



FARMACOCINETICA LACTEA DE CLOXACILINA LUEGO DE SU ADMINISTRACION INTRAMAMARIA EN VACAS LECHERAS HOLANDO ARGENTINO DE BAJA PRODUCCION

Pesoa, J.; Turic, E.; Colantonio, M.;  
Lehmann, R.; Mestorino, N.; Errecalde, J.O.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue estudiar el comportamiento farmacocinético de cloxacilina sódica en leche luego de su administración por la vía intramamaria en vacas de baja producción. Cuatro vacas Holando Argentino recibieron tres dosis cada 12 h de 250 mg de cloxacilina por la vía intramamaria en cada uno de los cuatro cuartos mamarios. Se tomaron muestras de leche en función del tiempo. Se determinaron las concentraciones de cloxacilina por método biológico.

INTRODUCCION

La utilización de antibióticos betalactámicos en el tratamiento de mastitis sigue siendo de primera elección. Dentro de este grupo la cloxacilina (CLOX) es un antimicrobiano comúnmente utilizado en el tratamiento y prevención de las mastitis por Staphylococcus aureus.

Desde el punto de vista internacional es obvio que la detección de antibióticos en leche tiene dos aspectos que deben ser considerados:

\*La bonificación de la leche según su calidad, y  
\*La importancia que tiene la presencia de inhibidores en salud pública e industrialización.

La mastitis en vacas lecheras es un problema mundial asociado a la alta producción que da lugar a cuantiosas pérdidas económicas. Los antibióticos siguen siendo una herramienta esencial, y su uso racional una necesidad imprescindible. La eficacia de la terapia antimicrobiana en mastitis depende de varios factores, tales como el tipo de droga, la dosis empleada, la vía de administración, y la duración del tratamiento.

La estimación del tiempo que deber transcurrir hasta que las concentraciones en leche se encuentren por debajo del límite máximo de residuos, el llamado « tiempo de retirada », es crucial para una terapia racional de la mastitis. Las empresas lácteas están abocadas a la disminución de los niveles de inhibidores en leche, esto implica una mejora en los criterios de uso de quimioterápicos y, especialmente, el manejo de información fehaciente en el tema períodos de retirada.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar el comportamiento farmacocinético de la cloxacilina sódica en leche y plasma luego de su administración en tres do-

sis terapéuticas, con intervalo de 12 hs, por la vía intramamaria en vacas de baja producción y en estado de mastitis subclínica.

MATERIALES Y METODOS

**Animales experimentales:** cuatro vacas Holando Argentino en lactancia con mastitis subclínica por Staphylococcus aureus, con una producción láctea diaria aproximada de 4 L (animales de baja producción), con un elevado conteo de células somáticas (entre 1000 y 3716) y un peso promedio de 347.5 ± 22.25 kg. Los animales recibieron tres dosis de cloxacilina sódica (250 mg) (Clox-TZ, Chem-Stolz S.R.L.) en cada uno de los cuatro cuartos mamarios con un intervalo de 12 h.

Previamente a la administración de cloxacilina (CLOX) se ordeñó completamente a los animales tomando muestras testigo de leche. Posteriormente se aplicó el primer pomo intramamario y se tomaron muestras a los siguientes tiempos post-administración: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h (ordeño), aplicación del segundo pomo intramamario, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h (ordeño), tercer pomo intramamario, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 36, 48, 60, 72, 84, y 96 h, continuando con los ordeños completos cada 12 h. Las muestras de leche se obtuvieron a partir de los cuatro cuartos mamarios y fueron almacenadas a -20°C hasta su ensayo.

**Determinación de cloxacilina:** Las concentraciones de CLOX en leche se determinaron utilizando un método microbiológico modificado (Grove & Randall, 1955), siendo el microorganismo test Sarcina lutea ATCC 9341 y el medio de cultivo, Medio para Antibióticos N°1 (laboratorio Difco, Detroit, MI, USA). La técnica tuvo un límite de cuantificación de 0.3 µg/ml. El coeficiente de correlación promedio obtenido para soluciones patrones de cloxacilina en leche en concentraciones entre 2 y 0.3 mg/ml fue de 0.9929 con un CV de 0.486%.

Se confirmó la ausencia de inhibidores en las muestras negativas con el empleo de tests rápidos (método enzimático) para detección de beta-lactámicos en leche. El principio de este test involucra la unión de la cloxacilina a una enzima (carboxipeptidasa) formando un complejo estable. La sensibilidad de este test es de 60-100 ng/ml.

**Análisis farmacocinético:** Se realizó el análisis farmacocinético de los datos obtenidos, a partir de la última administración intramamaria, con el empleo del programa PKCALC (Shumaker, 1986), obteniendo las estimadas a partir del programa Cstrip (Brown &



Manno, 1978). Las áreas bajo la curva concentración en función del tiempo se calcularon por el método de los trapecoides (Baggot, 1977).

## RESULTADOS

La figura 1 muestra el perfil de cloxacilina promedio en leche en función del tiempo después de su administración intramamaria a razón de tres dosis de 250 mg en cada cuarto mamario con intervalo de 12 hs a vacas de baja producción. En la Tabla I se pueden apreciar los parámetros farmacocinéticos obtenidos luego del análisis de las concentraciones lácteas. Las muestras que presentaron niveles no mensurables por método microbiológico fueron sometidas a la prueba enzimática para detección de cloxacilina negativizándose a las  $64.8 \pm 12.24$  h post-administración del último como intramamario.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Si bien con el empleo del método microbiológico para el dosaje de cloxacilina en leche se obtuvo una excelente correlación (0.9929) y con un CV de 0.486%; la sensibilidad del método no nos permitió aproximarnos al nivel máximo permitido (LMR 30 ng/ml). De la misma manera, el test rápido utilizado no fue lo suficientemente sensible, pues su límite de sensibilidad se encuentra en 60 ng/ml. En este ensayo preliminar obtuvimos la negativización de las muestras a las  $64.8 \pm 12.24$  h post-administración del último como intramamario, lo que nos lleva a considerar el LMR permitido a las 72 hs (es decir 6 ordeñes). En una segunda etapa se continuará con el dosaje de cloxacilina, en las muestras obtenidas, por cromatografía líquida de alta performance y su correlación con el método microbiológico utilizando *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis*; a fin de determi-

nar el tiempo de retirada más adecuado a los efectos de lograr un producto inocuo.

Del estudio farmacocinético realizado a partir de la última administración se obtuvo una semivida de eliminación prolongada ( $T_{1/2\beta}$ ) de  $4.37 \pm 0.458$  h, con niveles en leche a las 60hs post-administración de  $\leq 0.35$  mg/ml. La menor producción láctea produce una pérdida más lenta de antimicrobiano, con una vida media de eliminación más prolongada. Si un plan de administración es diseñado en animales de alta producción, repercutirá en acumulación de antibiótico en animales de baja producción. Como los animales de baja producción se encuentran en general en tambos de manejo sanitario menos estricto y mayor nivel de mastitis, en éstos se utilizan más antibióticos y aumentan enormemente los riesgos. Al estar los planes de administración diseñados para animales de producciones medias a altas, al medicarse animales de baja producción, éstos tienen una elevada tendencia a sobrepasar los niveles prohibidos.

En general los estudios farmacocinéticos en bovinos de leche son realizados en animales normales; el uso de animales con mastitis subclínica o clínica, homogéneamente seleccionados, puede contribuir a un mejor entendimiento de posibles tratamientos. Nos preocupan sobremanera las diferencias en productividad que detectamos en diferentes explotaciones. Creemos muy razonable esperar diferencias en tiempo de eliminación de antibacterianos cuando existen importantes diferencias en productividad. El conocimiento de la incidencia de la productividad en la cinética de los medicamentos antimastíticos, permitir tratamientos más racionales y representar no solamente una herramienta para una mayor eficacia de la terapia, sino que contribuir a la disminución de riesgos para la salud pública y a un mayor rendimiento industrial a través de la reducción de presencia de inhibidores en leche.

Figura 1: Concentraciones promedio en leche de cloxacilina, luego de la administración de tres dosis en cada cuarto mamario (250 mg) a cuatro vacas Holando Argentino sanas y en producción.

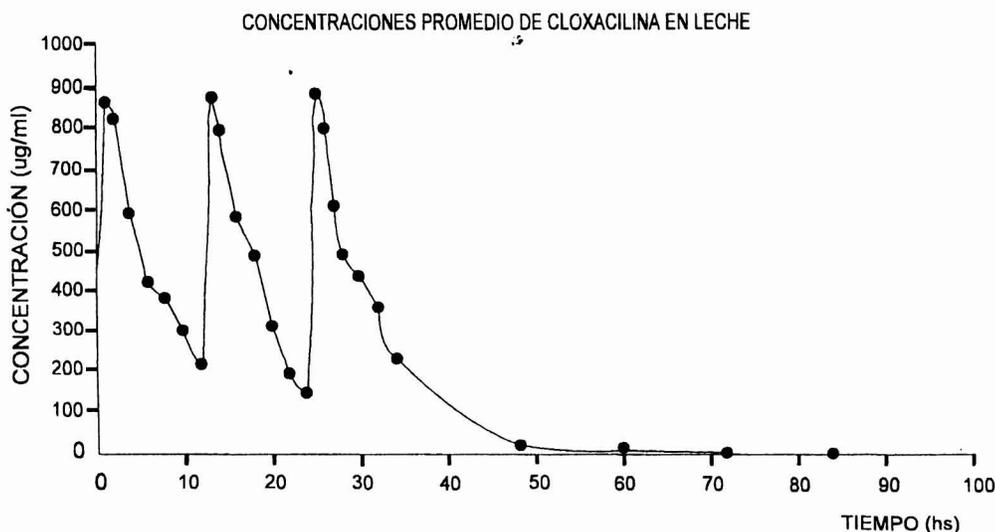




Tabla I: Parámetros farmacocinéticos individuales y promedios + desviación standard en leche calculados de concentraciones obtenidas en 4 vacas Holando Argentino en producción que recibieron cloxacilina intramamaria a razón de 250 mg por cuarto mamario, en los cuatro cuartos.

ANIMAL N°						
PARAMETROS	1	2	3	4	MEDIA	DS
B ( $\mu\text{g/ml}$ )	1639,425	1609,918	1265,326	639,5597	1288,557	464,800
B ( $\text{h}^{-1}$ )	0,1378	0,1724	0,1688	0,1602	0,160	0,016
T 1/2 $\beta$ (hs)	5,029	4,0203	4,1057	4,325	4,370	0,458
AUC TOTAL ( $\mu\text{g-h/ml}$ )	7791,259	8822,559	8527,036	4347,166	7372,005	2062,654
TMR (hs)	9,17	6,47	6,053	6,2346	6,982	1,469

### SUMMARY

The objective of the present paper was to study the pharmacokinetic behaviour of sodium cloxacillin in milk after its intramammary administration in milk cows of low production. Four Holstein cows received 250 mg of intramammary cloxacillin three times at 12 hour intervals in each quarter. Milk samples were obtained as a function of time. Cloxacillin concentrations were determined by biological means.

**Key words:** Cloxacillin-Pharmacokinetics-milk -milk cows-withdrawal time

### BIBLIOGRAFIA

**Baggot D.** (1977). Some aspects of clinical pharmacokinetics in veterinary medicine II. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1, 111-118.

**Brown, R & Manno, J** (1978) Estrip, a basic computer program for obtaining initial polyexponential parameter estimates. J. Pharm. Sc. 67, 1687.

**Grove D & Randall W.** (1955). Assay Methods of Antibiotics. Medical Encyclopedia Inc. New York.

**Shumaker, T.** (1986). Drug metabolism Rev. 17, 331-348.

### ESTUDIO FARMACOCINETICO NO LINEAL Y DISCRIMINACION DE MODELOS PARA RICOBENDAZOLE Y ALBENDAZOLE SULFONA TRAS LA ADMINISTRACION DE RICOBENDAZOLE POR VIA ENDOVENOSA A TERNEROS.

E. A. Formentini <sup>1</sup>, N. Mestorino <sup>2</sup>,  
E. Mariño Hernández <sup>3</sup>,  
J.O. Errecalde <sup>2</sup>

### RESUMEN

Se realizó un estudio farmacocinético de ricobendazole (RBZ) y su metabolito albendazol sulfona (ABZSO2) luego de la administración de RBZ por vía EV a terneros usando una dosis de 7,5 mg/kg. El análisis farmacocinético se realizó por regresión no-lineal ponderada de mínimos cuadrados, usando el paquete informático ADAPT, el que se basa en el algoritmo

SIMPLEX. Un modelo bicompartimental abierto para el RBZ y un modelo monocompartimental abierto con absorción de primer orden para el ABZSO2 fueron discriminados por el test MAICE. Se presentan los valores de los parámetros farmacocinéticos de ambos metabolitos.

### INTRODUCCION

El ricobendazole (RBZ), es un antihelmíntico miembro del grupo de los benzimidazoles. In vivo se produce como metabolito activo del albendazole.

**Palabras clave:** bovinos, ricobendazole, albendazole sulfona, farmacocinética, regresión no-lineal

- 1- Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral, Argentina.
- 2- Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. CC 296. 1900 La Plata. Argentina. e mail: jerrecal@fcv.medvet.unlp.edu.ar
- 3- Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia-Facultad de Farmacia -Universidad de Barcelona España.