Educ Vet 32 (7): 1-9.
- PAPICH M (2014). Pharmacokinetic–pharmacodynamic (PK–PD) modeling and the rational selection of dosage regimes for the prudent use of antimicrobial drugs. Vet Microbiol 171: 480-486.
- PAPICH M & J RIVIERE (2009). Fluoroquinolone antimicrobial drugs. En J Riviere & M Papich (Eds), Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 9th ed, Wiley-Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA: 983-1012.
- PINTILIE L (2012). Quinolones: Synthesis and antibacterial activity. En Antimicrobial Agents, por V. Varaprasad Bobbarala (ed), In Tech, Rijeka, Croatia: 255-272.
- PLUMB D (2010). Marbofloxacin. En: Veterinary Drug Handbook, 6thed, Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa: 557-558.
- RIVIERE J (2011). Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications, 2th ed. John Wiley & Sons, Inc, Ames, Iowa, USA. 443p
- ROTHLIN R (1999). Quinolonas, revisión histórica. Medicina (Buenos Aires), 59 (supl 1): 3-7.
- ROWE P (2012). Pharmacokinetics. Rowe & Ventos Publishing Aps. 147p
- RYBAK M (2006). Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. Am J Med 119 (6 A): 37-44.
- SCHNEIDER M, M VALLE, F WOEHL & B BOISRAME (2004). Pharmacokinetics of marbofloxacin in lactating cows after repeated intramuscular administrations and pharmacodynamics against mastitis isolated strains. J Dairy Sci 87: 202–11
- SCHNEIDER M, V THOMAS, B BOISRAME & J DELEFORGE (1996). Pharmacokinetics of marbofloxacin in dogs after oral and parenteral administration. J vet Pharmacol Therap 19 (1): 56-61.
- SHAHEEN B, D BOOTHE, O OYARZABAL, C WANG & C JOHNSON (2011). Evaluation of the contribution of *gyrA* mutation and efflux pumps to fluoroquinolone

Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is too light to transcribe accurately.



- and multidrug resistance in pathogenic *Escherichia coli* isolates from dogs and cats. *Am J Vet Res* 72:25-32.
- SIDHU P, M LANDONI, S ALIABADI & L LEES (2010). PK-PD integration and modeling of marbofloxacin in sheep. *Res Vet Sci* 88: 134-141.
 - SINK C & B FELDMAN (2004). *Laboratory Urinalysis and Hematology for the Small Animal Practitioner*. Teton New Media Jackson: 121p.
 - SOMASHEKHAR M, P MASKE, R HERALAGI & N KALYANE (2012). Development of fluoroquinolones as a potent antibacterial agents: a review. *RJPBCS* 3 (2): 423-431.
 - SPRENG M, DELEFORGE J, THOMAS V, B BOISRAM & H DRUGEON (1995). Antibacterial activity of marbofloxacin. A new fluoroquinolone for veterinary use against canine and feline isolates. *J vet Pharmacol Therap* 18: 284-289.
 - URSO R, P BLARDI & G GIORGI (2002). A short introduction to pharmacokinetics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 6: 33-44.
 - WALKER R & P DOWLING (2007). Fluoroquinolones. En *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, por S Giguère, J Prescott, J Baggot, R Walker & P Dowling, 4th ed. Blackwell Publishing: 263-284.
 - WATSON A & J MADDISON (2001). Systemic antibacterial drug use in dogs in Australia. *Aust Vet J* 79: 740-746.
 - WAXMAN S, C RODRÍGUEZ, F GONZÁLEZ, M DE VICENTE, MI SAN ANDRÉS & MD SAN ANDRÉS (2001). Pharmacokinetic behavior of marbofloxacin after intravenous and intramuscular administration in adult goats. *J vet Pharmacol Ther* 24 (6): 375-378.
 - YOHANNES S, E AWJI, S LEE & S PARK (2014). Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic integration of marbofloxacin after intravenous and intramuscular administration in beagle dogs. *Xenobiotica* 3: 1-6.

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry should be supported by a valid receipt or invoice. This ensures transparency and allows for easy verification of the data.

In the second section, the author outlines the various methods used to collect and analyze the data. This includes both primary and secondary data collection techniques. The analysis focuses on identifying trends and patterns over time, which is crucial for making informed decisions.

The third part of the report details the challenges encountered during the data collection process. These include issues related to data quality, such as missing values and inconsistencies. The author provides strategies to address these challenges, such as data cleaning and validation procedures.

Finally, the document concludes with a summary of the findings and recommendations. It highlights the key insights gained from the analysis and suggests areas for future research. The author stresses the need for continuous monitoring and evaluation to ensure the long-term success of the project.

74393