

## **DISPOSICION PLASMATICA Y LACTEA DE FLORFENICOL EN CABRAS**

Martín Alejandro Himelfarb, Augusto Matías Lorenzutti y Virginia Martínez Espeche

Tutores: Nicolás Javier Litterio y Juan Carlos Boggio

Dpto. de Toxi. y Farmac. Fac. CC. Agropec. - Veterinaria. Univ. Católica. Córdoba (Arg)

### **INTRODUCCIÓN**

El florfenicol es un antibiótico de amplio espectro que pertenece a la familia de los Anfenicoles. La misma incluye también al tianfenicol y cloranfenicol, el cual fue la base de la molécula en si. El mecanismo de acción de este grupo, consiste en inhibir la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50s ribosomal. Todas las drogas de este grupo tienen el mismo espectro de acción y el mismo mecanismo. El cloranfenicol, en particular, ha sido prohibido para su uso en animales de abasto por producir en los humanos y animales anemia aplásica irreversible.

El florfenicol es un derivado fluorinado del tianfenicol, los cuales no poseen grupo nitro y no se ha demostrado que produzcan anemia aplásica. La potencia antibiótica del cloranfenicol es mayor a la del tianfenicol y la resistencia se produce por un mecanismo mayor que incluye la presencia de cloranfenicol acetil-transferasa (CAT) en microorganismos resistentes. La modificación estructural del florfenicol el cual consiste en la sustitución de un átomo de fluor por un grupo hidroxilo en el carbono 3, previene la acetilación por parte de la CAT. Es por esto que el florfenicol, in Vitro, es más efectivo que el tianfenicol y cloranfenicol, ya que es activo contra las cepas resistentes participantes en las infecciones más comunes en animales domésticos. Por estas razones podemos suponer que el florfenicol es una droga ideal para el reemplazo del tianfenicol y cloranfenicol.

En Argentina, un país eminentemente de producción bovina, el avance de la agricultura ha desplazado la producción animal hacia zonas mas desfavorecidas, en las cuales difícilmente los bovinos continentales puedan adaptarse a los regimenes de producción exigidos. Es por esta causa que debemos dirigirnos hacia otras producciones, que aunque ya son masivas en Argentina, no tienen un desarrollo tan marcado como otras y pueden adaptarse a estos climas más adversos. Especialmente la producción caprina, y dentro de esta la producción láctea. Como es de común conocimiento, al intensificar cualquier producción, comienzan algunos inconvenientes del tipo sanitario, ya que el manejo mismo de los animales

y el stress sufrido por los mismos, condiciona a los animales que patógenos a produzcan infecciones.

Nos motivó realizar este estudio la poca cantidad de bibliografía que pudimos encontrar sobre Residuos de antibióticos en leche caprina.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### *Los animales*

Se utilizaron 6 cabras adultas en lactancia de raza Anglo Nubian, sin síntomas clínicos de mastitis ni de ninguna otra patología. Se las alimentó con rollo de alfalfa y agua, ambas ad libitum. Los animales se mantenían en corrales al aire libre.

### *Diseño experimental*

Se utilizo un diseño cruzado de tratamiento. El grupo 1 recibió una dosis de 20 mg/Kg. de florfenicol por vía intramuscular. El grupo 2 recibió una dosis de 20 mg/Kg. de florfenicol por vía intravenosa. Una vez finalizado el periodo de espera para la eliminación total del antibiótico se realizo a la inversa. El grupo 1 vía intravenosa y el grupo 2 vía intramuscular. La vena elegida para la administración vía intravenosa fue la yugular derecha y para la vía intramuscular se utilizo la hendidura entre los músculos semimembranoso y semitendinoso en el miembro posterior. La toma de muestras fue extraída en la vena contralateral, en el caso de la vía endovenosa. El volumen de cada muestra fue de 5-6 ml. Los tiempos de muestreos fueron fijo siendo: 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72 (horas de la administración) en la vía endovenosa. Los tiempos de extracción en la vía intramuscular son los siguientes: 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144 (horas de la administración).

### *Método analítico*

El método de detección utilizado fue el HPLC/uv y el modelo para el análisis farmacocinético utilizado fue un no compartimental clásico.

## RESULTADOS

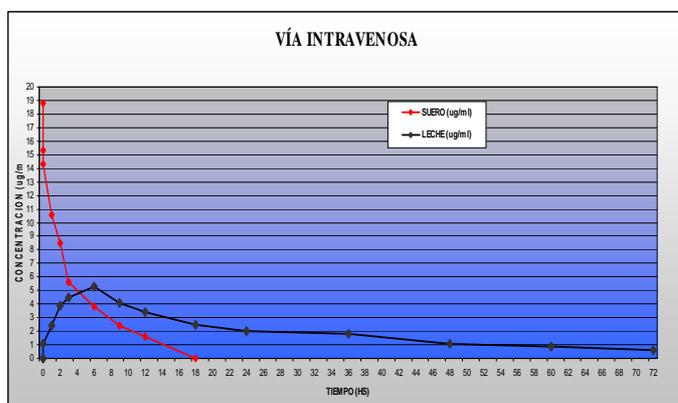
El florfenicol por vía intravenosa observo una alta distribución (1.9l L/Kg.) con una  $T_{1/2e}$  de  $4.9 \pm 2.3$  hs. La aplicación intramuscular presenta una velocidad de absorción moderada, con una  $C_{max}$  de  $3.1 \pm 1.2$  ug/ml a las  $3 \pm 1.7$  h y una biodisponibilidad del 57%. El pasaje suero/leche es muy significativo, observado por la relación  $ABCI_{leche}/ABC_{suero}$ , siendo esta en ambas vías mayor a uno. La  $C_{max}$  en leche fue de  $5.3 \pm 2.1$  ug/ml para la vía intravenosa y de  $2.3 \pm 1.2$  ug/ml para la vía intramuscular.

No se observaron efectos adversos en la administración, tanto en la vía intramuscular, como en la intravenosa. La constante de eliminación en la vía endovenosa [ $\lambda$  (1/min)] fue de -0.061, lo que indica que indicaría que la droga se eliminaría 6.1 % por minuto, en el caso de la leche fue menor debido al periodo que demora al pasar del plasma a la glándula mamaria. En la vía intramuscular es menor por presentar fase de absorción. La  $T_{1/2\beta}$  (hr) en la vía intramuscular por el efecto reservorio de liberación lenta que se produce a diferencia de la vía endovenosa, en los parámetros medidos en leche, el retardo podría explicarse por el fenómeno de “trampa” o atrapamiento iónico, debido a la diferencia entre el pK de la droga (cercano a 7.2) y el pH de la leche caprina (entre 6.5 y 6.8). La  $C_0$  (ug/ml) fue de 18.8 y en la vía intramuscular la  $C_{MAX}$  (ug/ml) fue de 3.1. Las AUC fueron menores en la vía intramuscular, aunque las  $AUC_{leche}$  fueron 2.3 y 3 veces superiores alas plasmáticas, explicables también por el fenómeno de trampa iónica.

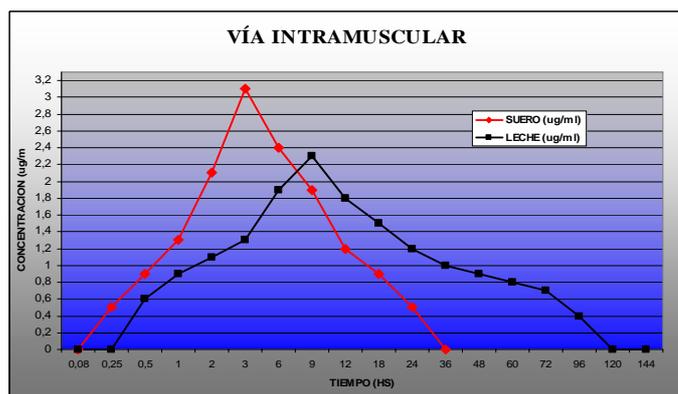
VÍA INTRAVENOSA		
PARÁMETRO	PLASMA	LECHE
$\lambda$ (1/min)	-0.061	-0.013
$T_{1/2\beta}$ (hr)	4,92	22,99
$C_0$ (ug/ml)	18,8	5,3
$AUC_1$ (ug-hr/ml)	60,3	141
MRT (hr)	6,2	34,4

VÍA INTRAMUSCULAR		
PARÁMETRO	PLASMA	LECHE
$\lambda$ (1/MIN)	-0.037	-0.008
$T_{1/2\beta}$ (hr)	8,05	36,52
$C_{MAX}$ (ug/ml)	3,1	2,3
$AUC_{(0-T)}$ (ug-hr/ml)	34,9	102,2
MRT (hr)	12,8	54
MAT (hr)	6.6	19.6

El tiempo medio de residencia [MRT (hr)] en la vía intramuscular presenta un valor del doble que el de la vía intravenosa por su permanencia aumentada por el efector de liberación lenta desde el punto de inyección. El tiempo medio de absorción [MAT (hr)] se calcula de la sustracción entre el  $MRT_{IV}$  y  $MRT_{IM}$ .



Concentración de Florfenicol vs. tiempo después de una administración intravenosa a una dosis de 20 mg/kg



Concentración de Florfenicol vs. tiempo después de una administración intramuscular a una dosis de 20 mg/kg

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Las concentraciones alcanzadas por el antibiótico estudiado son superiores a las CIM que se describen en la bibliografía en la ubre caprina. Faltarían obtener las CIM de los patógenos locales. El AUC mayor en leche podría deberse a un fenómeno de trampa iónica en glándula mamaria. La administración IM consigue menores concentraciones plasmáticas. Las concentraciones en glándula mamaria son mayores a las concentraciones plasmáticas posiblemente por un efecto reservorio en la glándula mamaria. Concluimos diciendo que resta realizar futuros estudios para poder diseñar protocolos terapéuticos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1) S. Jianzhong, L. Xiubo, J. Haiyang, H.H. Walter, Bioavailability and pharmacokinetics of florfenicol in healthy sheep, *J. vet. Pharmacol. Therap.* 27, 163-168. 2004.
- 2) B.H. Ali, A.A. Al-Qarawi and M. Hashaad, Comparative Plasma pharmacokinetics and tolerance of florfenicol following intramuscular and intravenous administration to camels, Sheep, Goats, *Veterinary Research Communications*, 27 (2003) 475-483
- 3) A. C. B. Berge, W. Sischo, A. L. Craigmill, Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory tract pathogens from sheep and goats, *JAVMA*, Vol 229, N° 8, October 15, 2006
- 4) Lashev, L. A. Haritova. Comparative Allometric analysis of pharmacokinetics of florfenicol and tiamphenicol. *Bulg. J. Vet. Med*, 9, N°2, 115-122 (2006).
- 5) M. Atef, A.Y. El-Gendi, A. M. M. Amer and A.M Abd El-Aty, Disposition kinetics of florfenicol in goats by using two analytical methods. *J. Vet. Med* A48, 129-135 (2001)