

**Jornadas Latinoamericanas
de Fármaco-Toxicología
Veterinaria**

XVII LATINOAMERICANAS - XXII NACIONALES



SANTA FE 2014

ARGENTINA

**LIBRO DE RESUMENES
Y CONFERENCIAS**

ADHIERE:



Asociación Argentina de
Farmacología y Veterinaria

AUSPICIA:

Laboratorios Allignani Hnos. S.R.L.

Balcarce 951 – Tel/Fax (0342) 4538777

(3000) Santa Fe – Argentina – Mail: allignanihnos@ciudad.com.ar



COMPañIA FARMACEUTICA
BIOLOGICOS FARMACOS



Etica, calidad y prestigio en Medicina Veterinaria

Jueves 11 de Septiembre de 2014

La Moreno Centro Cultural

PROGRAMA

08:00 – 09:00 h.	Acreditaciones
09:00 – 09:30 h.	Apertura de las Jornadas
09:30 – 10:30 h.	Tratamiento de infecciones bacterianas, alternativas terapéuticas como complementos de los antimicrobianos. Dr. Enrique Antonio Formentini. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe.
10:30 – 11:00 h.	Intervalo - Coffee break.
11:00 – 12:00 h.	Nuevas tendencias farmacológicas en terapia antiparasitaria de Caninos y Felinos. Dr. Sergio F. Sánchez Bruni. U.N.C.P.B.A. Tandil. Buenos Aires.
12:00 – 13:30 h.	Almuerzo.
13:30 – 15:00 h.	Defensa de Poster.
15:00 – 16:00 h.	Recursos Fitoterapéuticos en Producción Animal. Dr. Carlos Fernando Lüders Universidad Católica de Temuco. Chile.
16:00 – 17:00 h.	Fluoroquinolonas: La solución a viejos problemas o un nuevo problema sin solución. Dr. Manuel San Andrés Larrea. Universidad Complutense de Madrid. España.
17:00 – 17:30 h.	Intervalo - Coffee break.
17:30 – 18:30 h.	Resistencia Microbiana: ¿Mito o Realidad?. Dr. Jorge Errecalde Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires.
18:30 – 19:00 h.	Mesa Redonda.
19:00 h.	Cierre de la Jornada y entrega de distinciones.

INDICE

CONFERENCIAS

- TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS; ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS COMO COMPLEMENTO DE LOS ANTIMICROBIANOS 8
- NUEVAS TENDENCIAS FARMACOLÓGICAS EN TERAPIA ANTIPARASITARIA DE CANINOS Y FELINOS..... 13
- RECURSOS FITOTERAPÉUTICOS EN SISTEMAS DE PRODUCCIÓN ANIMAL..... 15
- RESISTENCIA MICROBIANA: ¿MITO O REALIDAD? 17

ANALGESIA Y ANESTESIA

- EFECTOS DEPRESORES DE EUGENOL BAJO DIFERENTES CONCENTRACIONES EN TRUCHA ARCO IRIS (*Oncorhynchus mykiss*)..... 21
- COMPARACIÓN CLÍNICA DE LA COMBINACIÓN DEXMEDETOMIDINA-KETAMINA VERSUS XILACINA-KETAMINA EN GATOS) 23
- MODIFICACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA DE ISOFLURANO DURANTE UNA INFUSIÓN DE TRAMADOL EN CANINOS 25
- EVALUACIÓN DEL ANTAGONISMO CON NEOSTIGMINA A DIFERENTES NIVELES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR VECURONIO EN PERROS ANESTESIADOS CON ISOFLURANO 27
- PROTOCOLOS ANALGÉSICOS EN CASTRACIÓN DE LECHONES: USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES..... 29
- COMPARACIÓN DE DOS PROTOCOLOS PARA LA CONTENCIÓN FARMACOLÓGICA DE ZARIGÜEYAS (*Didelphis albiventris*) EN AMBIENTES SILVESTRES 30

DOCENCIA EN FARMACOLOGIA

- EVALUACIONES PARCIALES: ¿OPCIÓN MÚLTIPLE O RESPUESTA BREVE? 33

FARMACOCINETICA DE ANTIBIOTICOS

- CINÉTICA PLASMÁTICA Y DISPOSICIÓN SINOVIAL DE MARBOFLOXACINA POR APLICACIÓN INTRAVENOSA EN EQUINOS..... 36
- CINÉTICA PLASMÁTICA Y DISPOSICIÓN URINARIA DE MARBOFLOXACINA EN CANINOS POR APLICACIÓN INTRAMUSCULAR..... 38
- DISPOSICIÓN PLASMÁTICA Y LÁCTEA DE MARBOFLOXACINA EN HEMBRAS CAPRINAS..... 40
- FARMACOCINETICA PLASMÁTICA Y DISPOSICIÓN EN TEJIDO MUSCULAR DE MARBOFLOXACINA EN TRUCHAS ARCO IRIS 43
- TRANSFERENCIA DE DANOFLOXACINA A LOS COMPARTIMENTOS COMESTIBLES DEL HUEVO EN GALLINAS PONEDORAS 45
- AMOXICILINA L.A.: COMPARACIÓN DE LA ABSORCIÓN INTRAMUSCULAR Y SUBCUTÁNEA EN OVINOS Y CANINOS 47
- CONCENTRACIÓN EN TEJIDOS DE CEFOXITINA LUEGO DE SU ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR Y SUBCUTÁNEA A GATOS 49
- PERFIL FARMACOCINÉTICO DE CEFUROXIMA EN CANINOS ADMINISTRADA POR VÍA INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR Y SUBCUTÁNEA 51

- COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS EN GATOS DESPIERTOS Y ANESTESIADOS LUEGO DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA DE CLINDAMICINA (Estudio preliminar) 53
- EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INTRACELULAR DE PENICILINA G FRENTE A *Staphylococcus aureus* EN UN MODELO DE POLIMORFONUCLEARES BOVINOS 55
- FARMACOCINÉTICA DE UN PREPARADO DE AMOXICILINA L.A. ADMINISTRADO POR VÍA INTRAMUSCULAR EN OVEJAS 57
- FARMACOCINÉTICA DE LA CEFALOTINA ADMINISTRADA POR VÍA INTRAMUSCULAR EN GANSOS (*Anser anser*) 59
- DISTRIBUCIÓN SISTÉMICA DE LA GENTAMICINA LUEGO DE SU INFUSIÓN INTRAUTERINA A BOVINOS 61
- ESTUDIO FARMACOCINÉTICO/FARMACODINÁMICO DE CEFALOTINA ADMINISTRADA POR VÍA ENDOVENOSA EN PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA 63

FARMACOCINETICA DE ANTIPARASITARIOS

- COMPARACIÓN DE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA Y ORAL DE DORAMECTINA EN PERROS 66
- ACUMULACIÓN DE CLOSA TEL EN *FASCIOLA HEPATICA*: IMPORTANCIA DE LA INGESTIÓN ORAL VS DIFUSIÓN TRANS-TEGUMENTARIA 68
- CARACTERIZACIÓN DE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DE MOXIDECTINA EN CANINOS 69

FARMACODINAMIA

- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE FLORFENICOL, CIPROFLOXACINA, TETRACICLINA Y UN INHIBIDOR DE BOMBAS DE EFLUJO FRENTE A *Escherichia coli* 72
- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA *IN VITRO* DE LA ASOCIACIÓN ANTIMICROBIANA NEOMICINA SULFATO/BACITRACINA ZINC POR EL TABLERO DE DAMAS 74
- ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA *in vitro* DE MARBOFLOXACINA SOBRE *Escherichia coli* EN PRESENCIA DE SUERO DE BÚFALO 76
- INCREMENTO DE LA VELOCIDAD BACTERICIDA *in vitro* DE MARBOFLOXACINA SOBRE *Escherichia coli* EN PRESENCIA DE SUERO DE BÚFALO 79
- VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE RESISTENCIA BACTERIANA EN HATOS CAPRINOS DE CÓRDOBA. RESULTADOS PRELIMNARES DE *Staphylococcus spp.* CAUSANTES DE MASTITIS FRENTE A OXITETRACICLINA 82
- INFLUENCIA DEL pH EN LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA *in vitro* DE DICLOFENAC FRENTE A *Staphylococcus aureus* 84

FARMACOCINETICA EXPERIMENTAL Y TOXICOLOGIA

- EFECTO DE LA INFECCION POR *HAEMONCHUS CONTORTUS* EN LA TOXICODINAMIA DEL NAFTALOFOS EN OVINOS 87
- EVALUACIÓN TOXICODINAMICA DE DOS FORMAS FARMACÉUTICAS DE NAFTALOFOS EN OVINOS 88
- INTOXICACIÓN MALICIOSA CON CARBOFURAN EN CANINOS. CONFIRMACIÓN POR CROMATOGRFÍA GASEOSA ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS 89
- EFECTOS DE LA INCORPORACIÓN DE OXIDO DE ZINC EN EL ALIMENTO PRE-INICIAL DE LECHONES LACTANTES 91

- INMUNOMODULADORES Y SU ACCIÓN SOBRE LA RESPUESTA A LA VACUNACIÓN DE PERROS CONTRA EL VIRUS DE LA RABIA..... 93
- EVALUACIÓN DEL EFECTO CLASTOGÉNICO DE DOXICICLINA EN CÉLULAS CHO K1 94
- ACTIVIDAD REPELENTE E INSECTICIDA DE EXTRACTOS VEGETALES SOBRE *TRIATOMA INFESTANS* 96
- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIEMÉTICA DEL MAROPITANT EN PERROS MEDICADOS CON MORFINA Y ACEPROMACINA: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO A SIMPLE CIEGO 98
- VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE SUPERVIVENCIA DE *EISENIA FOETIDA* PARA EVALUAR EL EFECTO ANTIHELMINTICO EN EXTRACTOS VEGETALES. ESTUDIOS PRELIMINARES 100
- INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACION DE OMEPRAZOL EN LA ABSORCIÓN ORAL DE CEFALEXINA EN CANINOS: DIFERENCIAS ENTRE ADULTOS JÓVENES Y GERONTES..... 102
- CORTES LAMINARES DE TEJIDO HEPÁTICO (*LIVER SLICES*): VALIDACIÓN DEL MODELO *IN VITRO* PARA ESTUDIAR LA EXPRESIÓN Y FUNCIÓN DE ENZIMAS QUE METABOLIZAN XENOBIÓTICOS EN BOVINOS 104
- CAMBIOS EN LA BIOQUIMICA SANGUINEA DE RATONES INTOXICADOS CON *Senna Occidentalis* (cafetillo)..... 106
- MODIFICACIONES EN EL BAZO DE COBAYOS INTOXICADOS CON *I. CARNEA* 108
- INTOXICACIÓN NATURAL CON *WEDELIA GLAUCA* (YUYO SAPO) EN VAQUILLAS SOBRE PASTOREO INTENSIVO EN LA PROVINCIA DE CHACO 110

RESIDUOS DE ANTIBIOTICOS

- FARMACOCINÉTICA PLASMÁTICA Y DETERMINACIÓN DEL PERIODO DE RESGUARDO DE MARBOFLOXACINA EN POLLOS PARRILLEROS 113

TERAPEUTICA

- LIMITACIONES DEL USO DE COMBINACIONES NEMATODICIDAS EN UN CONTEXTO DE ELEVADA RESISTENCIA MÚLTIPLE EN OVINOS..... 117
- EFICACIA CLÍNICA DE LA CEFALEXINA ADMINISTRADA POR VÍA ORAL EN FORMA CONJUNTA CON ENALAPRIL A CANINOS ADULTOS 118
- RELEVAMIENTO DE LA VENTA DE FIPRONIL 1% PARA USO EXTRA-RÓTULO EN MONTEVIDEO, URUGUAY 120
- USO COMBINADO DE RICOBENDAZOLE Y LEVAMISOLE EN BOVINOS COMO ESTRATEGIA PARA RETARDAR EL DESARROLLO DE RESISTENCIA 122
- ADMINISTRACIÓN Y VALORACIÓN DE BENEFICIOS TERAPÉUTICOS DE ANTIANÉMICOS EN EQUINOS DE TRABAJO DE LA CIUDAD DE CORRIENTES..... 123
- HERRAMIENTAS FARMACOLÓGICAS CONTRA LA RESISTENCIA ANTIPARASITARIA: COMBINACIONES DE ANTHELMÍNTICOS CON INCREMENTO DE LA DOSIS 125

Conferencias

TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS; ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS COMO COMPLEMENTO DE LOS ANTIMICROBIANOS

Dr. Enrique A. Formentini

Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias-UNL.

Introducción

El uso de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones bacterianas en medicina humana y veterinaria constituye uno de los logros más importantes del siglo veinte.

Sin embargo, luego de un período de éxito en la lucha contra las infecciones bacterianas, nos encontramos con la aparición de cepas bacterianas resistentes no solo a una familia de antibióticos, sino a varias familias de ellos, lo que ha originado el término de “bacterias multirresistentes”.

Mucho se ha discutido acerca del papel de los antimicrobianos en la aparición de la resistencia bacteriana. Ciertamente los antibióticos ejercen presión de selección sobre las cepas bacterianas, acelerando la selección de aquellas subpoblaciones que se adaptan a las condiciones adversas de su medioambiente. Dentro de este contexto, los antibióticos participan de esta evolución tornándose cada día más obsoletos.

La investigación para el descubrimiento y el desarrollo de nuevos agentes con actividad antimicrobiana ha entrado en una etapa de recesión debido a la elevada inversión que los gobiernos y el sector privado deben realizar, en pos de resultados inciertos. Una de las limitantes del proceso de búsqueda de nuevos antimicrobianos es el hecho de no contar con moléculas que presenten mecanismos de acción diferentes a los de las familias de antimicrobianos que hoy conocemos.

Terapia antimicrobiana y modelos PK-PD

El objetivo de la terapia antimicrobiana es lograr una concentración efectiva del mismo en el sitio de infección durante un tiempo suficiente para lograr la cura del paciente, evitando o minimizando -siempre que sea posible- la aparición de efectos indeseables.

Para lograr ese objetivo, el estudio de la farmacodinamia de los antibióticos es fundamental para la optimización de la terapéutica antimicrobiana. En este sentido, los modelos farmacodinámicos *in vitro* proporcionan importante información acerca de la evolución temporal de la actividad antimicrobiana y de la relación dosis-respuesta. Esta información puede ser incorporada a modelos matemáticos, los que estableciendo una relación farmacocinética-farmacodinámica (PK-PD) pueden ser empleados para predecir la eficacia clínica de diversos esquemas posológicos.

En base a esta necesidad, varios modelos PK-PD *in vitro* son usados para evaluar la actividad y predecir la eficacia de los agentes antibacterianos. En los últimos años, los ensayos *in vitro* basados en la construcción de curvas de muerte bacteriana (*kill-curves*) y la evaluación de los efectos de persistencia como el efecto pos antibiótico (EPA), han llegado a ser herramientas útiles para generar más información acerca de la actividad y la eficacia de varios grupos de antibióticos sobre cepas bacterianas sensibles a los mismos.

Modelos PK-PD *in vitro* vs. escenario *in vivo*

Sin embargo, la correlación entre la eficacia antibacteriana observada *in vitro* y la resolución de un cuadro clínico no es del 100%, ya que en el ejercicio de la clínica se observa que muchas infecciones bacterianas que son tratadas con el antibiótico al cual el microorganismo ha mostrado ser susceptible *in vitro*, no responden satisfactoriamente a la terapéutica antibiótica.

Esto se explica porque en la resolución de un cuadro clínico, además del antibiótico y las bacterias, intervienen factores asociados al hospedador –factores de respuesta inmune- que pueden alterar la respuesta clínica de una terapéutica antibacteriana. En la actualidad, la evaluación de la actividad de los antibióticos *in vitro*, busca simular condiciones presentes en el escenario *in vivo*, estudiando la interacción entre el antibiótico, las bacterias y el organismo viviente (respuesta inmune), para que

esa información pueda ser empleada en el diseño y la optimización de esquemas posológicos más eficaces.

Cura clínica vs. cura bacteriológica

Recientemente se han propuesto dos conceptos; cura clínica por un lado y cura bacteriológica por otro. El primero hace referencia a un esquema posológico que permite una reducción de la carga bacteriana, compatible con la desaparición de síntomas y signos de enfermedad, pero incapaz de garantizar la erradicación de las bacterias del foco infeccioso. El segundo concepto se basa en que solo se puede garantizar la cura del paciente si se aplican esquemas posológicos que garanticen la erradicación de las bacterias (cura bacteriológica).

Respuesta inmune

Esta visión ha llevado a revisar los esquemas posológicos tradicionales y a considerar el papel de la respuesta inmune del paciente como factor no solo condicionante sino determinante de la cura bacteriológica. Cabe recordar que los ensayos de eficacia antibiótica *in vitro* se caracterizan porque la actividad del agente antibiótico se evalúa en ausencia de los factores relacionados a la respuesta inmune del individuo, en condiciones que se asemejan a las encontradas en un paciente inmunodeprimido.

En ese sentido, la cura de una infección bacteriana, depende de la magnitud y la calidad de la respuesta inmune innata y adaptativa del individuo, al punto que se considera que ésta es indispensable para la resolución clínica exitosa de una enfermedad infecciosa. Cambiando el enfoque de la problemática, hoy consideramos a los antibióticos no como un factor determinante de la erradicación bacteriana, sino como una terapia coadyuvante de las defensas naturales del organismo.

Inmunidad innata

La terapéutica antibiótica basada en la relación entre la bacteria actuante y el agente antibiótico ha sido abandonada para dar cabida a un concepto superador. Actualmente, se considera a la terapéutica antibiótica como el resultado de la integración entre los aportes de la microbiología, la farmacología y la inmunología.

Esta nueva concepción en la lucha de las enfermedades infecciosas de origen bacteriano derivó de la creciente preocupación por la emergencia de cepas bacterianas resistentes y multirresistentes.

El uso indiscriminado de los antimicrobianos junto con el mal uso de los mismos se suma a las nuevas exigencias acerca del control de residuos de antimicrobianos en los productos y subproductos alimenticios de origen animal.

Por estas razones, el interés de los investigadores se ha focalizado no solo en la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos con mecanismos de acción diferentes a los que ya existen sino a buscar terapias alternativas capaces de manipular la respuesta inmune de los animales a fin de optimizar la respuesta inmune innata de los animales tratados y de esa manera optimizarla terapéutica antimicrobiana.

La respuesta inmune innata o inespecífica es el conjunto de mecanismos destinados a eliminar o neutralizar a cualquier antígenos que logre atravesarlas barreras naturales (piel y mucosas). La constituyen los macrófagos, las células asesinas naturales (NK) de las membranas mucosas, las citocinas, el sistema del complemento, el interferón, el factor de necrosis tumoral, las proteínas de fase aguda y el proceso de inflamación.

Esta respuesta no requiere estímulo previo, se pone en marcha de manera inmediata y su función es la de evitar que el proceso infeccioso de establezca, constituyendo la primera línea de defensa contra la infección de patógenos y se ha demostrado que la participación de ésta incrementa la potencia *in vitro* de los antimicrobianos, maximizando su eficacia.

Búsqueda de nuevas estrategias I

- Inmunomoduladores

La inmunomodulación es un abordaje terapéutica por el cual se intenta manipular el proceso de autorregulación de la respuesta inmune.

En un proceso infeccioso, la modulación de la magnitud de la respuesta inmune preserva la integridad anatómica y funcional de las células del organismo, al tiempo que disminuye la severidad del cuadro clínico y acorta el período de recuperación del paciente.

La modulación de la respuesta inmune puede realizarse por vía de mecanismos directos e indirectos. En ambos casos se produce la interacción entre el agente inmunomodulador y las células del sistema inmune dando lugar a una estimulación o inhibición de la liberación de mensajeros biológicos que poseen actividad moduladora de la respuesta inmune.

Aunque el modo de acción de los inmunomoduladores no está totalmente esclarecido, se sabe que su principal "blanco" lo constituyen ciertas células del sistema inmune como los linfocitos T y B, monocitos, macrófagos y células asesinas naturales o NK.

- Agentes antimicrobianos con actividad inmunomoduladora

Actualmente se dispone evidencia sobre la acción sobre el sistema inmune de algunas familias de antimicrobianos, entre ellas los macrólidos y las florquinolonas.

Se ha descrito la actividad inmunomoduladora de los macrólidos se debe a que disminuyen el proceso inflamatorio. Entre sus efectos se hallan: incremento de los macrófagos alveolares y los leucocitos polimorfonucleares, estimulación de la fagocitosis y la quimiotaxis, reducción de la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y FNT- α), la formación de leucotrienoB4 y producción de moléculas de adhesión de neutrófilos.

En el caso de las florquinolonas, estas al igual que los macrólidos, también inhiben la síntesis de citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6, IL-8 y FNT- α . Este efecto es beneficioso en el tratamiento de respuestas inflamatorias agudas diseminadas como en el caso de septicemias donde los niveles de citocinas proinflamatorias son elevadas y pueden conducir a la muerte del animal por un cuadro de shock.

La actividad inmunomoduladora de ciertas familias de antibióticos constituye un incentivo tanto para la investigación académica como para la industria farmacéutica para la búsqueda o el desarrollo de moléculas con estructura similar a los macrólidos y las florquinolonas pero sin actividad antibiótica.

- Inmunomoduladores de origen procariota

Estos están conformados por un grupo constituido por microorganismos no patógenos o atenuados como así también componentes estructurales de los mismos como lipopolisacáridos, ácido lipoteicoico, flagelina, ARN y DNA bacteriano. El conjunto de todas estas estructuras bacterianas se conocen con el nombre de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Estos PAMP actúan como ligandos de los receptores de reconocimiento de PAMPs presentes en la superficie de la membrana de células del sistema inmune denominados receptores "Toll-like".

Los efectos más importantes derivados del empleo de estos compuestos son la activación de macrófagos por acción de IL-1, estimulando la fagocitosis.

Un aspecto importante a tener en cuenta en la terapia combinada entre inmunoestimulantes y antibióticos es la acumulación de éstos últimos en las células del sistema inmune. En el caso de un tratamiento combinado entre florquinolonas e inmunomoduladores procarióticos, el antibiótico se concentraría en el citosol del macrófago y éste se desplazaría acumulándose en el sitio de infección, actuando como un verdadero sistema de transporte y de liberación del agente antibiótico en el sitio de infección.

Son muchos los inmunomoduladores de origen procaríotico que han demostrado eficacia, entre los que podemos nombrar algunos:

- lipopolisacáridos, fracciones membranosas y ribosomales de *Escherichia coli*.
- extracto de pared bacteriana de *Mycobacterium phlei*.
- extracto de pared bacteriana de *Enterococcus faecalis*.
- lisado bacteriano de *Corinebacterium cutis*.

Aunque para cada uno de ellos los efectos sobre el sistema inmune presenten diferencias, en general su acción consiste en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune mediante la inducción de la síntesis de IL-12 (proinflamatoria) e IL-10 (antiinflamatoria).

Búsqueda de nuevas estrategias II

- Fármacos no antibióticos con actividad antibacteriana

Una alternativa a este problema podrían ser compuestos no antibióticos existentes en el mercado que poseen propiedades antibacterianas. La aplicación conjunta con fármacos antimicrobianos podría resultar en un mejor efecto en comparación a la aplicación de un antibiótico como agente único, posiblemente debido a que los mecanismos de acción son diferentes.

Una gran variedad de compuestos que se emplean en el tratamiento de afecciones de etiología no infecciosa han demostrado poseer un amplio espectro de actividad antimicrobiana tanto *in vitro* como *in vivo*. A tales compuestos se los denomina como “no-antibióticos”. Este amplio grupo de drogas puede subdividirse en dos sub grupos, cada uno con actividades claramente diferentes. El primer grupo es el de medicamentos que tienen accionar antimicrobiano propio. El segundo comprende a los compuestos que alteran la permeabilidad del microorganismo para un antibiótico dado (, así como también a los que mejoran la actividad lítica de los macrófagos.

La búsqueda sistemática entre los fármacos “no antibióticos” reveló que antihistamínicos como la difenhidramina y bromodifenidramina, tranquilizantes como la promazina, clorpromazina (, flufenazina) o la tioridazina, antihipertensivos como la metildopa, la dobutamina, o el propranolol, antiespasmódicos como la dicyclomina, o agentes antiinflamatorios como el diclofenac o la aspirina poseen actividad antibacteriana moderada a fuerte, tanto *in vitro* e *in vivo* frente a bacterias grampositivas y gramnegativas.

Conclusión

La manipulación de la inmunidad innata por parte de agentes inmunomoduladores puede constituir una herramienta útil para combinar con la terapia antibiótica tradicional de infecciones bacterianas moderadas y severas. Por otra parte, cada vez se dispone de más evidencia sobre la acción de ciertos agentes antimicrobianos sobre el sistema inmune, por lo que el efecto inmunomodulador no debe ser considerado un efecto “marginal” en un tratamiento en el que se usan macrólidos o quinolonas en su terapéutica. Asimismo, los agentes no antibióticos con actividad antibacteriana podrían ser otra herramienta útil para complementar la terapeuta antibiótica clásica.

Referencias Bibliográfica:

- Blondeau, J. 2009. New concepts in antimicrobial susceptibility testing: the mutant prevention concentration and mutant selection window approach. *Vet Dermatol* 20: 383-396.
- Ejim L, Farha MA, Falconer SB, Wildenhain J, Coombes BK, Tyers M, Brown ED, Wright GD. 2011. Combinations of antibiotics and nonantibiotic drugs enhance antimicrobial efficacy. *Nat Chem Biol*. Jun; 7(6):348-50.
- Fraile L.J. 2007. La inmunomodulación puede contribuir al mecanismo de acción de los antimicrobianos. *A.V.E.P.A.* vol. 27, n°4, pp. 225-231.
- Gloede, J., Scheerans, H., Derendorf, H. & Kloft, C. 2010. In vitro pharmacodynamic models to determine the effect of antibacterial drugs. *J Antimicrob Chemother*. 65:186-201.
- Martins M, Dastidar SG, Fanning S, Kristiansen JE, Molnar J, Pagès JM, Schelz Z, Spengler G, Viveiros M, Amaral L. 2008. Potential role of non-antibiotics (helper compounds) in the treatment of multidrug-resistant

- Gram-negative infections: mechanisms for their direct and indirect activities. *Int J Antimicrob Agents*. Mar; 31(3):198-208.
- Rondón Barragán I.S. 2004. Inmunoestimulantes en medicina veterinaria. *Orinoquia*, vol. 8, n° 2, 2004, pp. 56-75,
- Sparo & Sanchez Bruni. 2012. Approach to optimise the treatment of bacterial infections: Combined Antimicrobial Therapy with Enhancers of Innate Immunity. *Clinical and Experimental Pharmacology*: e106. Doi:10.4172/2161-1459.1000e106.
- White, R.L. 2001. What in vitro models of infection can and cannot do?: potential drawbacks of in vitro pharmacodynamic studies. *Pharmacotherapy* 21 (11S).

NUEVAS TENDENCIAS FARMACOLÓGICAS EN TERAPIA ANTIPARASITARIA DE CANINOS Y FELINOS.

Dr. Sergio F. Sánchez Bruni.
Profesor Titular de Farmacología
Investigador de CONICET

Laboratorio Farmacología, Dpto. Fisiopatología,
Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA - Centro de Investigación Veterinaria Tandil (CIVETAN) -
CONICET, Tandil (7000)-Argentina.
sbruni@vet.unicen.edu.ar

Las parasitosis de perros y gatos son de amplia prevalencia y alta significancia en la práctica clínica de pequeños animales. Si bien es cierto que muchas parasitosis son comunes en estas especies y que algunas de estas enfermedades son transmisibles al ser humano, el tratamiento y el control de las mismas, requiere de un conocimiento específico del alcance epidemiológico de los géneros parasitarios y de la apreciación y, susceptibilidad de los antihelmínticos disponibles en el mercado. Teniendo en cuenta lo anterior se puede precisar, que el objetivo de la terapia antihelmíntica en estas especies debe apuntar fundamentalmente en dos direcciones a: i) Optimizar la terapia conociendo la relación que existe entre las propiedades farmacológicas/eficacia clínica/toxicidad de los antihelmínticos en beneficio de la **Salud Animal**. ii) Implementar una terapéutica racional fundamentada en el punto anterior que posea un alto impacto en la **Salud Humana**, disminuyendo riesgos de contagio en seres humanos.

Los fármacos antiparasitarios para el tratamiento de las parasitosis internas más comunes de caninos y felinos pueden clasificarse según sus propiedades fisicoquímicas, espectro y modo de acción. De esta manera siete grupos de moléculas están actualmente disponibles en el mercado para su uso como antiparasitarios en pequeños animales. **i) Piperazina, ii) Tetrahidropirimidinas Pirantel/Oxantel, iii) Imidazotiazoles (Levamisole), iv) Benzimidazoles metil carbamatos (Albendazole, Fenbendazole, Mebendazole, Ricobendazole), v) Lactonas Macrocíclicas a) Avermectinas (Ivermectina, Selamectina) y Milbemicinas (Milbemicina Oxima y Moxidectin) vi) Praziquantel y Epsiprantel vii) Emodpside.** Esta clasificación puede resultar importante para optimizar la terapéutica de las parasitosis múltiples cuando el diagnóstico es empírico (utilizando los de amplio espectro, Benzimidazoles o Avermectinas) o bien cuando el diagnóstico es específico (utilizando los de espectro reducido, Piperazina o Pirantel). Algunas moléculas poseen un margen de seguridad más estrecho que otras y numerosos efectos colaterales pueden surgir por el uso concomitante de una asociación irracional de drogas antiparasitarias utilizadas para obtener un amplio espectro. De esta manera, surge que el conocimiento de la clasificación de los fármacos antiparasitarios por su mecanismo de acción (farmacodinamia) resulta de un alto valor para el médico veterinario clínico para poder evitar interacciones farmacodinámicas negativas que puedan afectar al paciente. Por lo expuesto y a manera de ejemplo, se puede inferir que la asociación entre levamisol y pirantel no estaría indicada debido a que comparten el mismo mecanismo de acción (agonistas colinérgicos) y producen el mismo efecto farmacológico sobre el parásito, potenciando además la toxicidad del primero sobre el huésped. También, se ha descrito una interacción farmacodinámica negativa entre la asociación Pirantel u Oxantel más Piperazina debido a que poseen efectos farmacológicos antagónicos sobre el parásito, Pirantel mataría al parásito por medio de una parálisis espástica y Piperazina por parálisis flácida favoreciendo la acción del neurotransmisor ácido gamma amino butírico (GABA) (Martin, R., 1997.). Estos conceptos también serían aprovechables al momento de decidir el tratamiento antiparasitario en cachorros altamente infestados con áscaris, es decir que los riesgos de que estos cachorros sufran obstrucción intestinal luego del tratamiento con

pirantel (debido a la muerte de ascaris por parálisis espástica), sería significativamente mayor que cuando se utiliza piperazina (Sánchez Bruni et al, 2006).

Nuevas estrategias terapéuticas están siendo estudiadas desde el nuevo milenio al presente, para optimizar la posología y la eficacia antihelmíntica de los fármacos antiparasitarios en caninos y felinos. La tendencia internacional sobre este tema es: a) acortar la terapéutica buscando administraciones mono dosis y b) simplificar la administración buscando combinaciones de fármacos vía tópica. En este contexto una formulación basada en el metabolito activo ABZSO ó Ricobendazole ha sido desarrollada. Este medicamento posee un perfil farmacocinético significativamente superior a las formulaciones basadas en la droga madre (ABZ), obteniéndose valores de áreas bajo curva y Cmax mayores al 500 y 487%, respectivamente (Dib et al. 2011).

Formulaciones de antiparasitarios endocidas ó endectocidas administrados por vía tópica (Spot on) requieren de un desarrollo farmacotécnico superior y existen formulaciones basadas en moxidectin, selamectin y emodepside (felinos) ó bien combinaciones de amplio espectro utilizando praziquantel por esta vía novedosa, para obtener una alta eficacia antiparasitaria por una vías de administración más sencilla que la tradicionales (orales multidosis ej.: terapia con BZDs).

Como conclusión, para que una terapéutica antiparasitaria racional tenga alto impacto en la Salud animal y humana, debe basarse en los conocimientos de las propiedades fisicoquímicas, en la relación de las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas y, en la eficacia y espectro de las moléculas antiparasitarias disponibles para la especie a tratar. Este trabajo sólo intenta aportar al profesional veterinario una serie de elementos de base farmacológica que le permitan utilizar las drogas disponibles para el control del parasitismo en las mascotas de la manera más eficientemente posible.

Referencias Bibliográficas:

- Martin, R. (1997). Modes of action of anthelmintic drugs. *The Veterinary Journal* **154**, 11-34.
- Sánchez Bruni, SF., Jones DG, McKellar, Q. (2006). Pharmacological approach for rational use of endoparasitic drugs in small animals, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **29**, 443-457.
- Dib, A., Palma, S., Suárez, G., Farías, C., Cabrera, P., Castro, S., Allemandi, D., Moreno, L., Lanusse, C., Sánchez Bruni, SF (2011). Albendazole Sulphoxide Kinetic Disposition After treatment with different Formulations in Dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **34**,136-141

RECURSOS FITOTERAPÉUTICOS EN SISTEMAS DE PRODUCCIÓN ANIMAL.

Lüders, C.

Escuela de Medicina Veterinaria. Facultad de Recursos Naturales. Universidad Católica de Temuco.
Montt #056, Temuco - Chile. cluders@uct.cl

Las plantas medicinales constituyen un recurso para cubrir las necesidades terapéuticas del hombre desde su prehistoria. Desde hace unos 10.000 años el ser humano ha utilizado las propiedades de las plantas para tratar las enfermedades. En Chile, las propiedades de las plantas son parte de la sabiduría tradicional campesina y de la medicina mapuche, es así como se sabe, de la acción expectorante de la Malva (*Malva sylvestris*), hipoglucemiante de la Mora (*Morus nigra*), astringente de la corteza de roble, laxante de la rosa mosqueta (*Rosa englateria*), entre otros. En este acervo cultural de la medicina tradicional se encuentran plantas con principios activos que se pueden identificar e industrializar para ofrecer un recurso terapéutico a los sistemas productivos.

En el mundo han surgido movimientos que están desarrollando una agricultura ecológica y sustentable. Según la FAO, en países como Austria y Suiza, la agricultura orgánica ha llegado a representar hasta un 10% del sistema alimentario; en EEUU, Francia, Japón y Singapur las tasas de crecimiento anual de estas explotaciones son superiores al 20%. Según un informe del IICA del 2009, la superficie bajo seguimiento orgánico en Argentina alcanzó durante el año 2008 algo más de 4 millones de hectáreas, de las cuales la superficie más significativa está dedicada a la producción ganadera con 3,6 millones de hectáreas, y más de 360 mil hectáreas correspondieron a superficie destinada a producción vegetal. No obstante a lo anterior, el mercado interno de productos orgánicos en la Argentina, a pesar de su larga trayectoria (se inicia en 1985), aún sigue siendo muy pequeño y sólo representa el 1-2% de la producción del país.

En Chile es cada vez mayor el porcentaje de la población que está preocupada por temas del medio ambiente, calidad de vida y alimentación sana, teniendo ya una respuesta en el incremento de las superficies destinadas a la producción orgánica, con visión de futuro, con un enfoque integral del predio y protegiendo el ambiente, buscando de aplicar un conjunto de prácticas que permiten obtener alimentos sanos y desarrollar una agricultura sustentable en armonía con el medio ambiente.

La obtención de alimentos “sanos” de origen animal y de carácter orgánico, exige que en el proceso productivo no se utilicen medicamentos o químicos de síntesis. De ahí surge la necesidad de generar compuestos de origen natural que permitan controlar enfermedades infecciosas, detener procesos inflamatorios, repeler insectos, combatir parásitos, entre otros. Por lo anterior se ha focalizado la mirada hacia la Fitoterapia, sirviendo de recurso alternativo a los medicamentos de síntesis. Los cuales permitirán dar solución a los aspectos sanitarios y evitando además el problema de residuos de medicamentos en los animales y en sus subproductos. Además, no solo es la mirada de reemplazo, sino también buscar efectos de sinergia entre los recursos “químicos” disponibles actualmente y los fitoterápicos, permitiendo también de esta forma reducir la problemática de resistencia que algunos fármacos presentan en las poblaciones parasitarias objeto de mermas productivas, recuperando así su eficacia terapéutica o quizás reducir las dosis a aplicar.

Paralelo a lo anterior los consumidores, conscientes del problema ambiental y de residuos, exigen ya una certificación de que el producto que consumen proviene de sistemas limpios u orgánicos, sistemas en los cuales no se utilizan productos químicos en los animales como tampoco en el ambiente en el cual se desarrolla el sistema productivo, un gran desafío para veterinarios y agrónomos. Ellos, en estos sistemas aplican recursos zoonosanitarios y fitosanitarios para prevenir y/o tratar enfermedades que afectan a los animales y a los vegetales cultivados como forraje o alimento

humano. La aplicación de estos recursos terapéuticos requiere de un uso racional para minimizar su impacto negativo en la rentabilidad del sistema, una por la pérdida de producción y el costo de los medicamentos, a esto, se le debe sumar el riesgo implícito para la salud pública cuando se incrementa el uso de fármacos en estos sistemas, ya que se aumenta el riesgo de que estos medicamentos, ahora como residuos, se incorporen a la cadena alimenticia del hombre. La situación también trasciende a la industria que procesa subproductos de origen animal, a los cuales la presencia de estos residuos puede afectar procesos de industrialización, o peor aún, la pérdida de mercados. Es por ello, que la tendencia actual es reducir el uso de fármacos en sistemas productivos, por lo que la medicina veterinaria debe buscar nuevas alternativas o fórmulas para mantener el estado sanitario y productivo de los animales.

Hay un creciente número de estudios de recursos fitoterapéuticos para su aplicación en animales de producción, siendo los sistemas orgánicos los principales demandantes. La fitoterapia se avala aquí como una estrategia para tratar enfermedades parasitarias en sistemas de producción orgánica, a modo de ejemplo, podemos encontrar que para el control de parásitos internos, destacan el loto corniculado (*Lotus corniculatus*), esparceta (*Onobrychis viciifolia*), zulla (*Hedysarum coronarium*) y quebracho (*Schinopsis spp.*). Sin embargo, ninguna ha sido validada científicamente como para recomendar su implementación a escala comercial. Se ha probado que el extracto y frutos de *Bromelia pinguin* (piña de ratón) posee actividad terapéutica contra estrongilidos gastrointestinales del bovino. En ovinos, se usó contra *Oesophagostomun columbianum* obteniéndose también buenos resultados. Existen experiencias en diversos países de América utilizando el árbol del Nim (*Azadirachta indica*) para el control de parásitos internos y externos. Los insecticidas utilizados por primera vez en la agricultura fueron derivados de las plantas, como la nicotina del tabaco (*Nicotiana tabacum*); rotenona, de las raíces de timbó (*Derris spp.*); Chaperno (*Lonchocarpus spp.*); Jícama (*Pachyrhizus spp.*); azadiractina, de las semillas del Nim, piretro, de las flores de *Chrysanthemum cinerariifolium*, riania (*Ryania speciosa*) y cebadilla (*Officinale Schoenocaulon*), entre otros. Sin embargo, su uso en la agricultura, desapareció en la década de 1950, al desarrollarse los insecticidas sintéticos. Unas 2.000 especies vegetales poseen propiedades insecticidas, otras muchas esperan ser estudiadas. De lo anterior, surge la oportunidad de evaluar los compuestos de origen natural que permitan repeler insectos, combatir parásitos, controlar enfermedades infecciosas, entre otros; debiendo focalizarse con una mirada interdisciplinaria la validación de la fitoterapia en sistemas de producción animal y permitan así dar solución sanitaria, evitando además el problema de residuos de medicamentos en productos y subproductos de origen animal, sin dejar de lado el cuidado del medio ambiente.

Paralelamente, se debería ejecutar un plan de difusión del cultivo sustentable de hierbas medicinales, para lograr la protección de los recursos fitogenéticos regionales y asegurar su disponibilidad. Se generaría un nuevo polo de desarrollo económico, que beneficiaría directamente al pequeño productor y que está de acuerdo con las políticas de desarrollo regional, pues pondría énfasis en el aprovechamiento del conocimiento ancestral de la medicina mapuche y se trataría de un enfoque innovador para la utilización y aprovechamiento productivo y competitivo de nuestros recursos vegetales en producción animal.

RESISTENCIA MICROBIANA: ¿MITO O REALIDAD?

Dr. Jorge Oscar Errecalde

Académico. Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria. Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Academia Americana de Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Real Academia de Ciencias Veterinarias de España

La resistencia microbiana está de moda. Es bastante frecuente encontrara referencias a este tema en los medios de comunicación masiva. Sin embargo, y pese a que el tema está instalado socialmente, en términos generales no se sabe cabalmente de qué se trata este fenómeno. Tampoco parecen estar muy al tanto (o no quieren estarlo) algunos fabricantes, distribuidores y vendedores de ciertos productos antisépticos, que publicitan que sus productos eliminan el 100% de gérmenes. Esta falacia (ningún producto es capaz de eliminar el 100% de gérmenes y, si así fuera, también eliminaría a los seres humanos), es un argumento comercial que con frecuencia solemos advertir.

Hace pocos días el Director General de la Organización Mundial de la Salud hizo un comunicado llamando la atención sobre el avance de la resistencia microbiana y las complicaciones que este fenómeno puede tener sobre el uso de antibióticos por parte de la población. Se trata de un tema “caliente” que, a no dudarlo, requiere la comprensión de la población, a efectos que, entre todos, podamos contribuir a mitigar su evolución y sus efectos. Y menciono “entre todos”, porque más allá de que esta cuestión es responsabilidad directa de médicos, veterinarios, odontólogos y algunas otras profesiones en que los antibióticos son rutinariamente utilizados, la población en general, a través de la automedicación o el no cumplimiento de regímenes terapéuticos, contribuye, en forma sustancial, al agravamiento de la problemática.

Pero para entender el fenómeno de la resistencia bacteriana, primero deberíamos tener una idea sobre cómo funcionan las bacterias. Las bacterias están en todos lados. Desde lugares montañosos muy elevados con amplitudes térmicas del orden de los 70° C, fosas marinas, tolerando tremendas presiones, hasta nuestro ambiente cotidiano y nuestro organismo, las bacterias conviven con nosotros.

Su número en la tierra ha sido estimado en cinco millones de millones de millones de millones, de millones, y dado que esta cifra es algo confusa, podríamos decir, cinco billones de trillones o, directamente, un quintillón, lo que es, en definitiva, un cinco seguido por treinta ceros, en notación científica diríamos cinco por diez elevado a la trigésima potencia 5×10^{30} . Diversas estimaciones calculan que entre 1 y 2 kg de peso de nuestro cuerpo está formado por bacterias. La mayor parte de las bacterias están en el intestino grueso, en el que son las mayores responsables del proceso digestivo. Ellas están a cargo no solamente de contribuir a la digestión de alimentos sino que sintetizan vitaminas, esenciales para la vida humana y animal.

El hombre utiliza bacterias desde hace muchísimo tiempo para la preparación de alimentos. Quesos, yogurt, vinos, etc., son productos de la fermentación bacteriana. Las bacterias patógenas representan solamente una pequeñísima proporción de la población total.

La enorme capacidad de adaptación de las bacterias se basa, fundamentalmente, en sus capacidades de multiplicarse muy rápidamente e intercambiar material genético entre ellas. Cuando las condiciones son las ideales, una bacteria puede dividirse cada 15-20 minutos, este proceso puede generar una cantidad de bacterias mayor a la de la población humana del planeta en menos de medio día.

Los antibióticos son sustancias capaces de inhibir el desarrollo o directamente matar bacterias. Paradójicamente, la mayoría de ellos son producidos por microorganismos. Las características antes mencionadas de rápida reproducción y facilidad de intercambio genético hacen que las resistencias de las bacterias a los antibióticos sean más frecuentes que lo deseable.

La resistencia bacteriana se puede desarrollar en el medio ambiente, como consecuencia de que algunas bacterias generen mecanismos de defensa frente a otras. Quizás las bacterias desarrollaron los antibióticos con el mismo objetivo que el hombre, para defenderse y atacar a otras bacterias y, de esa manera, ocupar su lugar en el ecosistema. Cuando el hombre utiliza un antibiótico, se produce una selección. Las bacterias susceptibles son eliminadas y las resistentes seleccionadas. Eso da lugar a un predominio de bacterias resistentes.

El primer antibiótico conocido por la humanidad, la penicilina, fue descubierta por Alexander Fleming en 1929, aunque muchos otros investigadores habían hecho sustanciales avances previos en el tema. Hubo que esperar, sin embargo, varios años para que la penicilina fuera empleada clínicamente, lo que ocurrió en la década de los 40. Pocos años después, se detectaron las primeras cepas bacterianas resistentes a la penicilina. Ocurre que en una población bacteriana, conviven individuos con diferentes susceptibilidades a los antimicrobianos. Cuando esa población es puesta en contacto con un antibiótico, éste elimina la parte susceptible de la población, pero siempre, un número determinado de bacterias resiste y es seleccionado. Normalmente este proceso se revierte cuando el tratamiento cesa, pero, en determinadas oportunidades, esa cepa resistente se multiplica y se transforma en un nuevo problema sanitario.

Claro que la resistencia bacteriana no es un fenómeno nuevo. Sabemos que bacterias de hace 30000 años eran capaces de resistir a varios de los antibióticos actuales. Eso se sabe luego de analizar el ADN de muestras de zonas permanentemente heladas de Siberia. Estos fenómenos, que como se ha dicho existían desde antes de la era antibiótica, se han potenciado con los tratamientos antimicrobianos, los que producen una selección de las bacterias que resisten al antibiótico en uso, mientras liberan espacio en el medio para que las bacterias seleccionadas crezcan sin competencia. Por otra parte, las bacterias tienen una enorme capacidad de intercambiar material genético y, de esta manera, transferirse, entre ellas, la capacidad de resistencia a un determinado antibiótico e incluso, a varios de ellos. Una bacteria resistente, de esa manera, puede transferir material genético conteniendo información que hace resistente a otra o a muchas otras bacterias. Es éste el mecanismo más rápido y peligroso de diseminación de resistencia bacteriana.

La lucha contra la emergencia y diseminación de resistencia bacteriana es responsabilidad de todos. Y cuando decimos todos, nos referimos no solamente a los médicos.

Los médicos, odontólogos y veterinarios deben prescribir antibióticos solamente cuando eso es necesario, deben hacerlo en base, en lo posible, a un diagnóstico clínico y bacteriológico y a un test de susceptibilidad bacteriana a los agentes potencialmente utilizables. Deben recetar la dosis justa, con los intervalos correctos y la duración necesaria. Deben instruir claramente a los pacientes sobre la importancia de cumplir con los planes de administración en dosis, intervalos y duración del tratamiento. Los pacientes (o sus propietarios en caso de animales), deben cumplir con el tratamiento, no lo deben modificar, no lo deben suspender porque se sienten bien, deben completarlo. Los pacientes no se deben automedicar.

Los aspectos más importantes a considerarse desde el punto de vista veterinario deberían ser:

1. La limitación en opciones terapéuticas en caso de enfermedades producidas por gérmenes resistentes en veterinaria. El veterinario debe actuar prudentemente y con el objetivo de curar la enfermedad y evitar la emergencia de bacterias resistentes.
2. Un aspecto importante es el desarrollo de resistencias en bacterias zoonóticas, que pueden alcanzar la población humana a través de la cadena alimentaria. Los países deberían monitorizar la presencia de bacterias resistentes en los alimentos. Los blancos para el control deberían ser, y son, en muchos casos, *Salmonella* y *Campylobacter*.
3. No debe ser considerada menor la chance de que profesionales veterinarios estén expuestos a la infección con bacterias zoonóticas de origen animal. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina ha sido recientemente reportado.
4. De crucial importancia es la resistencia desarrollada en comensales como *Escherichia coli* o enterococos. Los determinantes de resistencia suelen estar localizados en elementos genéticos móviles, que utilizan la flora comensal para diseminarse y llegar, eventualmente a gérmenes patógenos. Se trata de un aspecto que ha sido enfatizado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en 2008. La presencia de cepas de *E. coli* resistentes a tercera y cuarta generación de cefalosporinas y a fluoroquinolonas es una señal de alarma. No necesariamente los ejemplares de *E. coli* resistentes son los patógenos, pero desde el punto de vista de la resistencia, los saprófitos son tan peligrosos como ellos. Los patógenos pueden o no estar, pero los comensales están siempre. Las medicaciones orales, por lo tanto, son las más peligrosas, dado que los antimicrobianos son puestos en contacto directamente con la población del reservorio.

¿Cuál debería ser la conducta del veterinario ante este problema?

1. El mejor tratamiento es el que no necesita hacerse. Esto no requiere mayor comentario. Prevenir la patología es la mejor ruta.
2. En caso de que deba tratarse, tratar con antimicrobianos que no sean críticamente importantes para la medicina humana, si eso fuese posible.
3. Cuando se trate, como se mencionara antes, tratar con la dosis correcta, los intervalos óptimos y la duración del tratamiento necesaria a efectos de evitar, en lo posible la emergencia de bacterias resistentes.
4. Tratar de monitorizar la susceptibilidad de los aislamientos bacterianos en sus establecimientos. Esa historia le será de enorme utilidad futura.

La comprensión de la gravedad de la situación por parte de todos los sectores involucrados y el conocimiento de las bases racionales de la terapia antibacteriana especialmente por parte de aquellos encargados de la prescripción de antibióticos, serán la base de una terapia prudente y sostenible.

Analgesia y Anestesia

EFFECTOS DEPRESORES DE EUGENOL BAJO DIFERENTES CONCENTRACIONES EN TRUCHA ARCO IRIS (*Oncorhynchus mykiss*)

Prieto, G.¹; Errecalde, C.¹; Mancini, M.²; Tonini, M.¹; Urzúa, N.¹; Sanchez Saravia, V.¹, Salas S.³

(1) Cátedra de Farmacología, (2) Cátedra de Acuicultura, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto, (3) Criadero Boca de Río, Villa Dolores.
gprieto@ayv.unrc.edu.ar

Las diferentes prácticas en acuicultura exponen a los peces a cambios neuroendocrinos y a respuestas fisiológicas ante factores estresantes que afectan negativamente el rendimiento y la sobrevivencia. La utilización de depresores minimiza los efectos del estrés durante la manipulación de los mismos y el eugenol (aceite de clavo) ha sido reconocido como un fármaco eficaz en procedimientos invasivos y no invasivos; los antecedentes de uso no reportan anomalías en muestras de hígado, pulmón, corazón, branquias y en tejidos comestibles los valores residuales no requieren considerar un período de resguardo. Su actividad depresora implica una actividad agonista del GABA y antagonista del NMDA. El presente estudio se realizó con truchas arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), pertenecientes a un sistema de cultivo intensivo ubicado próximo a la ciudad de Villa Dolores. Se establecieron tres grupos de 20 ejemplares cada uno, que fueron sometidos a concentraciones de 30, 50 y 75 ppm de eugenol, para analizar sus propiedades depresoras. El peso promedio de los peces de los tres grupos fue de $344,9 \pm 8,9$ g, sin diferencias significativas ($P > 0,05$) entre grupos. La secuencia de trabajo consistió en introducir cada pez a un recipiente con 30 litros de agua libre de la droga, registrándose la frecuencia respiratoria basal luego de adoptar un comportamiento normal; posteriormente se lo trasladó a un segundo recipiente con la correspondiente concentración a evaluar. A partir de ese momento, se registraron el tiempo de pérdida de equilibrio, frecuencia respiratoria basal y las siguientes variables asociadas a la anestesia: tiempo en alcanzar la misma, frecuencia respiratoria y presencia de excitación al inicio y a la salida de la exposición al fármaco. Finalmente se colocó cada pez en un tercer tanque con agua sin eugenol para controlar su comportamiento y recuperación. En todos los casos se utilizó agua del canal que abastece al criadero. Los resultados indican diferencias significativas ($P < 0,01$) en los siguientes parámetros: a) tiempo de pérdida del equilibrio, comparando 30 vs. 50 y 75 ppm (38,6; 29,2 y 29,5 segundos respectivamente), b) tiempo a la anestesia entre 30 vs. 50 y 75 ppm (65,7; 50,5 y 54,7 segundos respectivamente), c) tiempo de recuperación con valores de 101,2; 117,3 y 204,6 segundos. La depresión inducida por el eugenol en la presente experiencia, se corresponde con un estadio II, plano 2 (narcosis profunda) a 30 ppm, estadio III, plano 1 (ligera anestesia) a 50 ppm y estadio III, plano 2 (anestesia quirúrgica) 75 a ppm (Tabla 1). Se observó excitación ligera al inicio de la anestesia en 4 animales a 50 ppm y en 10 a 75 ppm. No se registraron efectos adversos durante la experiencia, salvo la ligera excitación, comportándose como una droga segura, eficaz, de bajo costo y fácil preparación.

Referencias Bibliográficas:

- Guénette SA., Uhland FC., Hélie P., Beaudry F. and Vachon P. Pharmacokinetics of eugenol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture* 2007; 266: 262–265.
- Neiffer D. L. and Stamper A. Fish sedation, anesthesia analgesia and euthanasia: considerations, methods and types of drugs. *ILAR Journal*. 2009; 50 (4): 343-360
- Sneddon L U. Clinical anesthesia and analgesia in fish. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2012; 21: 32–43.

Tabla 1: Diferentes estados de sedación y anestesia de los peces.

Estado	Plano	Categoría	Respuestas del pez
0		Normal	Reacciona a estímulos externos. Tasa y tono muscular normal para la especie. Equilibrio y natación normal.
I	1	Sedación ligera	Pérdida ligera de reacción frente a estímulos externos. Equilibrio normal. Tasa opercular ligeramente disminuida.
I	1	Narcosis ligera	Pérdida del equilibrio, disminución del tono muscular. Leve respuesta a cambios posicionales
II	2	Narcosis profunda	Cese de respuesta a cambios de posición. Pérdida total del equilibrio. Disminución de la tasa respiratoria.
III	1	Ligera anestesia	Pérdida del tono muscular. Disminución de la tasa respiratoria.
III	2	Anestesia quirúrgica	Pérdida total de reacción. Frecuencia opercular baja.
IV		Colapso medular	Cese de movimientos respiratorios seguidos de paro cardíaco

COMPARACIÓN CLÍNICA DE LA COMBINACIÓN DEXMEDETOMIDINA-KETAMINA VERSUS XILACINA-KETAMINA EN GATOS

Nejamkin, P.¹; Cavilla M.V.²; Del Sole, M.J.^{1,3}.

¹Hospitales Escuela; ² Área Endocrinología y Fisiología Cardiovascular, FCV UNCPBA. ³ CIVETAN-CONICET. nejamkin@vet.unicen.edu.ar

La administración de una combinación de un agonista del receptor presináptico alfa 2 con ketamina es una práctica muy difundida para la sujeción química en gatos. Recientemente, se ha incorporado al mercado veterinario la dexmedetomidina como una alternativa a la droga tradicional, la xilacina (ambos agonistas alfa 2). La principal ventaja que posee la dexmedetomidina es su alta selectividad por este receptor que redundará en una muy alta potencia. A su vez, al igual que con la xilacina, los efectos de la dexmedetomidina pueden ser revertidos con antagonistas alfa 2 altamente selectivos, específicamente, el atipamezol. Sin embargo, es poca la información publicada sobre la comparación de sus efectos en la especie felina cuando son combinadas con ketamina en busca de una sujeción química no anestésica y de fácil reversión. El objetivo del siguiente trabajo fue comparar el uso de la combinación dexmedetomidina-ketamina vs. xilacina-ketamina en gatos sometidos a electroretinografías. Se utilizaron cuatro gatos mestizos pelo corto, provenientes de la Sección Gatiles de la FCV-UNCPBA. Luego de comprobar un adecuado estado de salud (revisación clínica, hemograma, panel bioquímico renal y hepático y electrocardiograma), los animales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. El grupo A fue tratado con xilacina (1 mg/kg; Xilacina 2%, Alfasan[®]) y ketamina (3 mg/kg; Ketamina 50[®], Holliday Scott) administradas por vía intramuscular (tratamiento XK). El grupo B fue tratado con dexmedetomidina (5 ug/kg; Dexdomitor[®], Pfizer) y ketamina (3 mg/kg) (tratamiento DK). Luego de 30 min de administrada la combinación, todos los animales fueron revertidos utilizando para ello el revertidor y la dosis indicados por los prospectos: yohimbina (Yohimbine Vet Up[®], Richmond) para la xilacina y atipamezol (Antisedan[®], Pfizer) para la dexmedetomidina. Los tratamientos fueron alternados luego de 48 h de lavado. Durante el estudio, las variables frecuencia cardíaca, oximetría, frecuencia respiratoria y presión arterial sistólica fueron monitoreadas y registradas cada 2 min. Todos los estudios electroretinográficos pudieron realizarse con éxito. No se pudieron apreciar diferencias significativas entre las combinaciones empleadas para ninguna de las variables registradas ($p > 0,05$) a lo largo del monitoreo (Figura 1). Sin embargo, las combinaciones presentaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el tiempo transcurrido entre la aplicación del revertidor y la elevación de la cabeza (revertidor-cabeza) y el inicio de la marcha (revertidor-marcha) (Figura 2). La diferencia hallada puede ser explicada, principalmente, por la alta selectividad alfa 2 del revertidor atipamezol. De este modo se concluye que, en las dosis utilizadas, la combinación dexmedetomidina-ketamina es útil para realizar estudios electroretinográficos. La misma no posee diferencias hemodinámicas significativas comparada con la combinación xilacina-ketamina. Además, el tratamiento con dexmedetomidina aporta una muy rápida recuperación con el uso de su revertidor. De esta manera, la combinación dexmedetomidina-ketamina puede ser una opción válida para la sujeción química en gatos sometidos a electroretinografías.

Referencias Bibliográficas:

- Freeman KS, Good KL, Kass PH, Park SA, Nestorowicz N, Ofri R. Effects of chemical restraint on electroretinograms recorded sequentially in awake, sedated, and anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* 2013 Jul;74(7):1036-42.
- Tranquilli W., Thurmon J., Grimm K. Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Blackwell Publishing, 2007. 4th edition ISBN: 978-0-7817-5471-2.

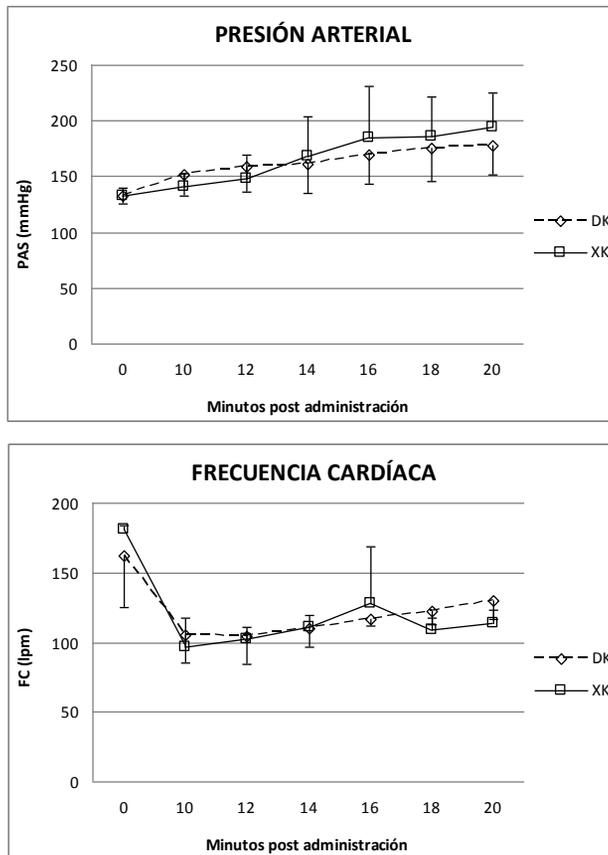


Figura 1: Curvas comparativas de las variaciones de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca en gatos sometidos a dos tratamientos de sujeción química, xilacina-ketamina (XK) y dexmedetomidina-ketamina (DK).

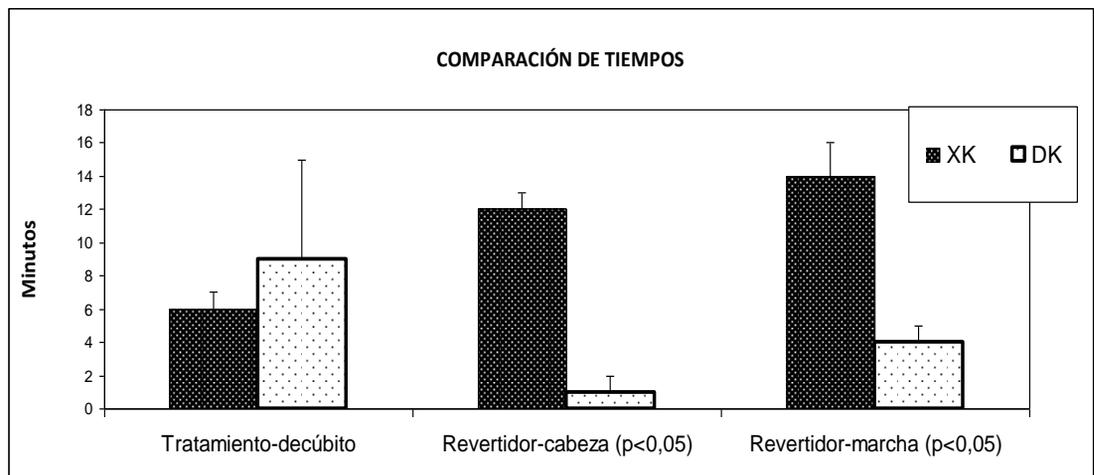


Figura 2: Comparación de los tiempos (min) para las variables estudiadas en gatos sometidos a dos tratamientos: xilacina-ketamina (XK) y dexmedetomidina-ketamina (DK). Tratamiento-decúbito: tiempo entre la administración del tratamiento y el decúbito; Revertidor-cabeza: tiempo transcurrido entre la administración del revertidor y la elevación de la cabeza; Revertidor-marcha: tiempo transcurrido entre la administración del revertidor y la marcha del animal.

MODIFICACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA DE ISOFLURANO DURANTE UNA INFUSIÓN DE TRAMADOL EN CANINOS

Tarragona, L.; Otero, P.; Zaccagnini, A.; Fuensalida, S.; Ceballos, M.; Brynkier, J.; Verdier, N.; Reuelto, M.

Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. ltarragona@fvet.uba.ar

La combinación de depresores del sistema nervioso central puede generar sinergismo, y esto traducirse a un menor requerimiento de dosis necesaria para producir un determinado efecto en un paciente.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto del tramadol, administrado en infusión continua, sobre la concentración alveolar mínima del isoflurano (CAM_I) en caninos adultos sanos.

Seis caninos adultos de raza Beagle (10-12 kg de peso), provenientes de los caniles de la FCV, UBA, fueron anestesiados mediante la administración de isoflurano diluido en oxígeno a través de una máscara facial, luego de la intubación de la tráquea, conectados a un circuito de anestesia. Para mantener una fracción espirada de CO_2 entre 35 y 43 mmHg los animales fueron ventilados mecánicamente. La temperatura corporal (37,5-38,5°C) y la temperatura ambiental (25 y 26°C) fueron mantenidas constantes durante todo el procedimiento. Las concentraciones de isoflurano fueron determinadas mediante un monitor multiparamétrico del que también se obtuvieron los registros cardiovasculares y respiratorios durante el procedimiento (VET 420F; Goldway US, NY, USA).

La CAM se calculó según procedimientos previamente descritos^{1,2}. El primer punto testeado para la determinación de la CAM_I fue 1,3 vol%. Para definir la CAM_I del animal en estudio se realizaron incrementos y decrementos de a 0,1 vol% según la respuesta fuera positiva o negativa, respectivamente. Para definir la respuesta se empleó un estímulo eléctrico de 20 mA y 50 Hz aplicado sobre la piel del metatarso durante 1 min. El estímulo se discontinuó en caso de obtener una respuesta positiva antes de cumplirse el minuto. Sólo se consideró como respuesta positiva el movimiento de elevación de la cabeza. La CAM_I fue el valor promedio entre la concentración alveolar a la que se produjo y no se produjo respuesta positiva al estímulo. Luego de determinar la CAM_I se administró un bolo endovenoso de 3 mg kg^{-1} de tramadol seguido de una infusión continua de 2,6 mg $kg^{-1}h^{-1}$, y se determinó nuevamente la CAM por triplicado (CAM_T). Se empleó un test de Wilcoxon a fin de detectar diferencias entre los valores de CAM_I y CAM_T . Todos los procedimientos fueron aprobados por el CICUAL, FCV, UBA.

Los promedios \pm DE de la CAM_I y CAM_T fueron $1,1 \pm 0,16$ y $0,76 \pm 0,11\%$, respectivamente. Los valores de CAM_T fueron significativamente menores que los de CAM_I en un rango de 15-40%. Los parámetros cardiovasculares y respiratorios monitorizados se mantuvieron dentro de los valores de referencia para la especie estudiada durante todo el procedimiento.

En este estudio se observó una disminución significativa de la CAM del isoflurano luego de la administración del tramadol. Esta disminución expresa el sinergismo que se produjo cuando se administraron ambas drogas. Nuestros resultados son similares a estudios sobre CAM de sevoflurano administrado con tramadol a la misma dosis que las nuestras en caninos³. Si bien, el número de animales es reducido, los resultados indican que la administración de tramadol a las dosis ensayadas disminuye los requerimientos de isoflurano en caninos sanos.

Referencias Bibliográficas:

¹Eger, E.I.; Sidman, L.J.; Brandstater, B. (1965). Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, 26:756-763

²Laster, M.J.; Liu, J.; Eger, E.I.; Taheri, S. (1993). Electrical stimulation as a substitute for the tail clamp in the determination of MAC. *Anesth Analg*, 76:1310-1312

³Seddighi, M. R.; Egger, C. M.; Rohrbach, B. W.; Cox, S. K.; Doherty, T. J. (2009). Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36, 334-340.

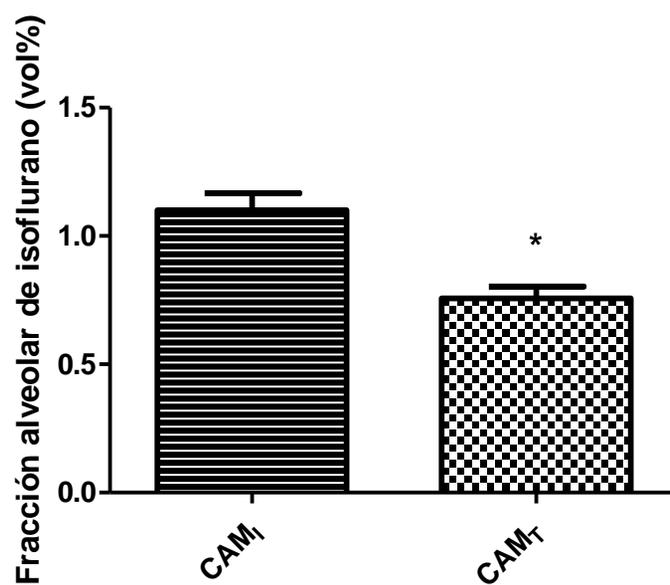


Figura 1. Valores (promedio y DS) de la concentración alveolar mínima (CAM) de isoflurano en caninos, sólo(CAM_I) y con 3 mg kg⁻¹ de tramadol seguido de una infusión continua de 2,6 mg kg⁻¹h⁻¹(CAM_T).

EVALUACIÓN DEL ANTAGONISMO CON NEOSTIGMINA A DIFERENTES NIVELES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR VECURONIO EN PERROS ANESTESIADOS CON ISOFLURANO

Lorenzutti, A. M.¹; Litterio, N. J.¹; Himelfarb, M. A.¹; Zarazaga, M. P.¹; Martín Flores, M.²

¹Cátedra de Farmacología y Toxicología. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad Católica de Córdoba - Unidad Asociada al CONICET; Argentina. ²Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York, USA. matiaslorenzutti@hotmail.com

El uso de bloqueantes neuromusculares (BNM) acarrea un riesgo implícito: si la función neuromuscular no está completamente restaurada al momento de la extubación traqueal, se presenta un bloqueo neuromuscular residual (BNMR), que puede conllevar a complicaciones tales como colapso de vía aérea superior y traqueal, e hipoxia postquirúrgica. La neostigmina como antagonista del vecuronio en perros, y su capacidad de revertir completamente el BNM no sólo depende de la dosis sino de la intensidad del bloqueo al momento de su administración (el restablecimiento de la función neuromuscular es más rápido cuanto menor sea la intensidad del bloqueo). En este trabajo se evaluó el tiempo requerido por la neostigmina, para revertir el bloqueo inducido por vecuronio en perros, en dos niveles submáximos de bloqueo, y se estudió si el tiempo total de recuperación se redujo al retrasar la administración de neostigmina hasta alcanzar un nivel superficial de BNM.

Se emplearon ocho perros adultos sanos, categoría ASA I. Los animales fueron anestesiados con un protocolo de anestesia general con isoflurano. Se ventilaron mecánicamente para mantener una capnografía entre 35 – 45 mmHg. El monitoreo incluyó electrocardiografía, oximetría de pulso, capnografía, presión arterial oscilométrica y temperatura esofágica. La intensidad del BNM se evaluó mediante aceleromiografía (AMG) utilizando un monitor TOF-Watch[®], que produce electroestimulaciones de acuerdo a la metodología tren de cuatro (TDC) cada 15 segundos (60 mA, 2Hz, duración de pulso 0,2 ms). La función neuromuscular se expresó como razón de TDC (magnitud de la cuarta contracción con respecto a la primera). El monitor se calibró para cada animal. Luego se administró vecuronio (0,1 mg/kg IV) y cada animal fue asignado aleatoriamente a tres tratamientos (C, N2 y N4), de acuerdo a un diseño cruzado. La recuperación de vecuronio ocurrió espontáneamente (grupo control, C), o bien se administró neostigmina (0,04 mg/kg IV) cuando dos (N2) o cuatro (N4) respuestas a la estimulación de TDC se observaron por primera vez. Se administró atropina (0,02 mg/kg IV) previo a la neostigmina. Se registró el tiempo total de BNM (desde la administración de vecuronio hasta la recuperación completa), el período de bloqueo quirúrgico (hasta la aparición de la segunda respuesta) y período de recuperación (de la segunda respuesta hasta la recuperación completa). Se utilizó un test de ANOVA para su análisis, con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

La dosis de propofol y la concentración del dial del vaporizador de isoflurano fueron similares entre los grupos. La razón de TDC basal, la duración del BNM y el período de bloqueo quirúrgico fueron similares en todos los grupos, pero el período de recuperación fue más corto en los grupos N2 y N4 que el C. El tiempo entre la administración de neostigmina y la recuperación total fue menor en el grupo N4 que en el N2 (tabla 1). En conclusión, la administración de neostigmina (0,04 mg/kg EV) antagoniza el BNM inducido por vecuronio más rápidamente con cuatro respuestas al TDC. De todas maneras, esto no redundó en una reducción significativa del tiempo de BNM total o el período de recuperación, por lo que la neostigmina puede administrarse una vez detectadas dos respuestas al TDC.

Referencias Bibliográficas:

- Murphy, G. S.; Szokol, J. W.; Marymont, J. H.; Greenberg, S. B.; Avram, M. J.; Vender, J. S. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesia and Analgesia*. 2008. 107:130 – 7.
- Jones, R. S. Neuromuscular blocking action of vecuronium in the dog and its reversal by neostigmine. *Research in Veterinary Science*. 1985. 38:193 – 6.
- Beemer, G. H.; Bjorksten, A.R.; Dawson, P.J.; Dawson, R. J.; Heenan, P. J.; Robertson, B. A. Determinants of the reversal time of competitive neuromuscular block by anticholinesterases. *British Journal of Anaesthesia* 1991. 66: 469 – 75.
- Martin-Flores, M.; Campoy, L.; Ludders, J. W.; Erb, H. N.; Gleed, R. D. Comparison between acceleromyography and visual assessment of train-of-four for monitoring neuromuscular blockade in horses undergoing surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2008. 35: 220 – 7.
- Schaller, S. J.; Fink, H.; Ulm, K.; Blobner, M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*. 2010. 113:1054 – 60.

Tabla 1: Resultados de TDC basal y variables que representan la recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio en perros.

	TDC basal	Duración del BNM	Período de bloqueo quirúrgico	Período de recuperación	Tiempo desde neostigmina hasta TDC > 90%
Control	99 (95 - 100)	42,6 (36 – 60)	25,6 (21 – 30)	17 (9 – 35)	NA
N2	97 (94 – 100)	33,6 (24 – 40)*	27,4 (18 – 34)	6,3 (3 – 12)*	6,3 (3 – 12)
N4	97 (93 – 99)	31,7 (27 – 38)*	24,8 (21 – 30)	6,8 (5 – 9)*	3 ,6 (2 – 6)**

Los resultados se expresan como media (min – max). TDC > 90%: Recuperación total del BNM.

(*) significativamente diferente de C; (**) significativamente diferente de N2. p < 0,05.

PROTOCOLOS ANALGÉSICOS EN CASTRACIÓN DE LECHONES: USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

Montoya,L¹; Otero, I¹.; Parzanese, G.; Monfrinotti, A¹.; Albarelllos, G¹.; Acerbo, M² 1:

Cátedra de Farmacología, 2: Cátedra de Producción Porcina, Fac.de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina, Chorroarín 280 (1427) CABA. UBACyT 20020120200257 .
lmontoya@fvvet.uba.ar

La castración quirúrgica sin anestesia se realiza aproximadamente en la primera semana de vida del lechón. Este procedimiento implica la sujeción y su inmovilización, la incisión del escroto con un bisturí, la exposición del testículo y el desgarrar del cordón espermático. A pesar de que es un procedimiento rápido, induce en el animal una serie de cambios fisiológicos y comportamentales claramente indicativos de dolor y estrés (Prunier *et al.*, 2006). Trabajos anteriores estudian el empleo de anestésicos locales, y drogas antiinflamatorias durante el prequirúrgico de la castración quirúrgica. El meloxicam es un antiinflamatorio no esteroide preferencial COX-2 cuyo uso en la especie porcina, ya fue aceptado para desordenes locomotores no infecciosos (Keita y col., 2010). El ketoprofen también se ha utilizado para el tratamiento de patologías inflamatorias e infecciosas, así como también en el manejo quirúrgico (Cassar y col., 2014). El objetivo del siguiente trabajo es incluir el uso de antiinflamatorios no esteroides como el meloxicam y el ketorprofen, para la castración de lechones de 7-8 días en un sistema de cría semintensivo. Se utilizaron 15 lechones de 7-8 días, cruce terminal de 2-3,6 kg, pertenecientes a tres camadas diferentes. Los animales fueron castrados quirúrgicamente y previamente, separados en tres grupos en forma aleatoria: Protocolo A: castración sin anestesia, Protocolo B: Meloxicam 0.4 mg/kg (Meloxivet John Martin) Vía IM, Protocolo C: Ketoprofen 2 mg/kg (Ketofen 10%, Merial) Vía IM. Los protocolos B y C fueron administrados 15 minutos previos al acto quirúrgico. Se evaluó antes, durante y posterior a la castración distintos parámetros de comportamiento y glucemia (OneTouch, Ultra Johnson-Jhonson). Las variables de comportamiento fueron asignadas por un score (presencia: 1, Ausencia: 0) y dichos scores individuales fueron sumados de forma tal de calcular un score global. Los resultados de glucemia obtenidos fueron comparados utilizando un ANOVA para mediciones repetidas y un Tukey ($p \leq 0.05$) y los scores globales obtenidos se analizaron por test no paramétricos. Los animales no presentaron ningún efecto adverso luego de la utilización de los distintos protocolos. Un animal del grupo A evidenció prurito en la herida durante el día 2 y 3 luego de la castración. Los valores basales de glucemia no mostraron diferencias significativas entre los distintos protocolos evaluados. La glucemia aumentó en la mayoría de las determinaciones postquirúrgicas, mostrando diferencias significativas en el grupo A. El grupo B y C demostraron valores menores en los parámetros de comportamiento observados durante la castración, pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Se ha establecido que próximamente será de carácter obligatorio la castración con analgesia. Dicha reglamentación hace necesaria la búsqueda de protocolos anestésicos sencillos e inocuos para el animal y la producción. La inclusión del AINEs para este tipo de maniobras puede ser de utilidad a la hora de resguardar el bienestar animal. No obstante, se deberían llevar a cabo estudios complementarios con mayor cantidad de animales.

Los autores agradecen a John Martin por la provisión del Meloxicam (Meloxivet), utilizado en este estudio.

Referencias Bibliográficas:

- Prunier y col. A review of the welfare consequences of surgical castration in piglets and the evaluation of non-surgical methods. *Animal Welfare*, 2006;5: 277-289
- Keita A. y col. Pre-emptive meloxicam for postoperative analgesia in piglets undergoing surgical castration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2010, 37: 367-374.
- G, Amezcua R, Tenbergen R, Friendship RM. Preoperative ketoprofen administration to piglets undergoing castration does not affect subsequent growth performance. *Can Vet J*. Jan 2014; 55:1250-2

COMPARACIÓN DE DOS PROTOCOLOS PARA LA CONTENCIÓN FARMACOLÓGICA DE ZARIGÜEYAS (*Didelphis albiventris*) EN AMBIENTES SILVESTRES

Waxman, S.¹; Argibay, H.²; Rodríguez, C.³; Zaccagnini, A.¹; Rebuelto, M.⁴; Orozco, M.²

¹Cátedra de Anestesiología y Algiología, FCV- UBA. ²Lab. de Eco-Epidemiología, FCEN-UBA.

³Cátedra de Farmacología, Fac. de Veterinaria, UCM. ⁴Cátedra de Farmacología FCV-UBA.

waxman@fvet.uba.ar

Una de las herramientas fundamentales para el desarrollo de planes de manejo de fauna y de vigilancia de enfermedades es el estudio y análisis de protocolos de contención farmacológica de especies silvestres. A nivel mundial se han desarrollado y probado gran cantidad de protocolos anestésicos que aseguran el bienestar animal, pero en Latinoamérica existen pocos estudios publicados especializados en especies autóctonas. En la práctica es frecuente la aplicación y adaptación de protocolos desarrollados en especies filogenéticamente relacionadas, aunque no siempre resultan eficientes. La anestesia en especies silvestres debe proveer una rápida inducción y una pronta recuperación, minimizando la alteración de los parámetros hemodinámicos y respiratorios. Con el objetivo de determinar una combinación de fármacos apropiada para la sujeción farmacológica en zarigüeyas (*Didelphis albiventris*), comparamos dos protocolos buscando establecer posibles diferencias en la evolución temporal de distintos parámetros. En el marco de un relevamiento de reservorios silvestres de enfermedades emergentes en Misiones, 21 zarigüeyas fueron capturadas utilizando trampas tipo Nacional. Para la inmovilización, los animales se dividieron en dos grupos (G1 y G2). Todos los animales recibieron dexmedetomidina (150 µg/kg) y ketamina (15 mg/kg) y, una vez que el plano anestésico permitió la manipulación, se administró oxígeno (100%, 1-1,5 L/min) mediante mascarilla. Adicionalmente, al G2 se le administró isoflurano (3% por 5 min, luego 1,5%). Treinta minutos después de la administración de dexmedetomidina y ketamina, se interrumpió la administración de isoflurano al G2 y a ambos grupos se les administró atipamezol vía intramuscular (1,5 mg/kg). Durante todo el procedimiento se midieron, a intervalos de 5 minutos, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno y la temperatura, utilizando un monitor multiparamétrico Contec CMS6000B-Vet. Los resultados se muestran en las tablas 1-4. Se evaluó la normalidad de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk. Para estudiar la influencia del tratamiento a lo largo del tiempo se utilizó un análisis de varianza para medidas repetidas mediante un modelo lineal generalizado y test no paramétricos, dependiendo de la distribución de las muestras. La evolución temporal de la frecuencia cardíaca de cada individuo no mostró variaciones significativas, aunque entre los tratamientos se observó que fue mayor en el G2 a los 5, 25 y 30 minutos luego de la inducción ($p < 0.05$). La frecuencia respiratoria y la temperatura no mostraron diferencias significativas para cada individuo a lo largo del tiempo ni entre los dos tratamientos, mientras que la oximetría no mostró variaciones temporales para cada sujeto, aunque resultó significativamente mayor en G2 ($p < 0,05$) a los 15 y 20 minutos tras la inducción. A juicio de los investigadores, el uso del protocolo que incluyó la administración de isoflurano (G2) permitió un mejor manejo del animal al facilitar el mantenimiento en el plano anestésico deseado respecto del protocolo que no lo incluye (G1). Podemos concluir que ambos protocolos resultaron adecuados para la contención farmacológica de zarigüeyas, ocurriendo mínimas alteraciones en los parámetros estudiados. Este trabajo forma parte del proyecto UBACyT 20020120200165 y su protocolo fue aprobado por el CICUAL FCV-UBA.

Referencias Bibliográficas:

Jalanka, H., Roken, B.O. The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations and atipamezole in nondomestic mammals: a review. J Zoo Wild Med. 1990; 21, 259-282.

Jang HS, Choi HS, Lee SH, Jang KH, Lee M-G: Evaluation of the anaesthetic effects of medetomidine and ketamine in rats and their reversal with atipamezole. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2009; 36(4):319-327.

Kreeger, T.J., Vargas, A., Plumb, G.E., Thorne, E.T.. Ketamine-medetomidine or isoflurane immobilization of black-footed ferrets. *The Journal of wildlife management*. 1998; 62, 654-662.

Lewis, J.C. Field use of isoflurane and air anesthetic equipment in wildlife. *Journal of zoo and wildlife medicine* : official publication of the American Association of Zoo Veterinarians. 2004; 35(3), 303-311.

Mathews, F. Honess, P., Wolfensohn, S. Use of inhalation anaesthesia for wild mammals in the field. *Veterinary Record*. 2002; 150, 785-787.

Stoskopf M, Meyer R, Jones M, Baumbarger D: Field immobilization and euthanasia of American opossum. *Journal of wildlife diseases* 1999, 35(1):145-149

Tabla 1. Frecuencia cardíaca (media \pm DE, latidos/minuto) registrada durante la contención farmacológica de zarigüeyas con dexmetomidina/ketamina (G1, n=9) y dexmetomidina/ketamina/isoflurano (G2, n= 12).

	tiempo post inducción (min)						
	5	10	15	20	25	30	35*
G1	77 \pm 14	90 \pm 37	84 \pm 26	84 \pm 26	74 \pm 19	72 \pm 16	92 \pm 11
G2	116 \pm 26	106 \pm 27	103 \pm 29	101 \pm 24	102 \pm 29	109 \pm 26	122 \pm 18

*n = 3

Tabla 2. Frecuencia respiratoria (media \pm DE, respiraciones/minuto) registrada durante la contención farmacológica de zarigüeyas con dexmetomidina/ketamina (G1) y dexmetomidina/ketamina/isoflurano (G2).

	tiempo post inducción (min)						
	5	10	15	20	25	30	35*
G1	25 \pm 10	25 \pm 12	24 \pm 10	24 \pm 9	28 \pm 13	28 \pm 17	39 \pm 18
G2	19 \pm 5	28 \pm 11	24 \pm 10	27 \pm 9	24 \pm 10	20 \pm 5	22 \pm 7

*n = 3

Tabla 3. Saturación de oxígeno (media \pm DE, %) registrada durante la contención farmacológica de zarigüeyas con dexmetomidina/ketamina (G1) y dexmetomidina/ketamina/isoflurano (G2).

	tiempo post inducción (min)						
	5	10	15	20	25	30	35
G1	98 \pm 2	94 \pm 10	97 \pm 5	95 \pm 7	96 \pm 6	98 \pm 2	98 \pm 3
G2	98 \pm 3	99 \pm 3	100 \pm 0	100 \pm 0	99 \pm 3	100 \pm 1	99 \pm 2

Tabla 4. Temperatura (media \pm DE, °C) registrada durante la contención farmacológica de zarigüeyas con dexmetomidina/ketamina (G1) y dexmetomidina/ketamina/isoflurano (G2).

	tiempo post inducción (min)						
	5	10	15	20	25	30	35
G1	33 \pm 1	33 \pm 1	33 \pm 1	33 \pm 1	33 \pm 1	33 \pm 0,5	33 \pm 1
G2	34 \pm 1	33 \pm 1	33 \pm 1	33 \pm 0,5	33 \pm 0,5	33 \pm 1	32 \pm 0,5

*Docencia en
Farmacología*

EVALUACIONES PARCIALES: ¿OPCIÓN MÚLTIPLE O RESPUESTA BREVE?

Rebuelto, M., Albarellos, G., Ambros, L., Montoya, L., Kreil, V., Prados, P., Tarragona, L., Grubbisich, J., Monfrinotti, A., Lupi, M., Segundo, A., Quaine, P., Suárez Belzoni, F., Porta, N., Paes Rodríguez, J., Passini, S.

Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Chorroarín 280
(1427) CABA. kreil@fvvet.uba.ar

Dentro de los instrumentos de evaluación, los de respuesta breve y los de opción múltiple son dos alternativas dentro de las denominadas pruebas objetivas, siendo las de respuesta breve semiestructuradas, y las de opción múltiple estructuradas. Aunque ambas tienden a minimizar la subjetividad de la evaluación, por ser semiestructuradas (respuesta breve) o estructuradas (opción múltiple), se diferencian esencialmente por los procesos cognitivos que movilizan por parte de los alumnos. Las pruebas de respuesta breve implican la evocación de conceptos aprendidos y la subsecuente producción de la respuesta, mientras que las de opción múltiple implican un reconocimiento de conocimientos adquiridos y una selección de la respuesta correcta. Adicionalmente, en las evaluaciones que requieren redacción de la respuesta, aunque breve, el alumno debe “expresarse bien”; en cambio en las de elección de la respuesta, debe “leer bien”. En cuanto a la corrección, las de opción múltiple requieren menos tiempo y son totalmente objetivas, en comparación con las de respuesta breve. Estas dos características son muy valiosas en cursos numerosos. El objetivo de este trabajo fue analizar los resultados de las evaluaciones parciales que se tomaron durante el curso extramodular de Farmacología y Bases de la Terapéutica en los años 2013 y 2014, ya que se emplearon modalidades diferentes: respuesta breve (curso 2013) y opción múltiple (curso 2014) en el diseño de las evaluaciones parciales. Durante ambos cursos se toman 4 parciales, pudiendo recuperarse dos de ellos. En ambos años lectivos los parciales constaron de las mismas unidades temáticas. Las características de los alumnos inscriptos en ambos cursos figuran en la tabla 1. Para el análisis de modalidad de instrumento se tomaron tres indicadores: comparación del promedio de las notas de parciales aprobados (expresadas como porcentaje del total, mediante el Mann Whitney test); porcentaje de insuficientes y aprobados (sobre el total de parciales rendidos) y porcentaje de condición final (regular, libre, asistencia cumplida). Los resultados se muestran en las tablas 1-4. En la evaluación de los resultados, se debe considerar las limitaciones inherentes al hecho de que se están comparando dos poblaciones que, si bien homogéneas en su composición en cuanto a distribución por género, etaria y porcentaje de alumnos recursantes, se ubicaron temporalmente en condiciones diferentes. Los resultados obtenidos indican que ambos instrumentos de evaluación fueron muy similares en cuanto a las notas obtenidas para aprobar. En cuanto a porcentajes de alumnos que aprobaron cada parcial, fue mayor para el primero y el tercero, cuando se utilizó la opción múltiple, y es mayor la proporción de alumnos que logran regularizar la materia cuando se utilizan evaluaciones parciales con esta modalidad. Con el fin de confirmar estos resultados, se continuará con la comparación de los cursos modulares 2013 y 2014.

Tabla 1. Características población cursos extramodulares 2013 y 2014

Curso	Número de alumnos inscriptos	Relación varones/mujeres	Edad promedio (mediana, rango)	Alumnos recursantes (%)
2013	116	0.38	25 (21-43)	25.9
2014	147	0.38	25 (21-48)	30.6

Jornadas Latinoamericanas de Farmaco-Toxicología Veterinaria

Tabla 2. Medianas y rango de notas de parciales aprobados, expresados en porcentaje del total del puntaje de cada parcial durante los cursos extramodulares 2013 y 2014

Curso	Primer parcial	Segundo parcial	Tercer parcial	Cuarto parcial
2013	71 (59-91)	69 (60-90)	75 (81-95)	78 (60-83)
2014	72 (60-92)	72 (60-96)	74 (59-98)	76 (60-97)

Tabla 3. Porcentajes de parciales aprobados (A) e insuficientes (I) de cada parcial durante los cursos extramodulares 2013 y 2014

Curso	Primer parcial		Segundo parcial		Tercer parcial		Cuarto parcial	
	A (%)	I (%)	A (%)	I (%)	A (%)	I (%)	A (%)	I (%)
2013	54.7	45.2	83.6	16.3	75.7	24.2	84.8	15.1
2014	85.0	15.0	86.9	13.0	92.6	7.3	89.5	10.4

Tabla 4. Porcentajes de condicionalidad logrados por los alumnos en los cursos extramodulares 2013 y 2014

Curso	Regular (%)	Asistencia cumplida (%)	Libre (%)
2013	79.3	8.6	8.6
2014	89.8	4.7	5.4

*Farmacocinética
de Antibióticos*

CINÉTICA PLASMÁTICA Y DISPOSICIÓN SINOVIAL DE MARBOFLOXACINA POR APLICACIÓN INTRAVENOSA EN EQUINOS

Errecalde, C.; Prieto, G.; Ortega, I.; Tonini, M. P.; Urzúa Pizarro, N.

Farmacología, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto.
Río Cuarto, Córdoba. e-mail: cerrecalde@ayv.unrc.edu.ar

Marbofloxacin, es una fluoroquinolona desarrollada para uso exclusivo en animales domésticos. Exhibe favorables propiedades cinéticas y actividad bactericida concentración dependiente sobre microorganismos gramnegativos, algunos gram positivos y micoplasmas. El presente estudio consistió en determinar parámetros farmacocinéticos plasmáticos en equinos luego de la administración intravenosa única de marbofloxacin. Como sujetos experimentales se utilizaron 6 equinos criollos adultos de distintos sexos, clínicamente sanos y de 396 ± 49 kg de peso corporal. Cada animal recibió 2 mg/kg de marbofloxacin por vía intravenosa (Marbocyl 10%, Vetoquinol, España) y post aplicación se tomaron muestras de sangre en tubos heparinizados a los 10, 20, 30, 45 minutos y a las 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas, que fueron centrifugados de inmediato y muestras del líquido sinovial a las 4, 8, 12 y 24 horas, conservadas hasta su análisis por HPLC. En el plasma, el ensayo preparativo consistió en la extracción líquido-líquido del analito utilizando 200 μ L de muestra, 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 a centrifugado a 13500 rpm a 4°C durante 25'. En el líquido sinovial el procedimiento fue similar, excepto que se realizó un tratamiento previo de las muestras con ácido tricloroacético al 25% 1:1 v/v y se reemplazó el metanol por una solución compuesta por agua, metanol y ácido perclórico 50:50:2 v/v/v. La separación y cuantificación se realizó mediante una elución isocrática en fase reversa con flujo de 0.8 ml por minuto, 50 μ L de volumen de inyección de muestra, pre-columna y columna octadecilsilano (C-18) y lectura en detector de fluorescencia establecido a 295 nm de excitación y 490 nm de emisión, utilizando fase móvil compuesta por agua, acetonitrilo y trietilamina (79:19:1 v/v/v) ajustada a pH 3 con ácido ortofosfórico. Los datos de concentraciones plasmáticas obtenidos versus tiempo se analizaron con el software PK Solution 2.0 con el propósito de calcular parámetros cinéticos robustos, expresados en la tabla 1. Las concentraciones plasmáticas y sinoviales en el tiempo se muestran en la figura 1. Los resultados obtenidos indican que marbofloxacin experimenta pronta distribución desde el compartimento central, exhibe moderada permanencia en el plasma y amplia distribución tisular, concordantes con el perfil cinético exhibido por las fluoroquinolonas en equinos. No obstante, la dosis aplicada es suficiente para garantizar eficacia terapéutica sólo frente a microorganismos con una CMI= 0.078 μ g/ml según los predictores de eficacia recomendados para fluoroquinolonas e indican la necesidad de ajuste posológico en esta especie. Los niveles sinoviales de marbofloxacin exceden ligeramente a los plasmáticos a las 8 y 12 horas y son similares a las 24 horas y también requieren ajuste posológico.

Referencias Bibliográficas:

- Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. J Antimicrob Chemother, 2003, 52: 893-898.
- Bottcher S, Baum H, Hoppe-Tychy T, Benz C, Sonntag H. An HPLC assay and a microbiological assay to determine levofloxacin in soft tissue, bone, bile and serum. J Pharm Biomed Anal 2001, 25: 197-203.
- Bousquet-Melou, A., Bernard, S., Schneider, M., Toutain, P. L. Pharmacokinetics of marbofloxacin in horses. Equine Veterinary Journal, 2002, 34: 366-372.
- Farrier D. PK Solutions 2.0 Noncompartmental Pharmacokinetics Data Analysis. Summit Research Services.1999

Lallemand E, Trencart P, Tahier C, Dron F, Paulin A, Tessier C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and local tolerance at injection site of marbofloxacin administered by regional intravenous limb perfusion in standing horses. *Veterinary Surgery* 2013, 42: 649–657.

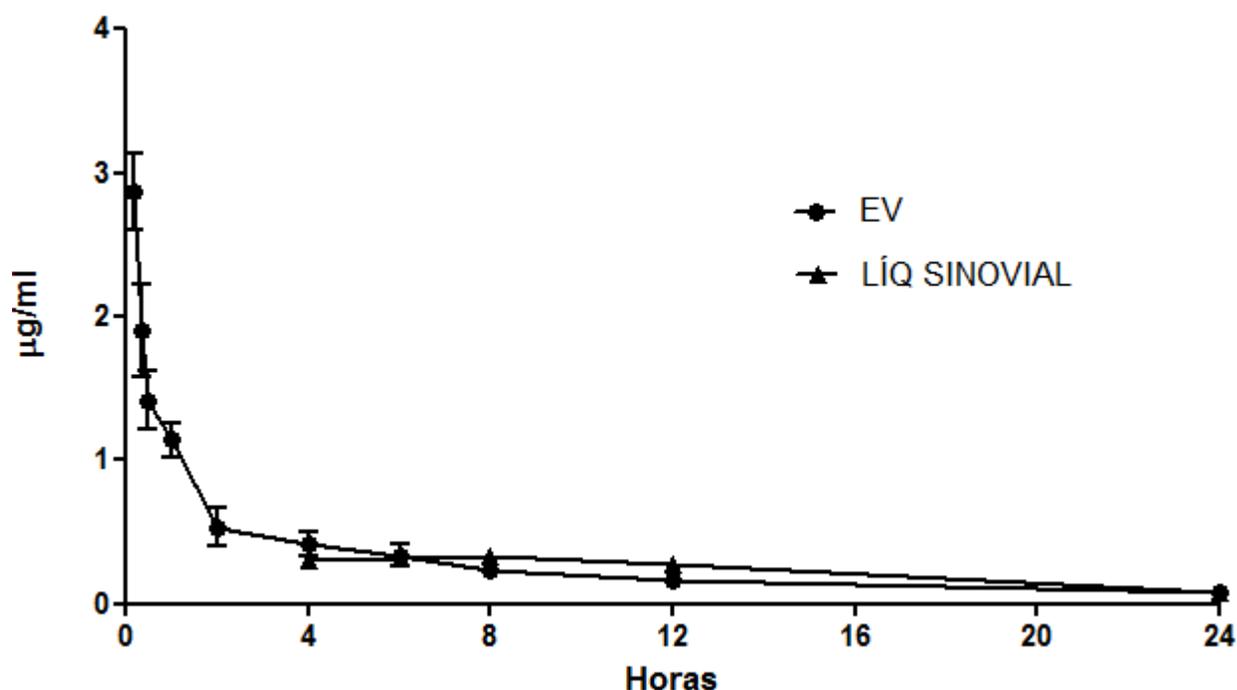
Peyrou M, M. Doucet, A. Vrins, D. Concordet, M. Schneider, A. Bousquet-Melou. Population pharmacokinetics of marbofloxacin in horses: preliminary analysis. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 2004, 27: 283–288.

Tohamy M A; A.A.M. El-Gendy. Some pharmacokinetic aspects and bioavailability of marbofloxacin in foals. *J Basic and Applied Sci*, 2013, 2: 46-50.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de marbofloxacin a equinos

Parámetro cinético	Plasma EV
$t_{1/2} \alpha$ (hs)	0.43 ± 0.07
$t_{1/2} \beta$ (hs)	8.85 ± 0.61
ABCárea ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	8.36 ± 0.92
TMR (hs)	9.86 ± 0.91
Vd (l/kg)	3.10 ± 0.53
Cl _t (ml/min/kg)	4.03 ± 0.44

Figura 1: Concentraciones plasmáticas y sinoviales de marbofloxacin versus tiempo, por vía EV



CINÉTICA PLASMÁTICA Y DISPOSICIÓN URINARIA DE MARBOFLOXACINA EN CANINOS POR APLICACIÓN INTRAMUSCULAR.

Messina, M.J.; Errecalde, C.; Prieto, G.; Tonini, M.P.; Urzúa Pizarro, N.

Farmacología, FAV, UNRC, Río Cuarto. gprieto@ayv.unrc.edu.ar

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 fue centrifugado a 13500 rpm a 4°C durante 25'. La separación y cuantificación se realizó 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) ajustada a pH 3. En cada animal, los datos de concentraciones plasmáticas versus tiempo se analizaron por el software PK Solution 2.0 con el propósito de calcular parámetros cinéticos robustos (tabla 1). La aplicación intramuscular de 2 mg/kg de marbofloxacin determina niveles plasmáticos inmediatos que perduran hasta las 24 horas y exceden la CIM de patógenos relevantes (figura 1) Los resultados del estudio cinético son similares a los informados con éste antimicrobiano en otras especies domésticas e indican que en caninos mestizos adultos experimenta pronta absorción, rápida y amplia distribución a tejidos y prevalece su extensa permanencia en el organismo, según el $t_{1/2\beta}$, superior a otras fluoroquinolonas en caninos. El análisis de los predictores de eficacia recomendados para fluoroquinolonas indican que la dosis aplicada es suficiente para garantizar eficacia terapéutica frente a microorganismos con una CMI ≤ 0.15 μ g/ml, resultados que sugieren el incremento de la dosis, en contraste las concentraciones determinadas en orina de 20.05 ± 12.61 , 40.07 ± 34.32 , 34.72 ± 33.68 y 32.05 ± 32.54 μ g/ml a las 4, 8, 12 y 24 horas, respectivamente, son más significativas respecto que los plasmáticas y suficientes para el tratamiento de infecciones urinarias provocadas por gérmenes susceptibles.

Referencias Bibliográficas:

- Boothe DM, A Boeckh, R. Simpson, K Dubose. Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic indices of efficacy for 5 fluoroquinolones toward pathogens of dogs and cats. J Vet Intern Med 2006; 20:1297-1306.
- Bottcher S, H Baum, T Hoppe-Tychy, C Benz, H Sonntag. An HPLC assay and a microbiological assay to determine levofloxacin in soft tissue, bone, bile and serum. J Pharm Biomed Anal, 2001, 25: 197-203.
- Farrier D. PK Solutions 2.0 Noncompartmental Pharmacokinetics Data Analysis. Summit Research Services.1999
- Heinen E. Comparative serum pharmacokinetics of the fluoroquinolones enrofloxacin, difloxacin, marbofloxacin, and orbifloxacin in dogs after single oral administration. J. vet. Pharmacol. Therap., 2002, 25: 1-5.

- Nouws J, Ziv G. The effect of storage at 4 °C on antibiotic residues in kidney and meat tissues of dairy cows. Tijdschr Diegeneesk, 1976; 101 (20): 119-127.
- Schneider M, Thomas V, Boisrame B, Deleforge J. Pharmacokinetics of marbofloxacin in dogs after oral and parenteral administration. J vet Pharmacol Ther. 1996 19 (1): 56-61.
- Somashekhar M, P Maske, RV Heralagi, NV Kalyane (2012). Development of fluoroquinolones as a potent antibacterial agents: a review. RJPBCS 3 (2): 423-431.

Figura 1: niveles plasmáticos por aplicación intramuscular de 2 mg/kg de marbofloxacina en caninos

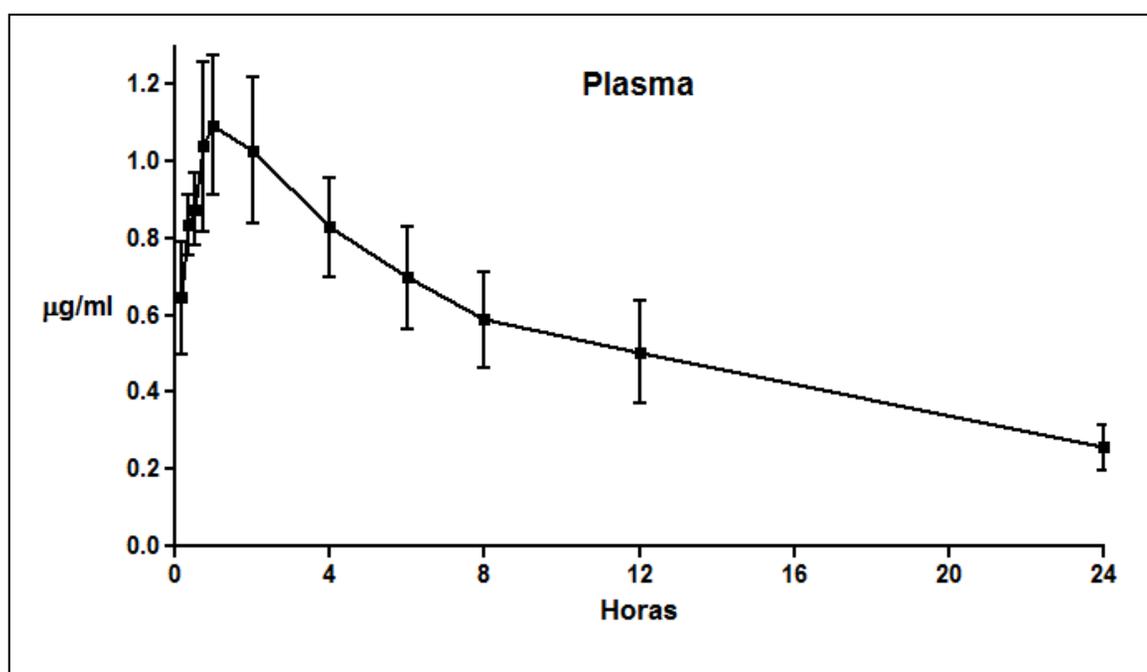


Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos determinados en caninos por aplicación de 2 mg/kg de marbofloxacina por vía intramuscular.

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
C _{max} (µg/ml)	1.13 ± 0.18
T _{max} (hs) -	1.1 ± 0.45
ABCárea (µg-h/ml)	19.0 ± 3.34
TMR (hs)	19.55 ± 4.03
V _d (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; V_d: volumen de distribución; Cl_t: clearance total.

DISPOSICIÓN PLASMÁTICA Y LÁCTEA DE MARBOFLOXACINA EN HEMBRAS CAPRINAS

Ticle, M.; Errecalde, C.; Prieto, G.; Tonini M. P.; Bourel, B.

Farmacología, FAV, UNRC, Río Cuarto. cerrecalde@ayv.unrc.edu.ar

Marbofloxacin es una fluoroquinolona aplicada solamente en animales domésticos con apreciables propiedades farmacocinéticas y microbiológicas. Este estudio se realizó para determinar parámetros cinéticos de marbofloxacin en cabras lactantes, establecer su disposición láctea y sugerir un periodo de retiro. En un diseño cruzado de tratamiento se utilizaron 6 hembras caprinas criollas de 40 ± 3.1 kg de peso corporal, clínicamente sanas agrupadas en lote A (N=3) y lote B (N=3). El lote recibió 2 mg/kg de marbofloxacin (Marbocyl 10%, Vetoquinol, España) intravenosa mientras el lote B idéntica dosis por vía subcutánea. Dos semanas después se intercambiaron los tratamientos. En distintos tiempos hasta las 24 horas siguientes post aplicación se tomaron muestras de sangre y, en la aplicación SC, de leche hasta las 120 horas. El ensayo preparativo consistió en la extracción líquido-líquido del analito utilizando 200 mL de muestra, 200 mL de agua, 800 mL de metanol y enrofloxacin como estándar interno. El conjunto se sometió a agitación por vortex durante 30" y luego a centrifugado a 13500 rpm a 4°C durante 25'. La separación y cuantificación se realizó por HPLC mediante elusión isocrática en fase reversa utilizando columna C-18 y lectura en 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) ajustada a pH 3. El método utilizado determinó niveles del antimicrobiano en plasma y leche hasta 48 y 96 horas, respectivamente. Los datos de concentraciones plasmáticas versus tiempo representadas en la figura 1, se analizaron por el software PK Solution 2.0 con el propósito de calcular parámetros cinéticos robustos (tabla 1). La biodisponibilidad de marbofloxacin por aplicación subcutánea alcanza el 77.5 %. La información obtenida indica pronta absorción, amplia distribución a tejidos y extensa permanencia en el organismo. Los datos de concentraciones lácteas versus tiempo, representados en la figura 2, se aplicaron al programa PK Solution 2.0 con el propósito de estimar parámetros cinéticos en la leche. Los resultados obtenidos revelan que la disposición en leche por aplicación SC arroja cocientes ABC leche/plasma de 3.3 ± 2.3 ; el $C_{máx}$ lácteo es similar al plasmático pero tardío y el antimicrobiano brinda mayor permanencia respecto al plasma. Las concentraciones residuales versus tiempo se aplicaron al programa WTM 1.4, considerando un LMR establecido en leche caprina en 75 µg/kg para marbofloxacin, con el objetivo de establecer un periodo de resguardo, estimado 61.8 horas, compatible con las condiciones de explotación y las recomendaciones de la industria farmacéutica veterinaria.

Referencias Bibliográficas:

- Boisseau J, J Moretain. Drug excretion by the mammary gland. In: Veterinary Pharmacology and Toxicology, Y. Ruckebush, P.L. Toutain, G. Kritz, Boston, MTP Press Limited, 1983: 193-202.
- Farrier D. PK Solutions 2.0 Noncompartmental Pharmacokinetics Data Analysis. Summit Research Services. 1999
- Hekman, P. (1998). Withdrawal-time calculation program WT 1.4
- Schneider M., M. Valle, F. Woehle, B. Boisrame. Pharmacokinetics of marbofloxacin in lactating cows after repeated intramuscular administrations and pharmacodynamics against mastitis isolated strains. J. Dairy Sci. 2004, 87: 202-211
- Shem-Tov M, A. Glickman, A Saran. Pharmacokinetics and penetration of marbofloxacin from blood into the milk of cows and ewes. J.Vet. Med, 1997: 511-519.
- Waxman Dova S, M. D. San Andrés, F González, M San Andrés, J De Lucas, C Rodríguez. Pharmacokinetic behavior and pharmacokinetic/pharmacodynamic integration of marbofloxacin after subcutaneous administration in goats. Vet J, 2007, 174: 425-427.

Tabla 1: Parámetros cinéticos plasmáticos y lácteos tras la aplicación SC de marbofloxacina en cabras.

Parámetro cinético	Plasma EV	Plasma SC	Leche SC
$t_{1/2}$ abs (hs)		0.17 ± 0.06	
$t_{1/2} \alpha$ (hs)	0.71 ± 0.23	1.01 ± 0.84	
$t_{1/2} \beta$ (hs)	9.57 ± 1.98	9.42 ± 2.25	20.5 ± 15.6
Cmax ($\mu\text{g/ml}$)		0.73 ± 0.51	0.83 ± 0.62
Tmax (hs)		1.38 ± 0.39	6.66 ± 4.27
ABCárea ($\mu\text{g-h/ml}$)	8.48 ± 1.83	6.58 ± 2.19	20.01 ± 12.55
TMR (hs)	10.68 ± 3.44	14.06 ± 5.22	31.3 ± 22.5
Vd (l/kg)	3.46 ± 1.38	3.39 ± 1.12	
Cl _t (ml/min/kg)	4.10 ± 0.94	4.12 ± 0.90	
F %		77.5	

Referencias: $t_{1/2}$ abs: vida media de absorción, $t_{1/2}\alpha$: tiempo medio de distribución, $t_{1/2}\beta$: 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 total. F: biodisponibilidad.

Figura 1: Concentraciones plasmáticas de marbofloxacina versus tiempo, por vía EV y SC

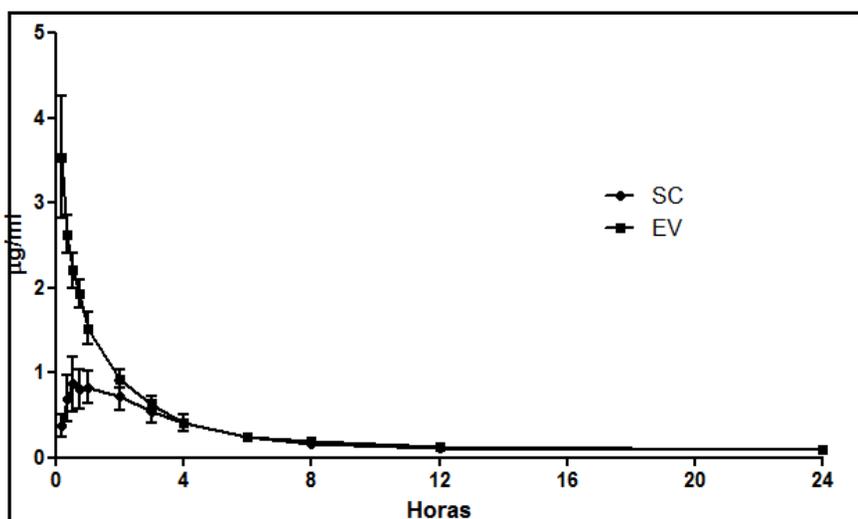
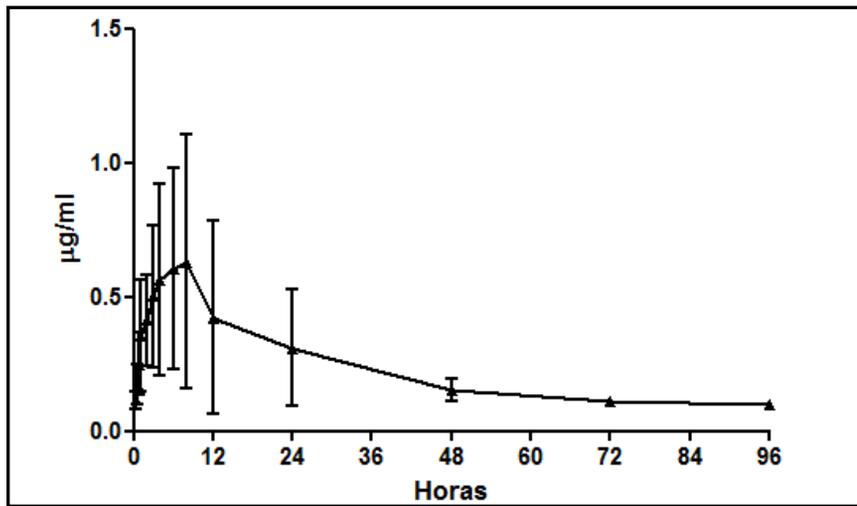


Figura 2: Concentraciones lácteas de marbofloxacina versus tiempo, por vía SC



FARMACOCINETICA PLASMÁTICA Y DISPOSICIÓN EN TEJIDO MUSCULAR DE MARBOFLOXACINA EN TRUCHAS ARCO IRIS

Prieto, G.¹; Tonini, M.¹; Errecalde, C.¹; Mancini, M.²; Urzúa Pizarro, N.¹; Lüders, C.³; Salas, S.⁴

(1) Farmacología, (2) Acuicultura, FAV, UNRC (3) Farmacología, Universidad Católica de Temuco, Chile (4) Criadero Boca de Río, Villa Dolores. gprieto@ayv.unrc.edu.ar

En las explotaciones intensivas acuícolas es habitual aplicar fármacos antimicrobianos con fines terapéuticos o profilácticos para controlar enfermedades infecciosas, situación que impone conocer el comportamiento cinético de los fármacos para utilizar de modo racional. El desarrollo de quinolonas fluoradas, como marbofloxacin, derivado sintético del ácido quinolincarboxílico desarrollado para Medicina Veterinaria, con actividad bactericida por bloqueo de la enzima ADN girasa sobre gérmenes Gram (+), Gram (-) y micoplasmas, constituye una alternativa potencial en explotaciones ictícolas por cuanto sus antecedentes cinéticos en mamíferos domésticos señalan buena absorción oral y elevada distribución tisular. Debido que se desconocen estudios en truchas Arco Iris (*Oncorhynchus mykiss*), este estudio se realizó con los objetivos de describir la disposición plasmática y establecer la biodisponibilidad oral. La experiencia se realizó en marzo del año 2014 en la estación de piscicultura Boca del Río, Villa Dolores, Córdoba. Se utilizaron ejemplares de truchas Arco Iris seleccionados al azar con peso promedio de 333.6 ± 34.1 gr conformados en 3 series experimentales que recibieron 2 mg/kg de una solución de marbofloxacin al 2 % (Marbocyl, Vetoquinol, España), la serie 1 (N= 36) por vía endovenosa; la serie 2 (N= 42) por vía oral mediante sonda gástrica y la serie 3 (N= 42) oral tras ayuno previo de 12 y de 3 horas post administración. Los animales se colocaron en lotes (N= 3) en estanques de 500 litros de agua a 19.38 ± 0.5 °C y tasa de renovación horaria de 2.2. Se trabajó con las 3 series simultáneamente con tiempos intercalados para evitar variaciones físico-químicas del agua. En distintos tiempos hasta las 120 horas post aplicación cada lote fue sacrificado por exanguinación, se obtuvieron muestras de músculo y sangre en tubos heparinizados, centrifugados y conservados a -20°C. El ensayo preparativo consistió en la extracción líquido-líquido del analito utilizando 200 mL de muestra, 200 mL de agua, 800 mL de una solución agua:metanol:ácido perclórico 50:50:2 v/v/v y enrofloxacin como estándar interno. El conjunto se sometió a agitación por vortex durante 30" y luego centrifugado a 13500 rpm a 4°C durante 25'. La separación y cuantificación se realizó por HPLC mediante elusión isocrática en fase reversa utilizando columna C-18 y lectura en 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) ajustada a pH 3. En cada serie, los promedios de datos de concentraciones plasmáticas versus tiempo se analizaron por el software PK Solution 2.0 para estimar parámetros cinéticos robustos (tabla 1). El método implementado de HPLC es apropiado para detectar marbofloxacin por cuanto se revelan niveles plasmáticos hasta las 72 horas post aplicación. Los resultados sugieren la consideración del antimicrobiano como recurso terapéutico por cuanto ofrece una biodisponibilidad oral del 66.12 y 53.7 % en condiciones de ayuno y con alimento, respectivamente. Considerando un LMR 30 µg/kg y utilizando el programa WT 4 con 99% de confianza se estimó un periodo de resguardo de 128.29 UTA (unidades térmicas acumuladas).

Referencias Bibliográficas:

- Bottcher S, H Baum, T Hoppe-Tychy, C Benz, H Sonntag. An HPLC assay and a microbiological assay to determine levofloxacin in soft tissue, bone, bile and serum. J Pharm Biomed Anal, 2001, 25: 197-203.
- Brown S.A. (1996) Fluoroquinolones in animal health. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 19: 1-14.
- Farrier D. PK Solutions 2.0 Noncompartmental Pharmacokinetics Data Analysis. Summit Research Services. 1999

Dalsgaard I., Bjerregaard J. (1991). Enrofloxacin as an antibiotic in fish. Proceedings of the V Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. 300-302.

Martinsen B., Oppegaard H., Wichstrom R., Myhr Ee. (1992). Temperature-dependent in vitro antimicrobial activity of four 4-quinolones and oxytetracycline against bacteria pathogenic to fish. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 3 (8): 1738-1743

Nouws J, Ziv G. The effect of storage at 4 °C on antibiotic residues in kidney and meat tissues of dairy cows. Tijdschr Diegeneesk, 1976; 101 (20): 119-127.

Tabla 1: Parámetros cinéticos en plasma y músculo por aplicación Ev y oral de marbofloxacina

Parámetro	Plasma EV	Plasma oral c/ alimento	Plasma oral ayuno	Musculo oral c/ alimento
ABCárea (µg.ml/h)	18.6	10.0	12.3	9.8
t _{1/2} abs (h)	-	8.29	4.78	10.46
t _{1/2} . α (h)	0.415	7.91	4.32	9.06
t _{1/2} β (h)	13.05	15.37	15.46	13.43
TMR (h)	15.2	28	25.9	26.8
Cmax (µg/ml)		0.3	0.7	0.3
Tmax (h)		24	8	12
Vdss (L/ kg)	2.023	2.397	2390.6	
Cl area (ml/hr/kg)	107	108.04	107.15	
F (%)		53.76	66.12	

Referencias: ABC = área bajo la curva; t_{1/2}abs = vida media de absorción; t_{1/2}α = vida media de distribución; t_{1/2}β = vida media de eliminación; TMR = tiempo medio de residencia; Cmax = concentración máxima; Tmax = Tiempo en alcanzar la Cmax; Vd = volumen de distribución; Cl área = clearance área; F = biodisponibilidad

TRANSFERENCIA DE DANOFLOXACINA A LOS COMPARTIMENTOS COMESTIBLES DEL HUEVO EN GALLINAS PONEDORAS

Tonini, P.; Prieto, G.; Errecalde, C.; Urzúa Pizarro, N.

Farmacología, FAV, UNRC. cerrecalde@ayv.unrc.edu.ar

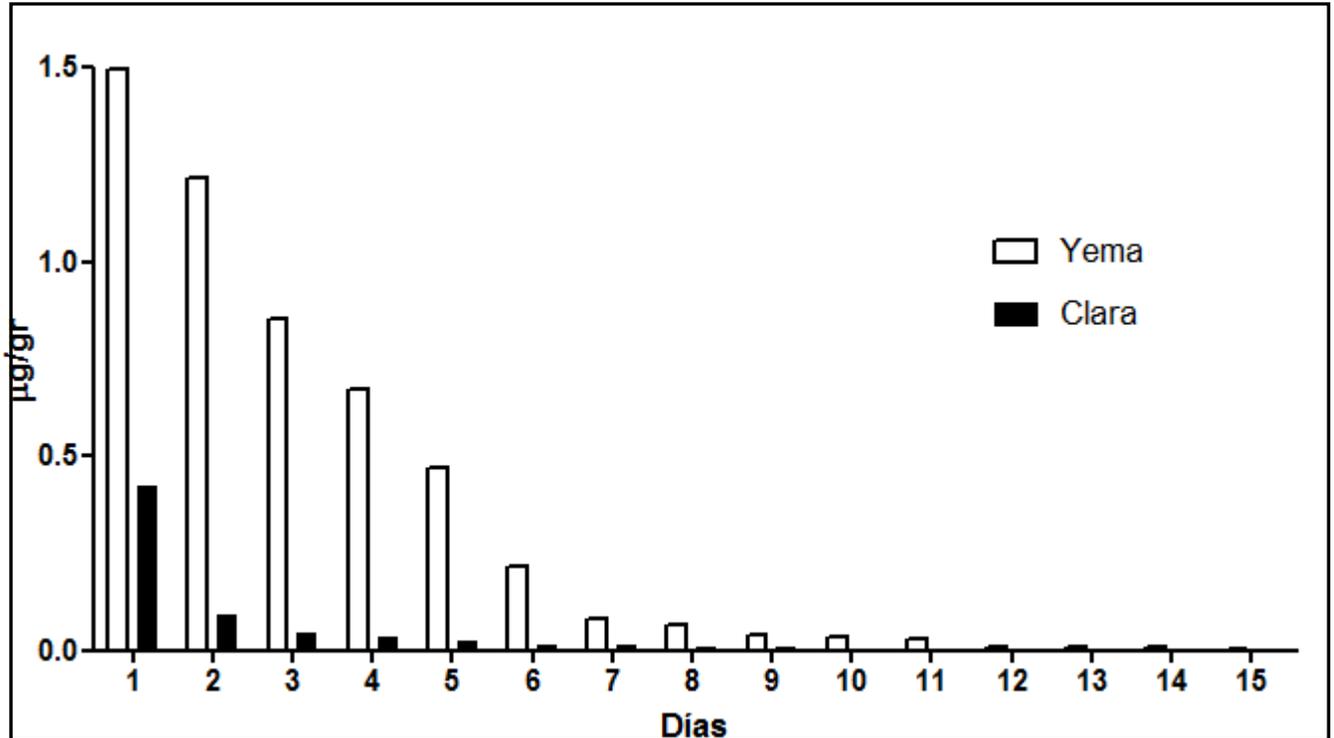
Danofloxacin es un antimicrobiano de origen sintético del grupo de las fluoroquinolonas provisto de espectro antibacteriano orientado hacia Gram negativos y micoplasmas y utilizado exclusivamente en animales domésticos. Este estudio se realizó con el propósito de estudiar la disposición temporal de danofloxacin en compartimentos del huevo luego de la administración en el agua de bebida de 7.35 mg/kg de danofloxacin durante 11 días consecutivos en gallinas Rhode Island Red (N= 15) en pico de postura (85 ± 15 % al inicio del ensayo) y peso promedio de 1.57 kg. Las aves fueron alojadas en jaulas individuales, con agua y alimento balanceado según requerimientos productivos y temperatura ambiente de 21.2 ± 1.81 °C. Al concluir la aplicación del antimicrobiano y a las 24, 48 y 72 horas siguientes se obtuvieron muestras de sangre en tubos heparinizados y diariamente durante 20 días se colectaron huevos de cada animal que de inmediato se separaron en clara y yema, identificaron por ave/día post tratamiento y se almacenaron a -20 °C hasta su análisis. La extracción del analito se concretó utilizando 200 µL de muestra (plasma, clara ó yema, según corresponda), 200 µL de agua, 800 µL de una solución de metanol:agua:ácido perclórico 50:50:2 v/v/v y norfloxacin como estándar interno. El conjunto se sometió a agitación por vortex durante 30" y luego fue centrifugado a 13500 rpm a 4°C durante 25'. La separación y cuantificación se realizó por HPLC mediante elusión isocrática en fase reversa utilizando columna C-18 y lectura en 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. De acuerdo a las áreas de picos de concentraciones conocidas, se calcularon por regresión lineal simple las concentraciones de las muestras problema, según Nows & Ziv (1976). El ensayo de validación del método (Tabla 1), reveló que el procedimiento utilizado es sencillo, rápido, suficientemente sensible para aplicar en programas de monitoreo y control de residuos y es poco contaminante debido que requiere escasa cantidad de solventes. El antimicrobiano se determina en el plasma al finalizar su aplicación y sólo hasta las 24 siguientes de suspender la medicación consiguiendo 0.54 ± 0.18 y 0.046 ± 0.021 µg/ml, respectivamente mientras que los niveles de danofloxacin son superiores y más persistentes en la yema que en la clara, alcanzando los 14.6 ± 0.6 y 8.7 ± 0.4 días, respectivamente (Figura 1). Las características de disposición observadas con danofloxacin son compatibles con las propiedades físico-químicas del antimicrobiano con los respectivos compartimentos del huevo y el tiempo requerido para su formación. La administración de fluoroquinolonas no está permitida en aves de postura aunque suelen aplicarse en presencia de enfermedades infectocontagiosas que amenacen la vida de los animales. Los datos obtenidos de depleción de danofloxacin en los compartimentos del huevo se analizaron mediante el programa WT 1.4 de la EMEA y conjeturando un riguroso LMR (0.001 µg/kg), se estimó un periodo de retirada de 23.94 y 27.59 días para clara y yema, respectivamente.

Referencias Bibliográficas:

- Furusawa N. Transference of dietary veterinary drugs into eggs. *Vet Res Commun.* 2001, 25: 651-662.
- Goetting V, Lee k & Tell I. Pharmacokinetics of veterinary drugs in laying hens and residues in eggs: a review of the literature. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2011, 34 (6): 521-526.
- Jiménez V, R. Companyó, J. Guiteras. Analysis of quinolone antibiotics in eggs: preparation and characterization of a raw material for method validation and quality control. *Food Chemistry* 2012, 134: 1682-1690.
- Martínez M, McDermott P, Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet J.*, 2006, 172 (1):10-28

Nouws J., G Ziv. The effect of storage at 4°C on antibiotic residues in kidney and meat tissues of dairy cows. Tijdschr. Diegeneesk, 1976, 101 (20): 119-127.
Hekman, P. (1998). Withdrawal-time calculation program WT 1.4
Yang G, Dong A, Zeng Z, Huang X, Chen Z. Study of danofloxacin depletion in eggs of laying hens after oral administration. International J Antimicrob Agents, 2006, 28: 128-131

Figura 1: Niveles de danofloxacina en yema y clara



AMOXICILINA L.A.: COMPARACIÓN DE LA ABSORCIÓN INTRAMUSCULAR Y SUBCUTÁNEA EN OVINOS Y CANINOS

Porta, N; Suarez Belzoni, F.; Kreil, V; Quaine, P.; Monfrinotti, A; Prados, A, P; Hallu, R.; Rebuelto, M. Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Chorroarín 280 (1427) CABA. nporta@fvvet.uba.ar

La amoxicilina es un antibiótico bactericida de amplio espectro perteneciente a los betalactámicos. Los preparados de larga duración, generalmente indicados para administración subcutánea (sc) o intramuscular (im), son de gran utilidad en la práctica, ya que permiten aumentar el intervalo entre dosis. El objetivo del presente trabajo fue comparar los parámetros farmacocinéticos indicativos de la absorción: concentración máxima (C_{max}), tiempo al cual se logra la concentración máxima (T_{max}), y área bajo la curva (AUC_{last}, AUC_{inf}), luego de la administración de una formulación de larga duración por las vías im y sc, tanto en ovinos como en caninos. Se utilizaron seis animales adultos de cada especie, con un rango de peso entre 37-50 kg (ovinos) y 12-15 kg (caninos), pertenecientes a la Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA (CICUAL protocolo 2011/15), a los cuales se les administró una única dosis de amoxicilina trihidrato (15 mg/kg, según indicado por el prospecto) formulada como duración prolongada (suspensión 150 mg/ml; Duphamox LA, Fort Dodge, Buenos Aires, Argentina) por ambas vías, im y sc (extra rótulo para ovinos), con un intervalo de 15 días entre administraciones. Se tomaron muestras de sangre a tiempos predeterminados, se calcularon las concentraciones plasmáticas de amoxicilina mediante el método microbiológico y se construyeron las curvas de disposición para cada individuo y para cada vía. Para T_{max} y C_{max} se tomaron los valores observados, el AUC_{last} se calculó mediante el método de los trapezoides, y se extrapoló al infinito mediante C_{last}/λ . Para cada parámetro se compararon especie y vía de administración, C_{max} , AUC_{last} y AUC_{inf} (valores normalizados aplicando los respectivos logaritmos), mediante ANOVA y T_{max} mediante el test Kruskal-Wallis (nivel de significación $p \leq 0.05$). Los resultados se presentan en las figuras 1-4. Dado que el porcentaje de extrapolación del AUC_{inf} de la vía sc en ovinos fue mayor al 30% en todos los casos, estos datos se excluyeron del análisis estadístico. En la comparación de parámetros de distinta especie, misma vía de administración, C_{max} y T_{max} im no tienen diferencias significativas, por el contrario, para la administración sc C_{max} en el ovino es significativamente menor que en el canino. Al interpretar el área bajo la curva hay que tener en cuenta que este parámetro refleja no sólo los procesos de absorción sino también los de eliminación de las drogas. Las áreas bajo la curva son significativamente menores en el ovino que en el canino, por ambas vías. Nuestros resultados muestran que la cantidad de amoxicilina disponible fue menor en el ovino en comparación con el canino. La diferencia en C_{max} podría deberse a diferencias en el sitio de inyección, diferencias en el grado de reacción tisular producido por el preparado, o ambas.

Este estudio ha sido realizado en el marco del proyecto UBACyT 20020100100698, 2011-2014.

Referencias Bibliográficas:

McLennan DN, Porter CJ, Charman SA. Subcutaneous drug delivery and the role of the lymphatics. Drug Discov Today Technol. 2005 Spring;2(1):89-96.

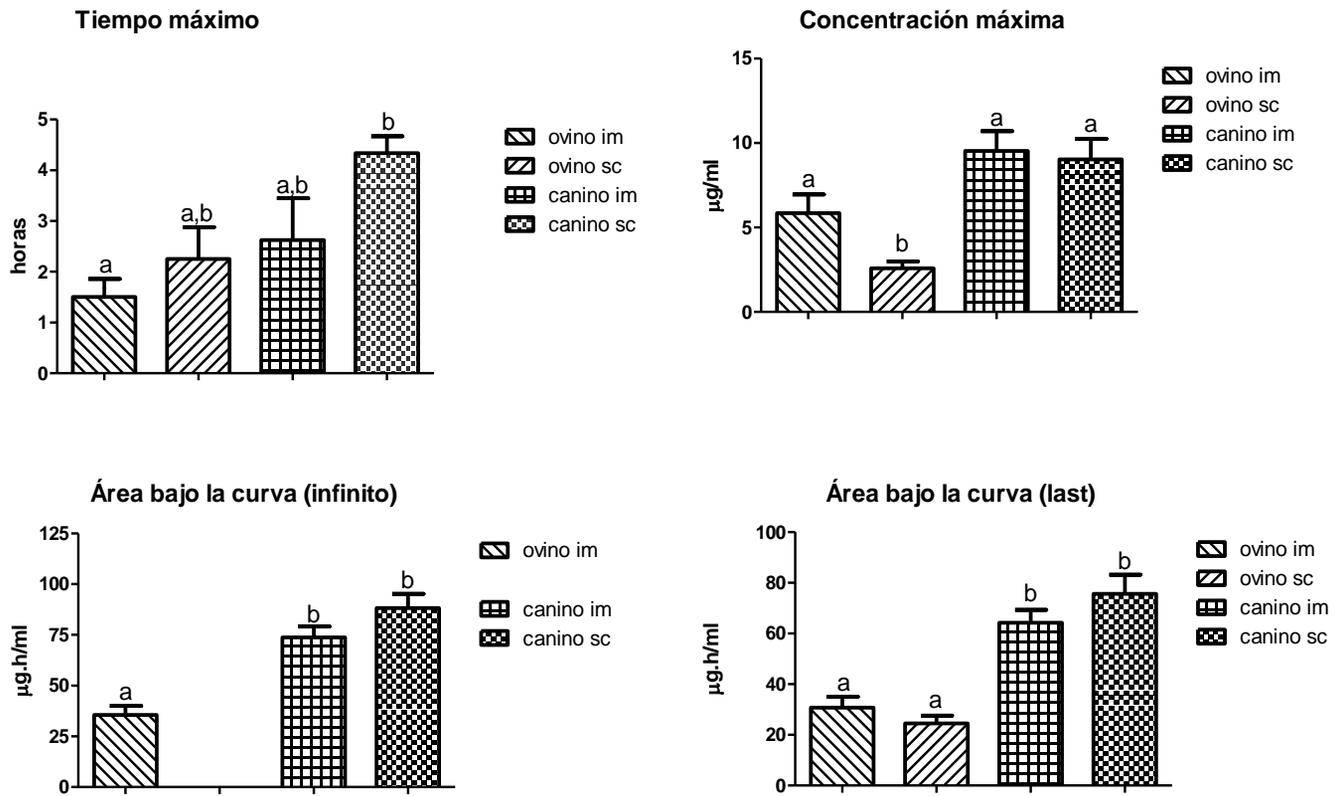


Fig.1. Parámetros farmacocinéticos de la amoxicilina, administrada como formulación de larga duración, a ovinos (n=6) y caninos (n=6) a una dosis de 15 mg/kg, por las vías intramuscular (im) y subcutánea (sc).

CONCENTRACIÓN EN TEJIDOS DE CEFOXITINA LUEGO DE SU ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR Y SUBCUTÁNEA A GATOS

Lorenzini, P. M.¹; Passini, S. M.¹; Lupi, M. P.¹; Montoya, L.¹; Landoni, M. F.²; Albarellos, G. A.¹

¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ² Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina. pmlorenzini@gmail.com (UBACyT, 20020100100745, 2011-2014)

La cefoxitina es una cefalosporina de segunda generación activa contra bacterias grampositivas (*Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp), gramnegativas (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) y se destaca por su amplio espectro contra anaerobios siendo muy resistente a la acción de las betalactamasas. Su eficacia antibacteriana es tiempo-dependiente y para predecirla se utiliza como indicador el T>CIM (McKellar y col., 2004). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la cefoxitina para la mayoría de los patógenos es <4 µg/ml. Este antibiótico se utiliza para el tratamiento de infecciones mixtas graves (septicemia, peritonitis, neumonía) y para la profilaxis quirúrgica en cirugías abdominales cuando existe vertido de contenido intestinal (Plumb, 2011; Greene, 2012; Prescott, 2013). En felinos, se administra por vía parenteral, tiene distribución amplia y se elimina en forma activa por riñón (Albarellos y col., 2010). El objetivo de este trabajo fue determinar las concentraciones tisulares de cefoxitina en gatos, después de su administración por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC); y establecer la relación entre dichas concentraciones y las plasmáticas.

Se utilizaron gatos clínicamente sanos (IV n=6; IM n=5; SC n=4) con una edad de 1,5±0,5 años. Las muestras de plasma y tejidos se obtuvieron durante procedimientos quirúrgicos estándares (ovariectomías y orquidectomías) que se realizaron por técnicas convencionales (por el flanco) y bajo anestesia general. Se utilizó cefoxitina sódica (Cefoxitina Richet®, Richet, Argentina) que se diluyó con solución fisiológica (NaCl al 0,9%) a una concentración final de 10%. El antibiótico se administró a una dosis de 30 mg/kg. Las muestras de los tejidos abordados (piel, subcutáneo, músculo, ovario, útero, testículo, epidídimo) se obtuvieron entre 30-45 minutos de administrado el antibiótico. Juntamente con los tejidos se tomaron muestras sanguíneas de las que se separó y almacenó el plasma a -20°C hasta su procesamiento. Los tejidos muestreados se secaron con gasa estéril para minimizar su contaminación con sangre; se los pesó y guardó a -20 °C hasta su procesamiento. Las concentraciones plasmáticas y tisulares de cefoxitina se determinaron por el método microbiológico, utilizándose *Kokuria rhizophila* ATCC 9341 como cepa control. El límite de cuantificación del método (LOQ) fue de 3,125 µg/ml. Las concentraciones tisulares correspondientes a cada vía de administración y las relaciones de concentración tejido/plasma se compararon estadísticamente mediante un test de Kruskal-Wallis y post-test de Dunns (GraphPad Prism, 5.00).

Las concentraciones de cefoxitina en los distintos tejidos (expresadas como media±DE) se muestran en la Tabla 1. La relación entre las concentraciones en tejido/plasma (al momento de tomar la muestra tisular) se muestra en la Tabla 2. Las concentraciones de cefoxitina en tejidos fueron >4 µg/g en todas las muestras tisulares para las vías IV e IM. Muchas muestras tisulares de la vía SC no superaron el valor de CIM=4 µg/ml. Aunque los resultados se refieren a concentraciones tisulares en un único tiempo, el momento del muestreo coincide con los tiempos quirúrgicos. De estos resultados se podría inferir que, bajo las condiciones del estudio, la administración SC de cefoxitina no garantizaría concentraciones bactericidas en tejidos.

Referencias Bibliográficas:

Albarellos, G. A.; Montoya, L.; Quaine, P.C.; Lupi, M.P.; Landoni, M.F. (2010). Pharmacokinetics of cefoxitin after intravenous and intramuscular administration to cats. *J. Vet. Pharm. Ther.* 33, 619-621.
Greene, C. E. (2012). *Infectious diseases of the dog and cat*. 4th ed. Elsevier.

McKellar QA, Sanchez Bruni SF, Jones DG. Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 27:503-514.
 Plumb, D. (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 7th Ed., Pharma Vet Inc.
 Prescott, J.F. (2013) Beta-lactam antibiotics: Cephalosporins. En: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5th Ed. Wiley Blackwell Publishing, pág. 153-173.

Los autores agradecen a ProPlan Purina, Argentina, por la provisión de alimento balanceado para los gatos utilizados en el estudio.

Tabla 1. Concentración de cefoxitina ($\mu\text{g/g}$) (media \pm DE) en tejidos después de su administración (30 mg/kg) a gatos por vía IV, IM y SC.

Tejido	iv		im		sc	
	media	DE	media	DE	media	DE
piel	8,01	2,15	7,52	1,67	3,20	0,08
sc	---	---	13,11	---	2,72	---
músculo	---	---	9,15	---	---	---
ovario	5,99	1,23	7,67*	1,64	3,29*	0,13
útero	7,23	2,44	7,95	0,58	4,71	2,08
testículo	6,25	0,98	---	---	3,04	---
epidídimo	6,02	1,34	---	---	4,19	0,57

* Diferencias significativas ($P < 0.05$) entre las concentraciones de cefoxitina en el ovario para las vías IM y SC

Tabla 2. Relación de concentraciones en tejidos/plasma según la vía de administración.

Tejido	iv		im		sc	
	media	DE	media	DE	media	DE
piel	0,23	0,06	0,19	0,08	0,09	0,03
sc	---	---	0,26	---	0,10	---
músculo	---	---	0,24	---	---	---
ovario	0,19	0,03	0,20	0,07	0,12	0,00
útero	0,23	0,11	0,15	0,02	0,14	0,11
testículo	0,18	0,06	---	---	0,08	---
epidídimo	0,17	0,03	---	---	0,11	0,01

No hubo diferencias significativas entre ninguna de las relaciones de concentración tejido/plasma comparadas.

PERFIL FARMACOCINÉTICO DE CEFUROXIMA EN CANINOS ADMINISTRADA POR VÍA INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR Y SUBCUTÁNEA

Albarellos, G. A.¹; Montoya, L.¹; Passini, S. M.¹; Lupi, M. P.¹; Lorenzini, P. M.¹; Landoni, M. F.²

¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ² Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina. albarell@fvet.uba.ar

Cefuroxima (CFU) es una cefalosporina de segunda generación que se caracteriza por su amplio espectro y resistencia a muchas betalactamasas bacterianas. Es activa contra microorganismos gram-negativos (enterobacterias), algunos gram-positivos (estafilococos y estreptococos) y sobre anaerobios. Este antibiótico puede utilizarse para el tratamiento de infecciones severas o mixtas en pequeños animales (pneumonía por aspiración, peritonitis, pleuritis, etc) que son causadas por bacterias susceptibles (Greene, 2012; Prescott, 2013). Tiene una actividad antibacteriana tiempo-dependiente, por lo que el $T > CIM = 40-60\%$ del intervalo posológico es el parámetro que mejor correlaciona con la eficacia (McKellar y col., 2004).

Según los estudios realizados en distintas especies (humanos, ratas, terneros, cabras) se sabe que CFU puede administrarse por vía parenteral u oral (como axetil), tiene una distribución amplia en el líquido extracelular y se elimina en forma activa por vía renal, con una vida media de eliminación relativamente breve (≈ 1 hora). Los estudios reportados en caninos hasta la fecha son muy preliminares e incompletos (Plumb, 2011). Por este motivo, el propósito del presente trabajo fue caracterizar la farmacocinética de CFU después de su administración intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC) a caninos.

Se emplearon 6 caninos adultos de raza Beagle a los que se les administró CFU (20 mg/kg) por vía IV, IM y SC según un diseño cruzado y con períodos de lavado de 2 semanas entre cada tratamiento. Se tomaron muestras sanguíneas seriadas durante 10 horas. Las concentraciones plasmáticas de CFU se determinaron por el método microbiológico utilizando *Kokuria rhizophila* ATCC 9341 como cepa test. El límite de cuantificación del método (LOQ) fue de 0,78 $\mu\text{g/ml}$. Los principales parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante un programa computarizado (PcNonlin 4.0, SCI Software, Lexington, USA) y se compararon estadísticamente (GraphPad Prism, 5.00). El $T > CIM$ se estimó utilizando valores bibliográficos de CIM ($CIM \leq 4 \mu\text{g/mL}$).

El perfil de concentración plasmática (media \pm DE) en función del tiempo se muestra en la Figura 1. Los principales parámetros farmacocinéticos (media \pm DE) se muestran en la Tabla 1.

Las concentraciones plasmáticas de CFU permanecieron por encima de una $CIM \leq 4 \mu\text{g/mL}$ por ≈ 3 h (IV), ≈ 3.5 h (IM) y ≈ 4 h (SC).

Según estos resultados, CFU debería administrarse a caninos cada 6 h (IV o IM) u 8 h (SC) a una dosis de 20 mg/kg para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos susceptibles ($CIM \leq 4 \mu\text{g/mL}$). Aunque para corroborar estos resultados son necesarios estudios de eficacia clínica en caninos.

Referencias Bibliográficas:

- Greene, C. E. (2012). Infectious diseases of the dog and cat. 4th ed. Elsevier. Pág. 1231-1232.
- McKellar QA, Sanchez Bruni SF, Jones DG. Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2004; 27:503-514.
- Plumb, D. (2011). Plumb's Veterinary Drug Handbook, 7th Ed., Pharma Vet Inc. Pág. 648-652.
- Prescott, J.F. (2013) Beta-lactam antibiotics: Cephalosporins. En: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 5th Ed. Wiley Blackwell Publishing, pág. 153-173.

Trabajo subsidiado por UBACyT, 20020100100745, 2011-2014.

Los autores agradecen al personal de Caniles de la FCV, UBA, por el apoyo brindado en este trabajo.

Figura 1. Perfil de concentración plasmática de CFU en función del tiempo luego de su administración IV, IM y SC (20 mg/kg) a caninos (n=6).

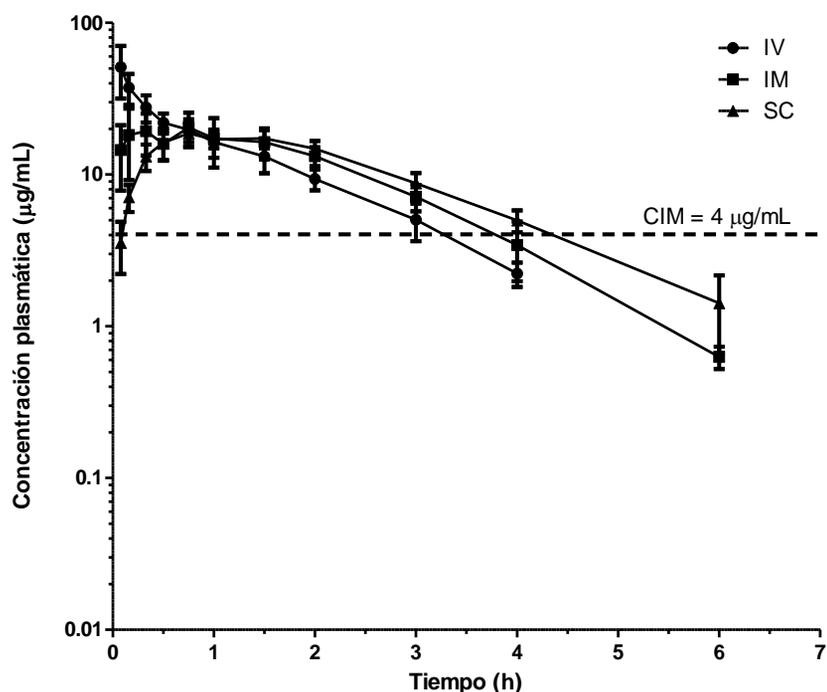


Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de CFU (20 mg/kg) administrada a caninos por vía IV, IM y SC.

Parámetros farmacocinéticos	IV (media±DE)	IM (media±DE)	SC (media±DE)
AUC _(0-∞) (µg.h/mL)	54.45±8.76	53.14±8.14	56.01±6.82
C _{p(0)} (µg/mL)	72.68±45.04	----	----
V _d (L/kg)	0.51±0.13	----	----
T _{max} (h)	----	0.73±0.63	0.96±0.43
C _{max} (µg/mL)	----	22.47±6.13	19.24±3.31
F (%)	----	106.88±4.77*	105.86±25.41*
Cl _B (L/h.kg)	0.38±0.07	----	----
T _{1/2} (h)	0.94±0.13	1.15±0.20	1.08±0.17
MRT (h)	1.31±0.15	1.88±0.24**	2.12±0.13**
MAT (h)	---	0.58±0.36*	0.81±0.24*

Diferencias significativas (P<0.05) * IM vs SC; **IV vs las otras vías.

COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS EN GATOS DESPIERTOS Y ANESTESIADOS LUEGO DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA DE CLINDAMICINA (Estudio preliminar)

Passini, S. M.¹; Montoya, L.¹; Lupi, M. P.¹; Lorenzini, P. M.¹; Landoni, M. F.²; Albarellos, G. A.¹
¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ² Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina. spassini@fvvet.uba.ar (UBACyT, 20020100100745, 2011-2014)

La clindamicina es un antibiótico lincosamida, con actividad frente a bacterias aerobias grampositivas y anaerobias tanto grampositivas como negativas. El valor de corte para los microorganismos sensibles es $CIM \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ y se consideran resistentes aquellos cuya CIM es $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ (CLSI 2013). Su amplio espectro sobre bacterias anaerobias es el motivo por el cual la clindamicina se emplea en protocolos de profilaxis quirúrgica en cirugías abdominales con vertido de contenido intestinal (Plumb, 2011; Giguere, 2013). Durante el procedimiento quirúrgico los pacientes están bajo condiciones de anestesia general que pueden modificar parámetros hemodinámicos y metabólicos que incidirían en la disposición de los fármacos, lo que a su vez podría influir en la posología de los mismos. Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue la comparación de los principales parámetros farmacocinéticos de clindamicina y sus metabolitos activos luego de su administración por vía endovenosa a gatos despiertos y anestesiados.

Se utilizaron 9 felinos adultos común europeos divididos en 2 grupos. 3 animales permanecieron despiertos mientras que los otros 6 fueron anestesiados y mantenidos con una combinación de ketamina (15 mg/kg), midazolam (0,5 mg/kg), xilazina (0,5 mg/kg). Se les administró clindamicina 10 mg/kg por vía endovenosa. El muestreo sanguíneo se realizó en tiempos predeterminados, durante 10 horas. La determinación de las concentraciones plasmáticas de clindamicina y sus metabolitos activos se realizó mediante el método microbiológico. Los principales parámetros farmacocinéticos fueron calculados a través del programa PcNonlin 4.0 (SCI Software, Lexington, USA) y su correspondiente análisis estadístico mediante la prueba de Mann Whitney (GraphPad Prism, 5.00). Los resultados de los principales parámetros farmacocinéticos (media \pm DE) y las diferencias estadísticas halladas se muestran en la Tabla 1. Las curvas de disposición plasmática (media \pm DE) se muestran en la Figura 1. Acorde a estos resultados no se produjeron modificaciones en las concentraciones iniciales (C_{p0}), ni en la distribución (V_d y V_{dss}) del antibiótico. En cambio, se observaron diferencias significativas en los parámetros que evalúan la eliminación de clindamicina ($t_{1/2}$; MRT y Cl_B) y en el $AUC_{(0-t)}$, infiriendo que el retraso en la eliminación en los pacientes anestesiados es lo que influye directamente sobre el aumento del $AUC_{(0-t)}$. Existe muy poca bibliografía que refiera al tema. En un estudio farmacocinético realizado en ratas (Wong y col. 2014), se concluyó que el clearance plasmático de las drogas analizadas disminuye en pacientes anestesiados probablemente debido a la disminución del clearance hepático y renal. En medicina humana (Simon y col. 1976), demostraron una disminución en el flujo sanguíneo hepático directamente relacionado con el procedimiento anestésico. Por lo tanto los cambios hemodinámicos producidos por la anestesia podrían generar un menor aporte sanguíneo al hígado provocando una disminución en el metabolismo hepático del antibiótico.

Aunque este es un estudio preliminar que requiere ampliar el tamaño muestral, de corroborarse estos resultados, podrían requerirse modificaciones en la posología de clindamicina en animales anestesiados debido a su eficacia de tipo tiempo-dependiente.

Referencias Bibliográficas:

Guiguère, S. (2013) Lincosamides, Pleuromutilins, and Streptogramins. En: Guiguère S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 5th Ed. Wiley Blackwell Publishing. Pág. 199- 210.

- Plumb, D. (2011). Plumb's Veterinary Drug Handbook, 7th Ed., Pharma Vet Inc. Pág. 793- 800.
- Simon, I., Gelman, M.D. (1976). Disturbances in Hepatic Blood Flow During Anesthesia and Surgery. Archives of international surgery. 111(8):881-883. doi:10.1001/archsurg.1976.01360260049012.
- Wong, Y.C., Qian, S., Zuo, Z. (2014). Pharmacokinetic Comparison Between the Long-Term Anesthetized, Short-Term Anesthetized and Conscious Rat Models in Nasal Drug Delivery. Pharmaceutical Research. DOI 10.1007/s11095-014-1312-8.

Los autores agradecen a Purina, ProPlan de Argentina la provisión del alimento para los animales empleados.

Figura 1. Curva de disposición plasmática de Clindamicina y sus metabolitos activos (media±DE) luego de su administración intravenosa (10 mg/kg) a gatos despiertos (n=6) y anestesiados (n=3).

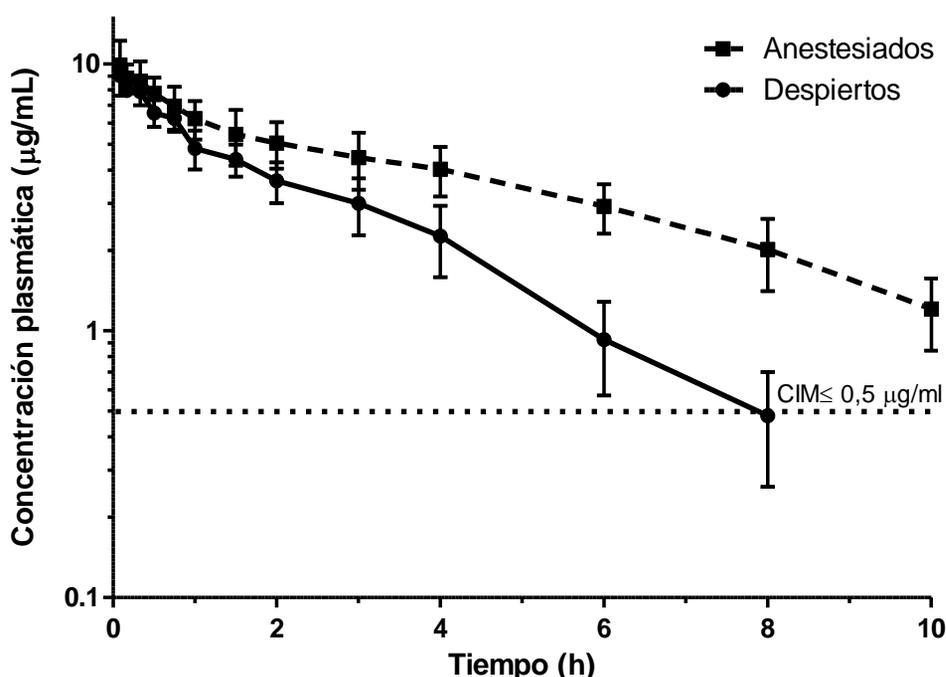


Tabla 1. Principales parámetros farmacocinéticos (media±DE) de Clindamicina, y sus metabolitos activos, luego de administrada por vía intravenosa (10 mg/kg) a gatos despiertos y anestesiados.

Parámetros farmacocinéticos	Intravenosa despiertos (media±DE)	Intravenosa anestesiados (media±DE)
AUC _(0-t) (µg.h/mL)*	22,37 ± 6,50	32,06 ± 5,55
C _{p(0)} (µg/mL)	10,28 ± 1,27	10,93 ± 3,78
V _d (L/kg)	1,12 ± 0,15	1,41 ± 0,21
V _{ss} (L/kg)	1,18 ± 0,11	1,37 ± 0,23
Cl _B (L/h.kg)*	0,45 ± 0,13	0,21 ± 0,05
λ _z (1/h)*	0,40 ± 0,07	0,15 ± 0,03
T _½ (h)*	1,76 ± 0,29	4,77 ± 0,83
MRT (h)*	2,68 ± 0,53	6,70 ± 1,24

Los parámetros señalados (*) mostraron diferencias significativas (P<0.05).

**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INTRACELULAR DE
PENICILINA G FRENTE A *Staphylococcus aureus* EN UN MODELO DE
POLIMORFONUCLEARES BOVINOS**

Moncada Cárdenas, A¹; Marchetti, ML¹; Dadé, M.¹; Mestorino, N.¹

¹Laboratorio de estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFYT), Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. Calle 60 y 118, s/n, 1900. La Plata. Buenos Aires, Argentina. noram@fcv.unlp.edu.ar

El tratamiento de infecciones intracelulares sigue siendo un gran desafío médico, dada la inhabilidad de algunos antimicrobianos de penetrar y actuar en el medio intracelular. La mastitis bovina ocasionada por *Staphylococcus aureus*, continúa generando gran preocupación en todas las esferas de la salud. La principal dificultad identificada en su tratamiento en el campo, no parece estar relacionada con la antibiótico-resistencia, pues el patógeno es generalmente susceptible in vitro a muchos antibióticos^{1,2}. Un posible factor que explica su persistencia en la glándula mamaria después del tratamiento antibiótico puede ser su capacidad para sobrevivir dentro de los fagocitos y células epiteliales mamarias³. Los antibióticos no siempre penetran en las células huésped, y cuando lo hacen, su concentración puede ser demasiado baja o poco persistente para destruir eficazmente a las bacterias ocultas³. Consecuentemente, los datos de eficacia in vitro para antimicrobianos contra *S. aureus* no pueden ser aplicados a las infecciones intramamarias (IMI).

Nuestro objetivo fue evaluar la actividad de la penicilina G (PenG) sobre *S.aureus* fagocitados por polimorfonucleares (PMN) bovinos.

Se utilizaron cepas de *S. aureus* aisladas de vacas portadoras de mastitis subclínica (n10) y *S. aureus* ATCC 25923 como cepa control. Se determinó la CIM por microdilución a pH 7.4, 6.5 y 5.0, para emular las condiciones de acidez de estructuras subcelulares.

Se aislaron PMN de sangre por el método de centrifugado en gradiente de densidad y de leche por filtración, desgrasado, dilución en PBS y centrifugación. Se utilizaron vacas Holando Argentino sanas y en producción. Se utilizó Penicilina G (PenG) (Sigma Aldrich) a una concentración de 4 x CIM, la cepa control fue *S. aureus* ATCC 29213. Se incubaron los PMN con PenG. Se separaron las células de la solución extracelular por filtración. El pellet se incubó en buffer glicina y la PenG intracelular fue liberada para su cuantificación, tanto en el fluido extra e intracelular mediante método microbiológico utilizando *Sarcina Lútea* ATCC 9341 como cepa control. Posteriormente se evaluó la actividad intracelular de PenG, para lo cual se agregó el *S. aureus* (5×10^7 UFC/mL) a la asociación PMN (5×10^6 /mL)/PenG, tras la fagocitosis, se lavó con buffer fosfato y se centrifugó para remover las bacterias EC. Las células fueron lisadas y sembradas en agar para el posterior conteo de las colonias de *S. aureus*.

La CIM a pH 7,4, para todas las cepas ensayadas fue consistente con el CLSI ($\leq 0.125\mu\text{g/mL}$). En contraste, la disminución del pH sobre el mismo intervalo aumentó marcadamente y casi linealmente la actividad de PEN (~ 20 veces disminución en el MIC) (Tabla I).

PEN-G demostró una lenta y escasa captación intracelular dentro de los fagocitos. La relación intracelular/extracelular (IC/EC) tras 3 h de exposición fue 0.42 (Tabla II). Sin embargo existió actividad, ya que las UFC IC descendieron 2 log tras el tiempo de contacto (Fig.1). Esto puede ser explicado por su mayor actividad bactericida frente a *S. aureus* a pH ácido.

Este modelo puede ayudar a racionalizar la elección de antibióticos para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* intracelular.

Referencias Bibliográficas:

- De Oliveira, A.P., Watts, J.L., Salmon, S.A., Aarestrup, F.M. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Europe and the United States. J. Dairy Sci. 2000. 83, 855–862.
- Erskine, R.J., Walker, R.D., Bolin, C.A., Bartlett, P.C., White, D.G. Trends in antibacterial susceptibility of mastitis pathogens during a seven-year period. J. Dairy Sci. 2002. 85, 1111–1118.

Mestorino N., Errecalde J. Book title: *A Bird's-Eye View of Veterinary Medicine. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic considerations for bovine mastitis treatment.* 2012: Cap. 22 Pag.423-472. ISBN 979-953-307-413-8.

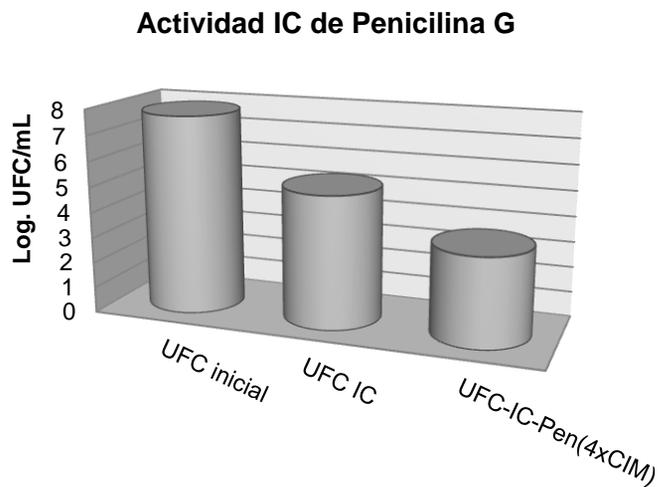
Tabla I. CIM ($\mu\text{g/mL}$) de PenG frente a *Staphylococcus aureus* a diferentes condiciones de pH

<i>S. aureus</i>	pH 5.0	pH 6.5	pH 7.4
PROB. (n=10)	0.125 – 0.066	0.25 – 0.125	0.5 – 0.25
ATCC 29213	0.125	0.25	0.5

Tabla II. Concentraciones a nivel intra-celular (IC) y extra-celular (EC) de PenG. Relación IC/EC

IC($\mu\text{g/mL}$)	EC($\mu\text{g/mL}$)	R IC/EC
1	2.36	0.42

Fig. 1. Disminución de las UFC de *S. aureus* a nivel intracelular en PMN, tras la exposición durante 3 h a concentraciones en el orden de 4 x CIM de PenG



FARMACOCINÉTICA DE UN PREPARADO DE AMOXICILINA L.A. ADMINISTRADO POR VÍA INTRAMUSCULAR EN OVEJAS

Suárez Belzoni, F.; Kreil, V.E.; Paes Rodriguez, J.; Tarragona, L.; Monfrinotti, A.; Porta, N.; Esmoris, S.; Rebuelto, M.

Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.
Av. Chorroarín 280, Buenos Aires, Argentina. rebuelto@fvet.uba.ar

La amoxicilina es un antibiótico betalactámico ampliamente utilizado en medicina veterinaria por su espectro y baja toxicidad. Las formulaciones de depósito son de utilidad en el medio rural ya que permiten espaciar los intervalos de dosificación, mejorando el cumplimiento del tratamiento antimicrobiano. El objetivo del presente trabajo fue describir la farmacocinética de un preparado de amoxicilina trihidrato de larga acción luego de su administración por vía intramuscular en ovejas.

Para el presente estudio se utilizaron seis ovejas adultas, sanas vacías y secas, con un peso promedio de $48,42 \pm 12,36$ kg. Durante la experiencia los animales permanecieron en un corral con libre acceso al agua y a la comida. Para la extracción de sangre se colocó un catéter 20 G en la vena cefálica antebraquial. Se administró una dosis de 15 mg/kg de amoxicilina trihidrato larga acción (Duphamox[®] LA, laboratorio Fort Dodge[®], 150 mg/ml) en el músculo semitendinoso. Se tomaron muestras de sangre heparinizada durante 24 h posteriores a la administración del antibiótico en tiempos predeterminados (0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 24 h). La sangre fue centrifugada y el plasma separado y refrigerado a 4 °C hasta su utilización, dentro de los tres días de su obtención. La curva estándar ($25-0.39 \mu\text{g/ml}$) fue realizada en plasma blanco el mismo día de la toma de muestras y conservado bajo las mismas condiciones. Para la determinación de las concentraciones de amoxicilina se utilizó el método microbiológico con agar Mueller-Hinton como medio de cultivo y *Bacillus subtilis* ATCC 6633 como microorganismo patrón. Los datos obtenidos fueron procesados mediante el programa computarizado GraphPad Prism. Para el análisis farmacocinético se utilizó el programa WinNonLin versión 6.3 de Pharsight.

Ningún animal presentó dolor en el sitio de aplicación ni otro efecto adverso debido a la administración del preparado de amoxicilina L.A, sin embargo al día siguiente se observó edema en el sitio de cateterización en algunos animales. La curva estándar fue lineal entre las concentraciones 25 y $0.39 \mu\text{g/ml}$ ($r^2=0.99$). Los límites máximos y mínimos de cuantificación fueron 25 y $0.39 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. Los resultados del análisis farmacocinético se muestran en la Tabla 1 y la curva promedio de disposición plasmática en la Figura 1.

En este estudio, la vida media de eliminación de la formulación de larga acción (3.89 h) fue mayor a los valores medios sugeridos por la bibliografía para la administración endovenosa de las formulaciones solubles de amoxicilina en ovejas (0.77-1.43 h)¹.

El punto de corte de sensibilidad para patógenos veterinarios (*Staphylococcus intermedius*, *E. coli*) según la CLSI para la ampicilina es de $0.25 \mu\text{g/ml}$, considerando que los microorganismos que presentan una concentración inhibitoria mínima (CIM) $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ son resistentes².

El perfil farmacocinético que presenta este preparado de amoxicilina larga acción nos permite inferir su utilidad para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias altamente susceptibles (con CIM $<0,5 \mu\text{g/ml}$), pudiendo ser administrada por vía intramuscular cada 24 horas en ovinos.

Este estudio fue subsidiado por la Universidad de Buenos Aires, Argentina (Proyecto UBACYT 20020100100698).

Referencias Bibliográficas:

¹Papich MG, Riviere, JE. β -lactam Antibiotics: Penicillins, Cephalosporins, and Related Drugs. En: Veterinary Pharmacology & Therapeutics, JE Riviere & MGPapich (eds). Wiley-Blackwell, EEUU, 9a edición, 2009

²Vet01-A4. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard-fourth edition. CLSI, 2013

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos luego de la administración intramuscular de una dosis de 15 mg/kg de amoxicilina trihidrato larga acción en ovejas (n=6)

Parámetro	Promedio	DE
λ (h^{-1})	0,22	0,10
$t_{1/2 \lambda}$ (h)	3,89	2,17
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	1,5	0,88
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu g/ml$)	5,86	2,69
ABC_{last} ($\mu g \cdot h/ml$)	30,77	10,56
ABC_{inf} ($\mu g \cdot h/ml$)	35,54	11,05
MRT_{last} (h)	4,22	0,62
MRT_{inf} (h)	6,32	2,64

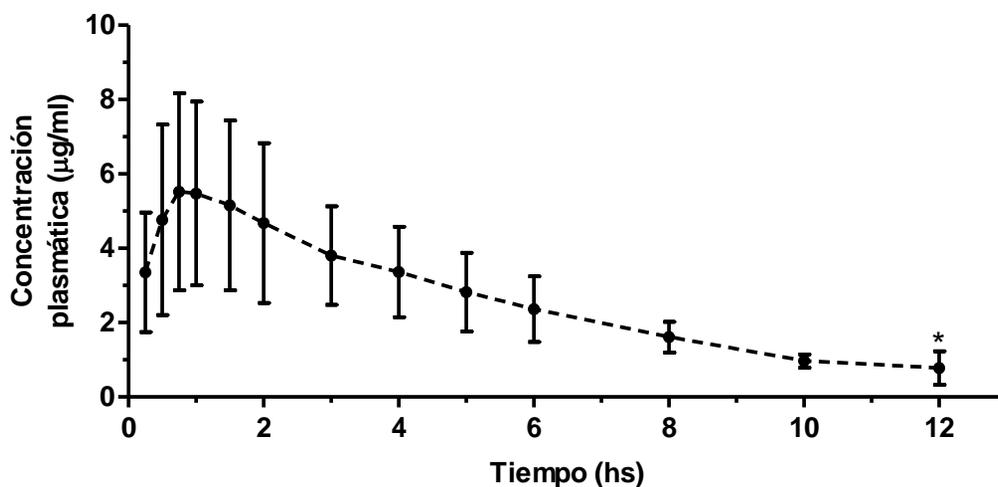


Figura 1. Concentraciones plasmáticas promedio y error estándar de amoxicilina luego de la administración intramuscular de una dosis de 15 mg/kg de amoxicilina trihidrato larga acción en ovejas (n=6, *n=5)

FARMACOCINÉTICA DE LA CEFALOTINA ADMINISTRADA POR VÍA INTRAMUSCULAR EN GANSOS (*Anser anser*)

Waxman, S.¹; Prados, A. P.²; Regner, P.³; Zaccagnini, A.¹; Fuensalida, S.¹; Pulido, P.¹; Brynkier, J.¹; Reuelto, M.²

¹Anestesiología, ²Farmacología, ³Inmunología; Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Chorroarín 280, CP 1427, CABA. maribarbola_2000@yahoo.com

El uso de antibióticos en algunas especies de aves presenta la dificultad del cálculo de la dosis a administrar, ya que no se cuenta con estudios indicativos de su disposición en muchas de estas especies. La extrapolación de datos de mamíferos o incluso de especies filogenéticamente cercanas implica un uso extra-rótulo de los medicamentos, y puede dar origen a fallos terapéuticos o aparición de efectos indeseables debidos a sub o sobre dosificación. La cefalotina es un antibiótico beta-lactámico recomendado para tratamientos antiinfecciosos y profilaxis quirúrgica debido a su actividad sobre bacterias del género *Staphylococcus* y sobre *Escherichia coli*. El objetivo de este trabajo fue determinar la farmacocinética de la cefalotina tras su administración intramuscular en gansos (*Anser anser*), con el fin de obtener los parámetros farmacocinéticos que puedan ser utilizados para el diseño de un tratamiento antibiótico racional en esta especie.

Para este estudio se administró una dosis única de 100 mg/kg¹ de cefalotina por vía intramuscular en los músculos de la pechuga a 6 ejemplares de *Anser anser* (2,8 - 4,5 kg) alojados en la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina. Se extrajeron muestras de sangre a las 0.25, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0 y 5.0 h post administración. El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. Las concentraciones plasmáticas de la cefalotina, se cuantificaron mediante el método microbiológico². La curva estándar fue validada en el rango de 100-1.56 µg/ml. Las curvas de disposición se analizaron mediante el análisis no compartimental (WinNonLin, versión 6.3, Pharsight). Los parámetros calculados figuran en la tabla 1. La evolución de las concentraciones plasmáticas de la cefalotina en el tiempo se muestra en la Figura 1. No se observaron reacciones adversas que pudieran relacionarse a la administración de la droga.

En la actualidad, no se encuentran datos sobre las concentraciones inhibitorias mínimas de la cefalotina para bacterias aisladas de gansos. Considerando el actual punto de corte de la cefalotina para patógenos veterinarios³ (2.0 µg/ml), podemos calcular que la administración intravenosa de 100 mg/kg de cefalotina en gansos produciría concentraciones plasmáticas superiores durante aproximadamente 4 h, por lo cual se podría utilizar como profilaxis quirúrgica (una dosis) o en regímenes multidosis cada 8 h⁴ para microorganismos identificados como sensibles (≤ 2.0 µg/ml).

Este estudio ha sido realizado en el marco del proyecto UBACyT 20020100100698, 2011-2014

Referencias Bibliográficas:

1. Allen, D.G.; Pringle, J.K.; Smith, D.A. Handbook of Veterinary Drugs. Lippincott-Raven, Filadelfia, EEUU. 1998, p 757.
2. Bennet, J.V., Brodie, J.L., Benner, E.J.; Kirby, W.M.M., (1966). Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl. Microbiol, 14:170-177.
3. Vet01-a4. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard-fourth edition. CLSI, 2013
4. Toutain P.L., Del Castillo, J.R.E., Bousquet-Melou A. (2004) The pharmacokinetics-pharmacodynamic approach to rational dosage regimen for antibiotics. Res Vet Sci, 3:105-114

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de la cefalotina obtenidos tras la administración intramuscular de 100 mg/kg en gansos (*Anser anser*) (n=6)

Parámetros	media ± DE
C_{max}	36.2 ± 11.1
T_{max} (h)	0.33 ± 0.2
λ (h^{-1})	1.1 ± 0.4
$t_{1/2\lambda}$ (h)	0.74 ± 0.3
AUC_{last} ($\mu g \cdot h/ml$)	42.1 ± 2.9
AUC_{inf} ($\mu g \cdot h/ml$)	44.5 ± 3.4
MRT_{last} (h)	1.0 ± 0.3
MRT_{inf} (h)	1.1 ± 0.3

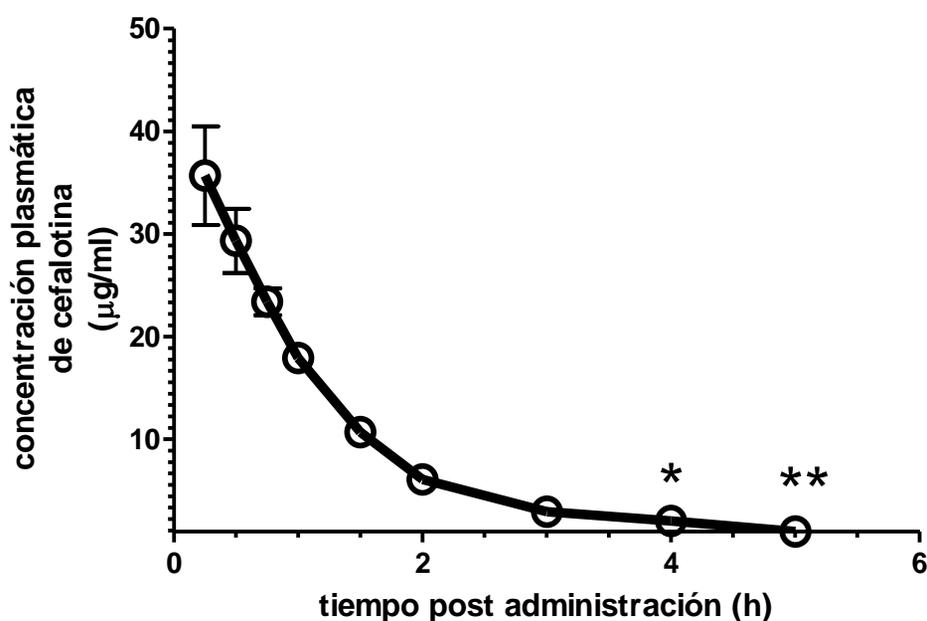


Fig. 1. Concentraciones plasmáticas promedio (DE) de la cefalotina luego de la administración intramuscular de 100 mg/kg en gansos (*Anser anser*) (n=6; * = 3; ** n = 1)

DISTRIBUCIÓN SISTÉMICA DE LA GENTAMICINA LUEGO DE SU INFUSIÓN INTRAUTERINA A BOVINOS

Ambros, L.¹; Moscuza, C.²; Tropeano, M.; Kreil, V.¹; Zurita, M.; Hallú, R.; Rebuelto, M.¹
¹Farmacología, ²Clínica Médica y Quirúrgica de Rumiantes y Cerdos, ³ Producción de Ovinos, Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. Chorroarín 280, Buenos Aires ambros@fvet.uba.ar

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido frecuentemente utilizado en la medicina de rumiantes, para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por estafilococos y bacterias Gram negativas aerobias. Debido a su carácter polar y escasa absorción por vía oral, los tratamientos sistémicos deben ser administrados por la intravenosa, subcutánea o intramuscular. Otras vías, como la intraarticular o la intrauterina, tienen efectos terapéuticos locales. La vía intrauterina está indicada especialmente para el tratamiento de endometritis en bovinos y equinos. Dada la importancia de la presencia de antibióticos en animales de consumo, el objetivo del presente trabajo fue determinar si la administración de gentamicina por vía intrauterina a bovinos sanos y con endometritis produce concentraciones sistémicas.

Para este trabajo se utilizaron 12 vacas lecheras Holando Argentino, de tercera parición, cuyo rango de peso corporal era de 430-480 kg; 6 de ellas con signos de endometritis compatibles con un grado 2 a la palpación (GE), y 6 sanas a la inspección clínica (GS). Cada vaca recibió, por vía intrauterina, una infusión de una dosis de 2 g totales de gentamicina (Gentamicina 40®, Laboratorio Río de Janeiro) diluidos en 100 ml de solución fisiológica. Se tomaron muestras de sangre heparinizada (2 ml) de la vena coccígea a las 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5 y 5.5 h de administrada la gentamicina, y se determinaron las concentraciones plasmáticas del antibiótico mediante el método microbiológico, utilizando *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228) como microorganismo patrón¹. La curva estándar fue validada en el rango de 50-0.39 µg/ml (r=0.99). Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL 2010/20).

Se pudo determinar la presencia de gentamicina en el plasma de todos los animales con excepción de uno del GS. Los valores individuales y promedio de gentamicina plasmática para ambos grupos se presentan en la tabla 1 y figura 1.

Nuestros datos muestran que, cuando se administra gentamicina por vía intrauterina a bovinos, tanto sanos como con endometritis, se produce el pasaje de la droga hacia la circulación sistémica, si bien en cantidades muy variables. Esto puede generar acción antibiótica sobre las bacterias del organismo, ya que a 1-2 µg/ml la gentamicina presenta acción inhibitoria sobre *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*², y, si la distribución llegase a leche, la presencia de residuos podría comprometer la inocuidad alimentaria.

Este trabajo es parte del Proyecto 20020100100698 UBACYT 2011-2014

Referencias Bibliográficas:

- ¹Bennet JV, Brodie JL, Benner EJ & Kirby WM. Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Applied Microbiology. 1966; 14: 170-177.
- ²Crescenzo G, Lai O. Aminoglucósidos. En: San Andrés Larrea, M y Boggio J.C. (eds.) Antimicrobianos y antiparasitarios en medicina veterinaria. Editorial Intermédica, Buenos Aires, Argentina. 2007; p 150.

Tabla 1. Promedio, desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV) de concentraciones plasmáticas de gentamicina luego de su administración por vía intrauterina (2g/100 ml) a bovinos.

tiempo de muestreo (h)	BOVINOS SANOS (n=5)			BOVINOS CON ENDOMETRITIS (n=6)		
	Concentración plasmática promedio (µg/ml)	DE	CV (%)	Concentración plasmática promedio (µg/ml)	DE	CV (%)
0,33	4.06	4.52	111.1	4.50	2.06	45.8
0,66	6.06	5.82	96.1	7.73	3.67	47.4
1	7.07	6.55	92.7	8.79	4.19	47.6
1,5	8.72	7.70	88.2	8.78	4.00	45.5
2,5	8.40*	5.07	60.3	7.14	3.50	48.9
3,5	6.43*	3.86	60.0	5.78	3.16	54.7
4,5	3.85*	2.75	71.5	3.52	1.77	50.1
5,5	2.54*	1.30	51.0	2.43	1.32	54.5

*n=4

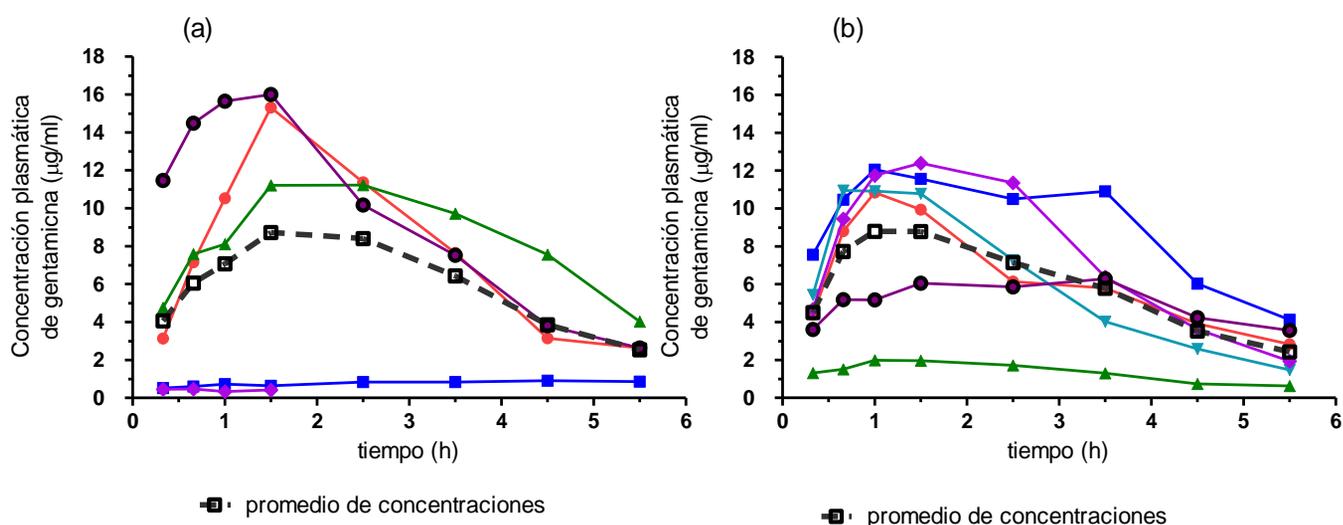


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de gentamicina (µg/ml) luego de su administración por vía intrauterina (2g/100 ml) a bovinos (a) sanos y (b) con endometritis.

ESTUDIO FARMACOCINÉTICO/FARMACODINÁMICO DE CEFALOTINA ADMINISTRADA POR VÍA ENDOVENOSA EN PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA.

Zarazaga, P.^{1,2}; Lorenzutti, A. M.^{1,2}; Himelfarb, M.¹; San Andrés, M. I.³; Litterio, N. J.¹

¹Cátedra de Farmacología y Toxicología. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad Católica de Córdoba - Unidad Asociada al CONICET. ² Farmacología Clínica y Toxicología, Universidad Nacional de Villa María. ³Departamento de Toxicología y Farmacología, Universidad Complutense de Madrid. pzarazag@gmail.com

La cefalotina es una cefalosporina indicada para la profilaxis prequirúrgica en procedimientos limpios en perros. Las recomendaciones clínicas actuales establecen que el antimicrobiano debería ser administrado entre 30 a 60 minutos antes de la incisión quirúrgica, a los fines de alcanzar concentraciones tisulares adecuadas. Además, en los procedimientos quirúrgicos que se extiendan más de dos semividas de eliminación del antimicrobiano, se debería administrar otra dosis para garantizar concentraciones bactericidas en los tejidos. De acuerdo la perspectiva del análisis farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) para betalactámicos, el indicador de eficacia $T > CIM$ debe ser entre el 50 y 80% para lograr una adecuada eficacia antimicrobiana. Dado que no existen estudios farmacocinéticos de cefalotina en perros sometidos a cirugía, y que tanto la anestesia como el procedimiento quirúrgico podrían modificar tanto la distribución como la eliminación del antimicrobiano, el objetivo de este trabajo es describir el comportamiento farmacocinético de la cefalotina administrada por vía intravenosa en perras sometidas a ovariectomía (OVH), y contrastar los resultados del análisis FC/FD realizado sobre estos datos con la posología recomendada en base a la semivida de eliminación. Se seleccionaron seis perras sanas entre 8 y 18 meses de edad, con clasificación ASA I. Los animales fueron premedicados con morfina (0,5 mg/kg) y acepromacina (0,05 mg/kg) por vía intramuscular. La inducción se realizó con propofol endovenoso a efecto, y el mantenimiento con isoflurano y una infusión de fentanilo (10 µg/kg/h). Se administró fluidoterapia con solución salina a razón de 10 ml/kg/h. Luego de la inducción se administró cefalotina (25 mg/kg) por vía endovenosa. Se recolectaron muestras de sangre a los 2, 4, 6, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 90 minutos, y a las 2, 4, 6, 8 y 12 horas posteriores a la administración del antibiótico. La incisión quirúrgica se realizó 30 minutos después de la administración de cefalotina, y el procedimiento quirúrgico duró 2 horas. La cuantificación de cefalotina se llevó a cabo por método microbiológico de difusión en agar utilizando *Bacillus stearothermophilus*, logrando un límite de cuantificación de 0,05 µg/ml. Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental por medio del programa PK Solution[®] 2.0. Posteriormente se calculó el índice de eficacia $T > CIM$, considerando el valor de CIM_{90} de 1 µg/ml para *Staphylococcus* spp (EUCAST, 2014), debido a que son los principales responsables de la contaminación de las heridas quirúrgicas limpias provenientes de la piel. Los parámetros farmacocinéticos calculados se exponen en la tabla 1 y los resultados del análisis FC/FD en la tabla 2. De acuerdo a estos últimos datos la cefalotina podría administrarse cada 8 horas ($T > CIM$ 80%) manteniendo una eficacia antimicrobiana adecuada frente a los patógenos responsables de contaminación de heridas quirúrgicas provenientes de la piel, en vez de seguir la recomendación tradicional de administración respetando dos semividas de eliminación (3 horas; tabla 1).

Referencias Bibliográficas:

- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2014. MIC Distributions http://www.eucast.org/mic_distributions/
- Giguère, S.; Abrams-Ogg, A.; Kruth, S. Prophylactic use of antimicrobials chemotherapy for the neutropenic patient. In: Giguère, S.; Prescott J. F.; Dowling, P. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5ª ed. Wiley Blackwell. 2013. 21: 359 – 378.

- Guglielmo B. J.; Salazar T. A.; Rodondi L.C.; Carver M.; Goldstone J.; Stoney R.J. Altered pharmacokinetics of antibiotics during vascular surgery. 1989. Am J Surg. 157(4):410 - 412.
- Petersen SW, Rosin E. Cephalothin and cefazolin in vitro antibacterial activity and pharmacokinetics in dogs. Vet Surg. 1995. 24 (4): 347 - 345
- Rosin E, Uphoff TS, Schultz-Darken NJ, Collins MT. Cefazolin antibacterial activity and concentrations in serum and the surgical wound in dogs. Am J Vet Res. 1993. 54 (8): 1317 - 1321.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de cefalotina (25 mg/kg IV) en perras sometidas a ovariectomía.

Parámetro	A	B	C	D	E	F	Media ± DE
λ_e (1/h)	0,38	0,54	0,52	0,57	0,48	0,54	0,50 ± 0,07
$T_{1/2} \lambda_e$ (h)	1,82	1,29	1,32	1,23	1,45	1,28	1,40 ± 0,22
$C_{inicial}$ (µg/ml)	65,77	81,64	69,06	108,64	56,88	93,12	79,19 ± 19,22
$AUC_{(0-t)}$ (µg*h/ml)	45,32	53,30	67,17	58,00	44,65	60,21	54,78 ± 8,81
AUC_{∞} (µg*h/ml)	45,76	53,39	67,28	58,09	44,91	60,32	54,96 ± 8,70
$AUMC_{\infty}$ (µg*h ² /ml)	84,47	61,93	81,70	54,26	51,94	74,15	68,07 ± 14,00
MRT (h)	1,85	1,16	1,21	0,93	1,16	1,23	1,26 ± 0,31
Vd_{area} /kg (ml/kg)	1438,40	868,40	709,82	761,44	1163,96	763,96	951,00 ± 289,42
V_{ss} (ml/kg)	1008,53	543,11	451,25	401,97	643,78	509,44	593,01 ± 219,68
Cl_{total}	546,33	468,23	371,60	430,37	556,67	414,43	464,6 ± 74,17

Tabla 2: Cálculo de indicadores de eficacia FC/FD de cefalotina (25 mg/kg IV) en perras sometidas a ovariectomía, utilizando una CIM = 1 µg/ml.

	A	B	C	D	E	F	Media ± DE
Pendiente (a)	-0,2696	-0,1166	-0,1591	-0,4221	-0,4147	-0,2097	
Ordenada al origen (b)	3,1909	1,3763	1,8894	4,1843	4,1443	2,4285	
T > CIM (100 %) (h)	8,1	3,2	5,6	7,5	7,6	6,8	6,5 ± 1,8
T > CIM (80 %) (h)	10,2	4,0	7,0	9,4	9,5	8,5	8,1 ± 2,3
T > CIM (50 %) (h)	16,3	6,5	11,2	15,1	15,2	13,6	13,0 ± 3,6

*Farmacocinética
de Antiparasitarios*

COMPARACIÓN DE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA Y ORAL DE DORAMECTINA EN PERROS

Nejamkin, P.¹; Passini, S.³; Sallovitz, J.M.²; Albarelllos, G.³; Lanusse, C.².
¹Hospital Escuela, FCV – UNCPBA; ²Lab. Farm., CIVETAN, FCV - UNCPBA. ³
Cátedra Farmacología FCV – UBA. nejamkin@vet.unicen.edu.ar

En la actualidad, el uso de lactonas macrocíclicas antiparasitarias se encuentra ampliamente difundido en la especie canina. Dada la resistencia parasitaria existente a la ivermectina, la doramectina (DRM) se ha convertido en una opción válida para el tratamiento de múltiples parasitosis en esta especie. Las administraciones oral y tópica de esta droga, gracias a su simpleza, han encontrado gran aceptación por los veterinarios y propietarios de las mascotas. Sin embargo, existe muy poca información sobre la absorción por estas vías en el perro. Los objetivos fueron caracterizar y comparar *in vivo* las absorciones percutánea y oral de DRM en la especie canina. Se utilizaron seis perros Beagle bajo un diseño cruzado. Los animales fueron tratados con DRM (Dectomax®, Laboratorio Pfizer) por las vías endovenosa (100 ug/kg), tópica (1.000 ug/kg) y oral (500 ug/kg) (Figura 1), con un tiempo de lavado de 3 (tres) meses entre tratamientos. Se tomaron muestras de sangre a tiempos predeterminados y luego fueron analizadas por HPLC. En la vía endovenosa se observó un área bajo la curva (ABC_{0-inf}) de $219,22 \pm 70,63$ ng/ml*días y una vida media de eliminación ($t_{1/2el}$) de $3,51 \pm 0,88$ días. El TMR fue de $3,71 \pm 1,28$ días. Para la vía tópica, se observó una concentración máxima (C_{max}) de $9,38 \pm 7,97$ ng/mL, el tiempo para alcanzar dicha concentración (T_{max}) fue de $3,92 \pm 2,97$ días. El TMA y la biodisponibilidad absoluta (F) fueron de $5,57 \pm 2,57$ días y $3,11 \pm 1,46\%$, respectivamente. El $t_{1/2el}$ fue de $12,48 \pm 10,28$ días. Para la vía oral, el C_{max} fue de $395,92 \pm 221,99$ ng/mL con un T_{max} de $1,36 \pm 3,01$ días. El TMA y la F absoluta fueron de $2,21 \pm 2,84$ y $68,37 \pm 41,21\%$, respectivamente. El $t_{1/2el}$ fue de $3,44 \pm 1,15$ días. La diferencia en el TMA entre la administración tópica y la oral es explicada por el dificultoso proceso de absorción por piel, lo que resulta también en una muy baja biodisponibilidad (Figura 2). La permanencia prolongada ($t_{1/2el}$ larga) para la vía tópica es explicada, en parte, por un posible depósito de droga en la piel dada la alta lipofiliidad de estas moléculas. Este trabajo describe por primera vez la comparación farmacocinética de la administración tópica con la oral, logrando de este modo un aporte considerable al conocimiento del proceso de absorción percutánea.

Referencias Bibliográficas:

- Sallovitz JM, Nejamkin P, Lifschitz AL, Virkel GL, Imperiale FA, Lanusse CE. Comparative in vitro characterization of moxidectin and doramectin percutaneous absorption through bovine skin. J Vet Pharmacol Ther. 2012 . 35(2):184-92.
- Gokbulut C, Karademir U, Boyacioglu M, McKellar QA. Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs. Vet Parasitol. 2006 Feb 18;135(3-4):347-54.

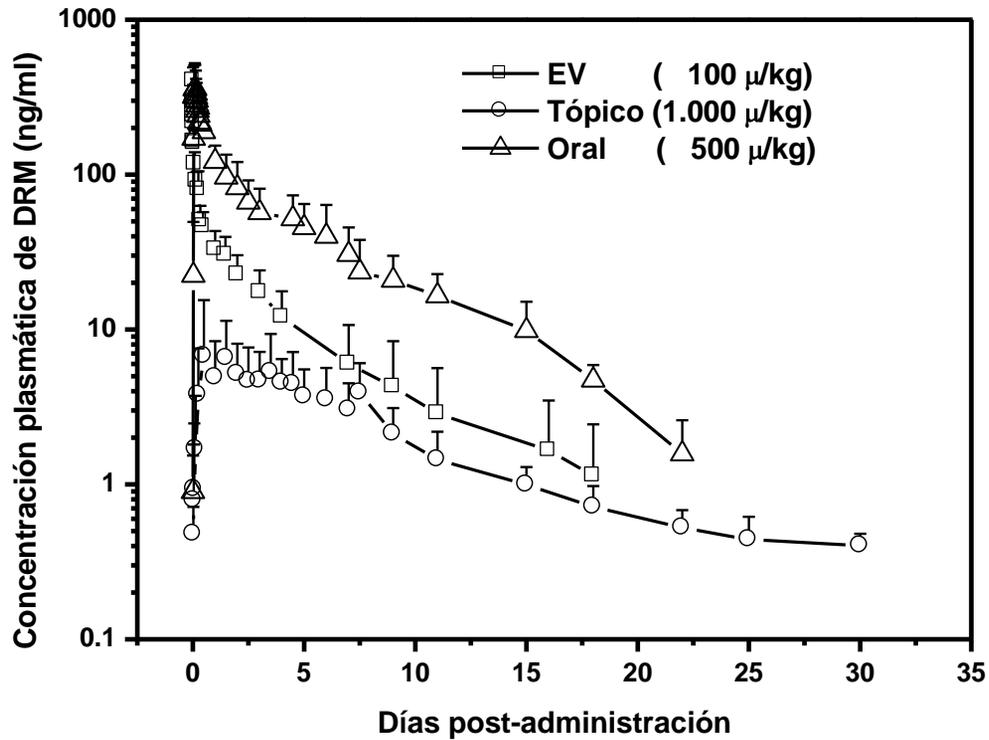


Figura 1: Perfiles de concentraciones plasmáticas de doramectina (DRM) en caninos luego de la administración por diferentes vías (endovenosa (EV), tópica y oral). Las dosis administradas por Cada vía están indicadas en el gráfico.

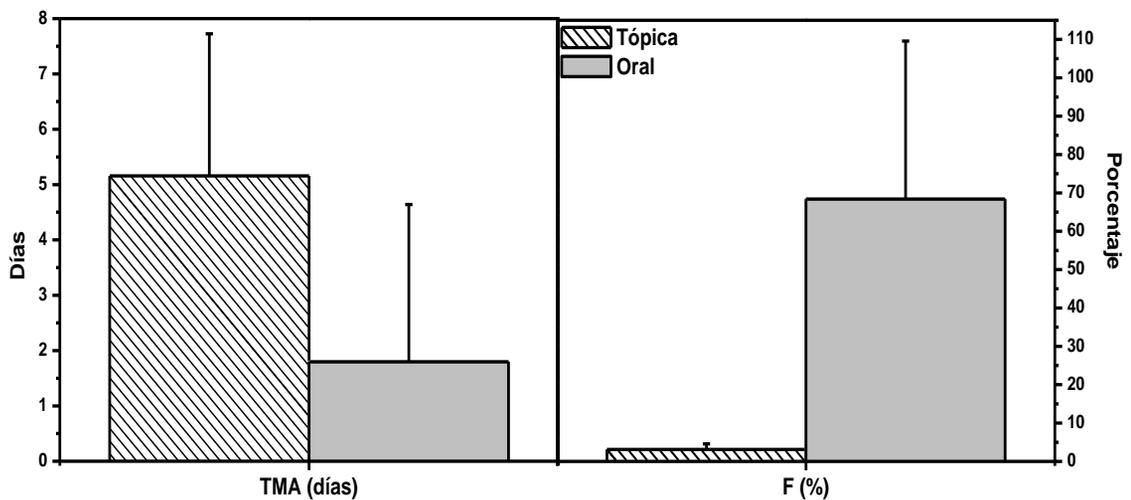


Figura 2: Comparación del tiempo medio de absorción (TMA) y de la biodisponibilidad absoluta (F; corregida por la dosis) de doramectina luego de su administración oral (500 µg/kg) y tópica (1.000 µg/kg) en caninos.

ACUMULACIÓN DE CLOSANTEL EN *FASCIOLA HEPATICA*: IMPORTANCIA DE LA INGESTIÓN ORAL VS DIFUSIÓN TRANS-TEGUMENTARIA

Ceballos, L¹; Cantón, C¹; Moreno, L¹; Fairweather, I²; Lanusse, C¹; Alvarez, L¹.

¹Lab. de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), CONICET, FCV, UNCPBA. ²School of Biological Sciences, Medical Biology Centre, The Queen's University of Belfast, Belfast, Northern Ireland, UK. ceballos@vet.unicen.edu.ar

La fasciolosis causada por el trematodo *Fasciola hepatica*, origina importantes pérdidas económicas en sistemas de producción ovina y bovina en todo el mundo. Además, la incidencia de los casos humanos se ha incrementado en los últimos años, posiblemente como consecuencia del cambio climático mundial (van Dijk et al., 2010) y del alto potencial biótico del parásito. De las diferentes medidas de control disponibles, el tratamiento químico es la más utilizada. Tras la administración de un antihelmíntico, la droga madre y/o sus metabolitos alcanzan la circulación sistémica, desde la cual se distribuyen hacia los diferentes tejidos/fluidos de localización parasitaria. La particular ubicación de *F. hepatica* adulta en la vesícula y canalículos biliares del hospedador, determina que los fármacos fasciolicidas puedan alcanzar el parásito por difusión trans-tegumentaria desde la bilis o por ingestión oral (Alvarez et al., 2007). Closantel (CLO) es un antihelmíntico con actividad sobre formas maduras de *F. hepatica*, ectoparásitos y ciertos nematodos gastrointestinales. En rumiantes, CLO se puede administrar por vía oral o subcutánea (sc). El objetivo del presente trabajo fue evaluar la importancia de la ingestión oral vs la difusión trans-tegumentaria, en la acumulación de CLO en *F. hepatica*. Se utilizaron 14 ovinos artificialmente infectados con *F. hepatica*. Los mismos fueron tratados con CLO por vía oral (n= 6, 10 mg/kg) o sc (n= 6, 5 mg/kg). A las 12, 24 y 36 h post-tratamiento se sacrificaron 2 animales de cada grupo experimental y se tomaron muestras de plasma, bilis, hígado y *F. hepatica*. Las concentraciones de CLO se cuantificaron por HPLC. Tras la administración de CLO por ambas vías, altas concentraciones del fármaco fueron cuantificadas en plasma con valores máximos (57.2 ± 4.10 y 40.3 ± 3.70 $\mu\text{g/mL}$, tratamiento oral y sc, respectivamente) observados a las 36 h post-tratamiento. Concentraciones menores a 2 $\mu\text{g/mL}$ fueron detectadas en bilis. En el parásito, el perfil de concentraciones de CLO fue similar al observado en plasma, con concentraciones a las 36 h de 33.8 ± 11.8 (oral) y 22.8 ± 12.5 (sc) $\mu\text{g/g}$. Bajo las condiciones experimentales descritas, la ingestión oral es la principal vía de entrada de CLO en *F. hepatica*, tanto si el fármaco se administra por vía oral como si se administra por vía sc. El fármaco presente en la circulación sistémica es el que mayoritariamente se acumula en el interior de *F. hepatica* y ejerce su acción antiparasitaria.

Referencias Bibliográficas:

- VanDijk J, Sargison N, Kenyon F, Skuce J. Climate change and infectious disease: helminthological challenges to farmed ruminants in temperate regions. *Animal* 2010 Mar; 4(3): 377-392.
- Alvarez L, Mottier L, Lanusse C. Drug transfer into target helminth parasites. *Trends in Parasitol* 2007 Mar; 23(3): 97-104.

CARACTERIZACIÓN DE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DE MOXIDECTINA EN CANINOS

Sallovitz, J.M.¹; Nejamkin, P.¹; Passini, S.²; Albarellos, G.²; Lanusse, C.¹

¹Lab. Farm., CIVETAN, FCV-UNCPBA. ²Cátedra de Farmacología FCV-UBA juan@vet.unicen.edu.ar

Actualmente, el uso de las lactonas macrocíclicas antiparasitarias se encuentra ampliamente difundido en la especie canina dada la posibilidad de formularlas para la administración tópica. La administración "spot-on" es la más empleada en esta especie. Las características físico-químicas, fundamentalmente su elevada liposolubilidad, de la moxidectina (MXD), la hacen una droga ideal para ser administrada tópicamente. Sin embargo, existe muy poca información sobre el proceso de absorción por esta vía en perros. El objetivo del presente trabajo fue el de caracterizar la absorción percutánea de MXD en la especie canina. Se utilizaron seis perros Beagle bajo un diseño cruzado. Los animales fueron tratados con MXD por vía endovenosa (100 ug/kg) y tópica (1.000 ug/kg) (Cydectin Pour-On®, Fort Dodge). Cada tratamiento se realizó con un tiempo de lavado de tres meses. Se tomaron muestras de sangre a tiempos predeterminados. Las concentraciones plasmáticas de MXD fueron determinadas por HPLC. La caracterización de la absorción se realizó mediante el análisis no compartimental y de deconvolución de los datos. La biodisponibilidad absoluta (F) fue de $3,79 \pm 1,32\%$. El porcentaje de la dosis absorbido fue de $4,87 \pm 1,71\%$ a los 45 días post-administración, siendo el tiempo necesario para absorber el 50% (t_{50%}) y el 90% (t_{90%}) de la dosis de $7,55 \pm 1,77$ y $40,17 \pm 22,2$ días, respectivamente. El tiempo medio de absorción fue de $12,77 \pm 12,81$ días. El ritmo de absorción fue rápido y muy irregular en las primeras 24 horas y, a partir de entonces, fue bajo y sostenido hasta el final del ensayo. Luego de la administración tópica de MXD en caninos, la biodisponibilidad absoluta y el porcentaje de la dosis absorbido fueron muy bajos. El tiempo requerido para la absorción fue muy prolongado. La velocidad de absorción fue muy irregular al inicio del tratamiento, volviéndose más regular hacia el final. Esto puede explicarse por causas dependientes del animal tratado y por la formulación utilizada. Por un lado, las características histológicas y fisiológicas de la piel dificultan la absorción de sustancias. Por otro lado, la formulación utilizada es fundamentalmente alcohólica, lo que produce una interrupción temporal de la barrera cutánea. Asimismo, las variaciones en el ritmo de absorción podrían explicarse también por sus altas liposolubilidad y lipofiliidad, determinando una redistribución de la droga absorbida desde la circulación sanguínea a otras zonas cutáneas (efecto de depósito) así como una rápida distribución tisular. La baja disponibilidad sistémica observada determina la necesidad de emplear altas dosis para vencer la barrera cutánea a la absorción y lograr una eficacia terapéutica. En base a los resultados observados, se puede concluir que la absorción percutánea de MXD en caninos es sumamente baja e irregular y que para lograr una mayor biodisponibilidad sistémica se requieren mayores estudios que permitan lograr un mayor conocimiento del proceso de absorción cutánea de manera de poder optimizar la formulación de drogas para ser administradas por esta vía mediante el empleo de vehículos más adecuados.

Referencias Bibliográficas:

Sallovitz JM, Nejamkin P, Lifschitz AL, Virkel GL, Imperiale FA, Lanusse CE. Comparative in vitro characterization of moxidectin and doramectin percutaneous absorption through bovine skin. *J Vet Pharmacol Ther.* 2012 . 35(2):184-92.

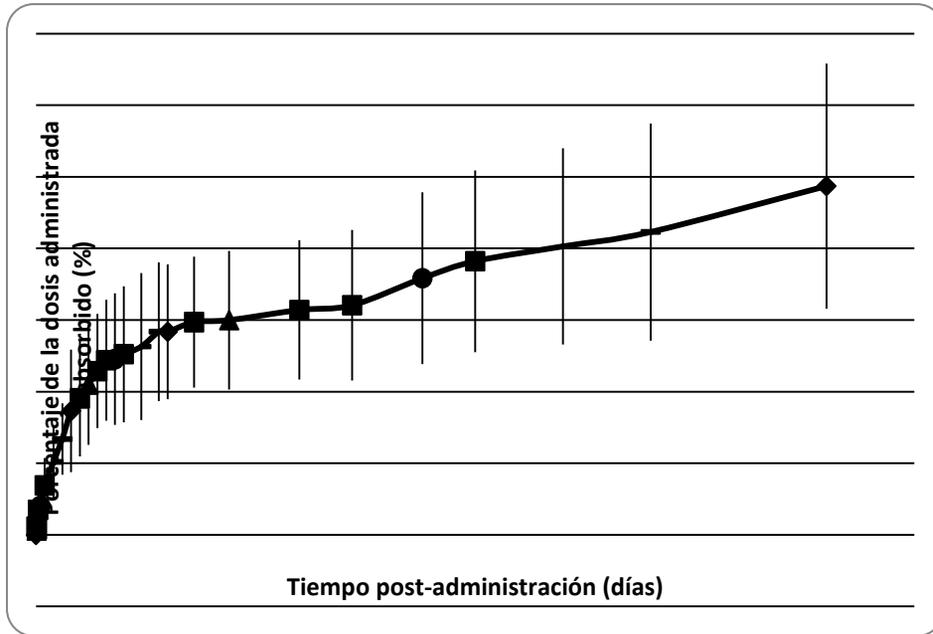


Figura 1: Porcentaje de la dosis absorbido luego de la administración tópica de moxidectin (1.000 ng/kg) en una formulación de base alcohólica en caninos.

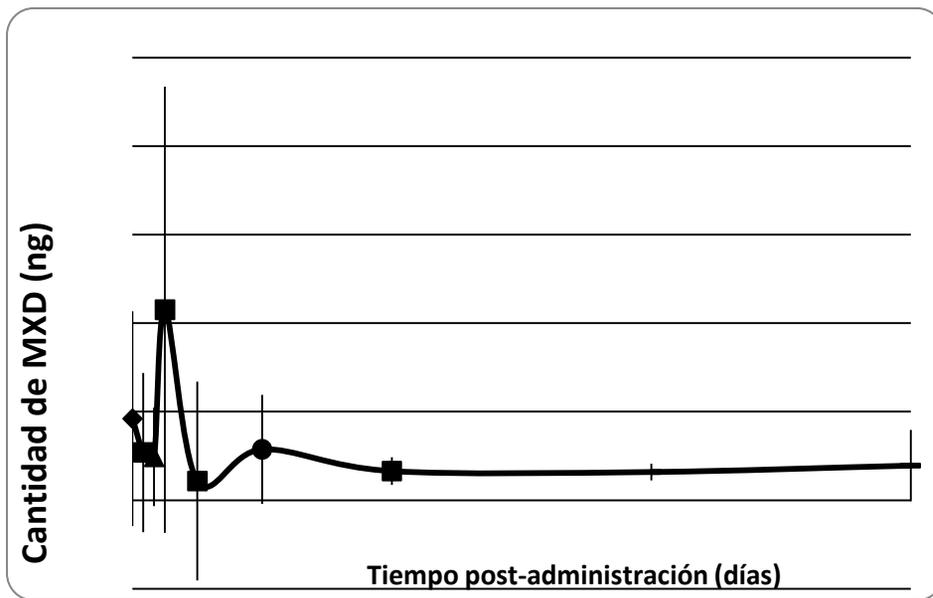


Figura 2: Ritmo de absorción (como ng/día) luego de la administración tópica de moxidectin (1.000 ng/kg) en una formulación de base alcohólica en caninos.

Farmacodinamia

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE FLORFENICOL, CIPROFLOXACINA, TETRACICLINA Y UN INHIBIDOR DE BOMBAS DE EFLUJO FRENTE A *Escherichia coli*

Marchetti, ML, Vedovato, V, Chiarizia, J, Buchamer, A, Mestorino, N.
Cátedra de Farmacología, Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFyT),
Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. Calle 60 y 118, s/n, 1900. La Plata, Buenos Aires,
Argentina. mlmarchetti@fcv.unlp.edu.ar

Los efectos en la actividad combinada de dos fármacos, pueden ser clasificados en 4 subtipos: **indiferencia, adición, sinergismo y antagonismo** (4). En estudios de asociaciones de fármacos antimicrobianos, se establece un Índice de Concentración Inhibitoria Fraccionaria (CIF). Este índice representa la sumatoria de las CIFs de cada fármaco testado. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la existencia de algún efecto sinérgico entre antimicrobianos de uso frecuente en la clínica veterinaria; y un inhibidor de bombas de eflujo 1-(1-naphthylmethyl)piperazine (NMP) frente a cepas de *E. coli* mutagénicas multirresistentes.

Se utilizaron tres cepas de *E. coli* modificadas genéticamente: AG112 con sobreexpresión de bombas de eflujo tipo *acrAB-TolC*, AG100 como cepa "normal" y AG100A con delección total de bombas (Tabla I). La cepa de referencia para el control de calidad fue *E. coli* ATCC 25922. Los antimicrobianos evaluados fueron florfenicol, ciprofloxacina y tetraciclina. Se procedió a la determinación de las CIMs por microdilución en caldo Luria Bertani con y sin el agregado de NMP a razón de 50 µg/mL y 100 µg/mL (3). Para la determinación de las interacciones entre los tres antimicrobianos se calculó el Índice de Concentración Inhibitoria Fraccionaria (CIF del inglés: *Concentration Index Fractionary*) a partir de la siguiente ecuación:

$$\frac{(A)}{(CIM)_a} + \frac{(B)}{(CIM)_b} = CIF_a + CIF_b = \text{Indice CIF}$$

(A) concentración del antimicrobiano cuando se encuentra en combinación con NMP; (B) concentración de NMP presente en la mezcla con el antimicrobiano, (CIM)_a: CIM del antimicrobiano solo y (CIM)_b: CIM de NMP solo.

Frente a florfenicol, se observó una clara actividad antibacteriana sinérgica con las cepas ATCC 25922, AG112 y AG100. Sin embargo, no existió ni adición ni sinergismo frente a AG100A. Con ciprofloxacina la asociación de NMP es sinérgica únicamente a la concentración de 100 µg/mL de NMP cuando existe sobreexpresión de bombas de eflujo. En las cepas wild type se observó el fenómeno de adición y nada ocurrió frente a AG100A. En la cepa AG112 y en la *E. coli* ATCC 25922, se observó la presencia de sinergismo al evaluar las CIMs de tetraciclina y NMP. Ver resultados en Tabla II.

Algunos autores consideran sinergismo cuando el valor de CIF < 1, adición o indiferencia cuando es igual a 1 y antagonismo si es superior a 1 (4,5). Sin embargo otros autores (1, 2), establecen rangos intermedios de modo que la clasificación es un poco más amplia, siendo sinergismo cuando los valores de CIF son ≤ 0.5; sinergismo parcial o adición para CIFs en el rango de > 0.5 y < 1; indiferencia o adición si es ≥ 1 y < 2; y antagonismo cuando el valor es ≥ 2-4. Basándonos en esta última clasificación, consideramos para nuestros resultados, verdadero sinergismo a aquellos valores de CIF ≤ 0.5. Es evidente que ocurrió sinergismo sin excepción, cuando se realizó la combinación de los tres antimicrobianos evaluados con 100 µg/mL de NMP. La incorporación de 50 µg/mL de NMP tuvo excelentes resultados con florfenicol y tetraciclina frente a la cepa AG112. Es importante concluir que la existencia de sinergismo podrá incrementar la eficacia terapéutica disminuyendo el riesgo de selección de resistencia bacteriana.

Referencias Bibliográficas:

1. Bharadwaj, R. et al. 2003. An *in vitro* study to evaluate the synergistic activity of norfloxacin and metronidazole. *Indian J Pharmacol*, 35: 220-226.
2. Choi, M et al. 2011. The *in vitro* antibacterial activity of florfenicol in combination with amoxicillin or cefuroxime against pathogenic bacteria of animal origin: *Pak Vet J*, 31 (2): 141-144.
3. CLSI 2009. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19 Wayne, Pennsylvania, USA, Clinical Laboratory Standard Institute.
4. Meletiadis, J. et al. 2010. Defining fractional inhibitory concentration index cutoffs for additive interactions based on self-drug additive combinations, Monte Carlo simulation analysis, and in vitro-in vivo correlation data for antifungal drug combinations against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 54 (2).
5. Te Dorsthorst, D. et al. 2002. Comparison of fractional inhibitory concentration index with response surface modeling for characterization of in vitro interaction of antifungals against itraconazole-susceptible and -resistant *Aspergillus fumigatus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 46 (3):702-707.

Tabla I. Características genóticas de las cepas isogénicas y el fenotipo wild type.

Nombre	Genotipo
AG100	argE3 thi-3 rpsL xyl mtl supE44
AG112	AG100 marR (5-bp delección cerca 5' final)
AG100A	AG100 Δ acrAB::Kan

Tabla II. Índice CIF de florfenicol, ciprofloxacina y tetraciclina con y sin la adición de NMP

Antimicrobiano	NMP (μg/mL)	Índice CIF obtenido frente a las cepas			
		<i>E. coli</i> ATCC 25922	AG100	AG100A	AG112
FLR	0	1	1	1	1
	50	0.38	0.38	1.13	0.38
	100	0.38	0.38	1.25	0.28
CIP	0	1	1	1	1
	50	0.63	0.63	1.13	0.62
	100	0.75	0.75	1.25	0.5
TET	0	1	1	1	1
	50	0.38	0.63	1.13	0.38
	100	0.5	0.75	1.25	0.31

FLR: florfenicol. CIP: ciprofloxacina. TET: tetraciclina. NMP: 1-(1-naphthylmethyl)piperazine.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA *IN VITRO* DE LA ASOCIACIÓN ANTIMICROBIANA NEOMICINA SULFATO/BACITRACINA ZINC POR EL TABLERO DE DAMAS

Marchetti, ML¹; Puigdevall, T²; Vedovato, V¹; Buchamer, A¹; Pracca, G.¹; Mestorino, N.¹

¹Laboratorio de estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFYT), Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. Calle 60 y 118, s/n, 1900. La Plata. ²Área Microbiología. FCV- UBA Buenos Aires, Argentina. noram@fcv.unlp.edu.ar

La determinación de la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* constituye una de las funciones más importantes de los laboratorios de Microbiología. Esta actividad permite monitorear los niveles de resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos para instaurar las políticas terapéuticas adecuadas y evaluar el desarrollo futuro de los nuevos fármacos.¹ Al igual que los procedimientos para evaluar la susceptibilidad individual de los fármacos, existen pruebas para determinar el efecto de sus combinaciones, como es el tablero de damas o *checkerboard*.²

El presente trabajo tuvo como objetivo, evaluar la eficacia del tratamiento antimicrobiano combinado de la asociación neomicina sulfato/bacitracina zinc (NEO/BACI) mediante pruebas de sinergismo *in vitro* frente a *Staphylococcus spp*, *E.coli*, *Pseudomonas spp*, *Streptococcus spp*. y *Proteus spp*. aislados de mascotas portadoras de infecciones clínicas.

El universo de trabajo estuvo constituido por 35 aislamientos microbianos clínicos obtenidos a partir de perros y gatos (*Staphylococcus spp*. -N10-, *Pseudomonas spp*. -N9-, *E. coli* -N4-, *Streptococcus sp*. -N5- y *Proteus sp*. -N6-). Para el control de calidad se utilizaron cepas de referencia de *S. aureus* (ATCC 29213), *E. coli* (ATCC 25922) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853) según lo establecido por el CLSI³⁻⁴⁻⁵ El aislamiento y la identificación microbiana se realizaron por los métodos convencionales de diagnóstico.⁶ El sinergismo *in vitro* se evaluó por el tablero de damas en placas de microtitulación según lo establecido por el CLSI.⁵ Para preparar las soluciones patrones de los antimicrobianos se emplearon polvos de calidad y potencia conocida con una concentración equivalente a 5120 µg/mL, según el CLSI.⁷ Las pruebas se efectuaron por duplicado y las concentraciones de antibiótico evaluadas frente a todos los aislamientos estuvieron dentro del rango de 0.17 a 176 µg/mL de BACI y de 0.125 a 128 µg/mL de NEO.

La interpretación de los resultados se realizó a través del cálculo del índice de concentración fraccionaria inhibitoria (ΣCFI), descrito a continuación:

$$\text{Índice CFI de NEO} = \frac{\text{CIM NEO EN COMBINACIÓN CON BACI}}{\text{CIN NEO SOLA}}$$

$$\text{Índice CFI de BACI} = \frac{\text{CIM BACI EN COMBINACIÓN CON NEO}}{\text{CIN BACI SOLA}}$$

$$\text{Índice general de CFI (ΣCFI)} = \text{CFI de NEO} + \text{CFI de BACI}$$

Se consideró sinergismo (S) cuando Σ CFI fue ≤ 0,5; Sinergismo parcial o bajo: (SP) Si 0,5 < Σ CFI < 1; Indiferencia o adición: (I) Si 1 ≤ ΣCFI < 2; Antagonismo: (A) cuando ΣCFI ≥ 2. Se construyeron tablas y figuras para mostrar los resultados del sinergismo *in vitro* según las combinaciones y los microorganismos investigados.

La combinación neomicina/bacitracina demostró efecto sinérgico *in vitro* (Tabla 1). Se puede inferir una alta probabilidad de eficacia clínica, independiente del patrón de susceptibilidad del microorganismo aún frente a cepas con sensibilidad disminuida a alguno de los 2 antimicrobianos utilizados. Este procedimiento puede constituir una valiosa herramienta para orientar la terapéutica en pacientes con infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes. A través del presente estudio se demostró que la asociación neomicina sulfato/bacitracina zinc, presenta muy buena

actividad frente a infecciones ocasionadas por *Staphylococcus spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* y *Streptococcus spp.*

Referencias Bibliográficas:

1. Andrews JM. The development of the BSAC standardized method of disc diffusion testing. J Antimicrob Chem. 2001;48 (Suppl S1):29-42.
2. Grzybowska W, Banaszczyk-Ru M, Wójcik A, Tyski S. Comparison of checkerboard and time-kill methods for the analysis of two antibiotics combined. Med Dosw Mikrobiol. 2004; 56(4):391-403.
3. CLSI (2008) Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals; Approved Standard, 3rd edn. CLSI document M31-A3. CLSI, Wayne, USA.
4. CLSI (2009) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical Laboratory Standard Institute.
5. CLSI.(2009) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that growth aerobically; approved standard-eight edition. CLSI document M7-A8/. Wayne, Pennsylvania, USA.
6. Garcia Rodriguez JA, Cantón R, Garcial Sanches JE, Gomez Lus ML, Martinez Martinez L, Rodriguez Avial C, et al. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad de los antimicrobianos. In: Picaso JJ, editor. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. SEIMC. 1 ed ed. España: 2000
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI; 2006. (Document M100-S16).

Tabla 1. Índices de la concentración fraccionaria inhibitoria y disminución de la concentración mínima inhibitoria de los antimicrobianos NEO/BACI en combinación

Microorganismo	ATM	CIM ATM solo (µg/mL)	CIM COMBINACIÓN (µg/mL)	CIF	Σ CIF	RESULTADO SINERGISMO	DISMINUCIÓN DE LA CIM DE LOS ANTIMICROBIANOS COMBINADOS
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	NEO	3.12	0.39	0.125	0.25	S	1/8
	BACI	≥43.4	5.5	0.125			
<i>S. aureus spp.</i> (n6)	NEO	3.12	0.39	0.10	0.16	S	1/10
	BACI	≥43.4	2.75	0.06			
<i>E. coli</i> ATCC 25922	NEO	4	0.39	0.10	0.35	S	1/10.3
	BACI	≥43.4	11	0.25			
<i>E. coli</i> de campo (n3)	NEO	8	0.78	0.10	0.16	S	1/10.3
	BACI	≥43.4	2.75	0.06			
<i>Proteus spp.</i> (n5)	NEO	6	0.78	0.13	0.26	S	1/7.7
	BACI	≥43.4	5.5	0.13			
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	NEO	32	4	0.13	0.25	S	1/8
	BACI	≥43.4	5.5	0.13			
<i>Pseudomonas spp.</i> (n5)	NEO	32	2	0.06	0.19	S	1/16
	BACI	≥43.4	5.5	0.13			
<i>Streptococcus spp.</i> (n3)	NEO	32	8	0.25	0.31	S	1/4
	BACI	≥43.4	2.75	0.06			

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA *in vitro* DE MARBOFLOXACINA SOBRE *Escherichia coli* EN PRESENCIA DE SUERO DE BÚFALO

Cusit C.¹; Lindt C.¹; Rebelindo M.¹; Lapolla L.¹; Aguirre S.¹; Piani E.¹; Ramirez E.¹
Russi N.²; Formentini, E.¹

1 Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias-UNL.

2- Laboratorio de Bacteriología-HSA, Facultad de Ciencias Veterinarias-UNL.

Se evaluó la actividad antibacteriana de marbofloxacina (MFX) sobre una cepa de *Escherichia coli* en caldo Muller-Hinton (CMH) y en CMH y suero de búfalo adulto (SBU) en proporción 50:50 (CMH-SB), empleando un modelo *in vitro* de curva de muerte bacteriana.

Se empleó un estándar de MFX de pureza conocida y una cepa de *E. coli* (ATCC 25922). La concentración inhibitoria mínima (CIM) se determinó en CMH y en CMH-SB por el método de macrodilución (CLSI, 2008). Las curvas de muerte se construyeron en CMH y CMH-SBU a concentraciones equivalentes a 0,25, 0,5, 1, 4, 8, 16, 32 veces la CIM estimada en CMH según la técnica reportada por García Rodríguez y col., (2001). De cada inóculo se tomaron alícuotas a tiempo cero y a las 0,5, 1, 2, 3,5 y 5 h y a partir de estas se determinó el número de unidades formadoras de colonia por ml (UFC/ml). La eficacia antibacteriana fue evaluada con dos métodos. El primero, tomando como referencia la reducción del 99,9% del número de bacterias viables respecto del conteo bacteriano inicial (N_0) al final del ensayo ($-3 \log_{10}$ respecto de $\log_{10} N_0$). El segundo, evaluando el porcentaje de reducción de la masa bacteriana al final del ensayo con el método basado en la integral de los valores de UFC/ml en función del tiempo (Firsov et al. 1997), usando la siguiente ecuación: $E (\%) = (AUBC/AAC) \times 100$, donde AAC es el área bajo la curva calculada con un número constante de bacterias viables (N_0) desde tiempo cero (t_0) hasta el tiempo final del estudio (t_n), y AUBC es el área bajo la curva del conteo de bacterias viables expuestas al antibiótico desde t_0 hasta t_n (Figura 2).

La CIM de MFX en CMH y en CMH-SBU fue de 0,0312 $\mu\text{g/ml}$. Tanto en CMH como en CMH-SBU, las concentraciones de MFX comprendidas entre 1 x CIM y 64 x CIM redujeron el valor de N_0 en un 99,9%, mientras que el efecto del SBU sobre la actividad antibacteriana de MFX se observó solamente a las concentraciones equivalentes a 0,25 x CIM y 0,5 x CIM (Figura 1). La reducción de la masa bacteriana a las concentraciones equivalentes a 0,25 x CIM y 0,5 x CIM fue mayor en presencia de SBU que la observada en el medio de cultivo estándar (CMH) (Tabla 1).

Los dos métodos utilizados coincidieron en que la presencia de SBU incrementó la actividad antibacteriana de MFX solo a bajas concentraciones (0,25 x CIM y 0,5 x CIM). Sin embargo, solo el método basado en el conteo de bacterias viables al final del ensayo permitió determinar la eficacia del 99,9% para varias concentraciones de MFX, siendo este nivel de eficacia compatible con el concepto de cura clínica.

Referencias Bibliográficas:

CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute (2008) Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters for veterinary antimicrobial agents; Approved guideline. 3rd Edition, Document M37-A3. Volume 28, Number 7. Wayne, Pennsylvania USA.

Firsov, A.; S. Vostrov; A. Shevchenko & G. Cornaglia (1997) Parameters of bacterial killing and regrowth kinetics and antimicrobial effect examined in terms of area under the concentration-time curve relationships: action of ciprofloxacin against *Escherichia coli* in an *in vitro* dynamic model. Antimicrob. Agents Chemother. 41(6):1281-1287.

García Rodríguez, J., Cantón, R., García Sánchez, J., Gómez-Luis, M., Martínez Martínez, L., Rodríguez-Avial, C., Vila, J. 2001. Métodos Especiales para el Estudio de la Sensibilidad a los Antimicrobianos. En Juan J. Picazo Editor: Procedimientos en Microbiología Clínica; SEIMC Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Primera Edición. España.

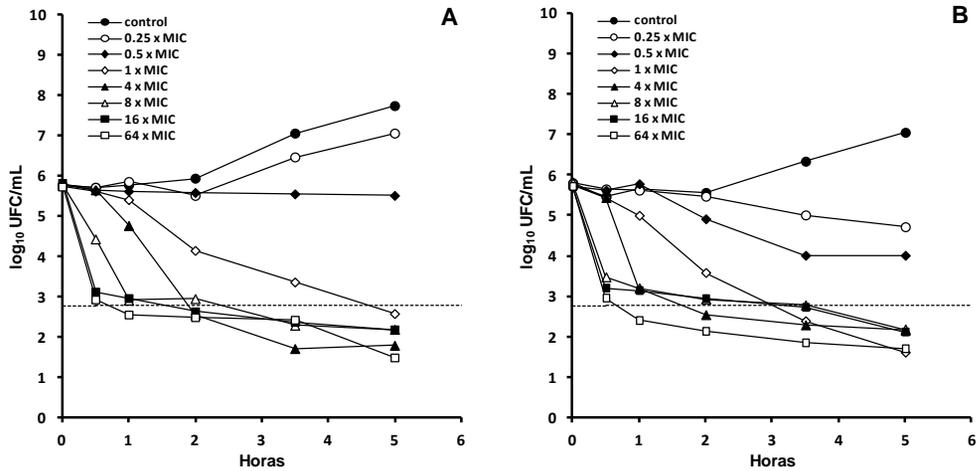


Figura 1. Curvas de muerte de *Escherichia coli* (ATCC 25922) en (A) caldo Muller Hinton (CMH) y (B) Caldo Muller Hinton/suero de búfalo 50:50 (CMH-SBU) en ausencia de antibiótico (control) y en presencia de concentraciones constantes de marbofloxacina: 0,0078 µg/ml (0,25 x CIM), 0,016 µg/ml (0,5 x CIM), 0,031 µg/ml (1 x CIM), 0,125 µg/ml (4 x CIM), 0,25 µg/ml (8 x CIM), 0,5 µg/ml (16 x CIM) y 2 µg/ml (64 x CIM), La línea de puntos horizontal indica la reducción del 99,9% del número inicial de bacterias viables. Cada punto representa el promedio (n = 3) de unidades formadoras de colonia por ml.

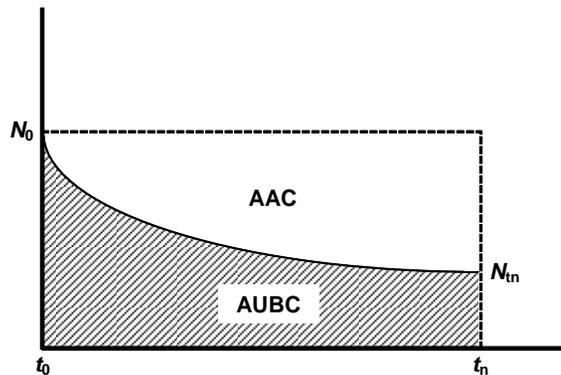


Figura 2. Parámetros para cuantificar el efecto bactericida de marbofloxacina sobre *Escherichia coli* (ATCC 25922) en una curva de muerte bacteriana con el método basado en la integral de los valores de bacterias viables por ml en función del tiempo: N_0 es el número inicial de bacterias viables (UFC/ml), N_{tn} es el número de bacterias viables al final del ensayo, t_0 and t_n son los tiempos de inicio y finalización del ensayo respectivamente, AAC es el área bajo la curva calculada con un número constante de bacterias viables (conteo inicial), desde tiempo cero (t_0) hasta el tiempo final del estudio (t_n), y AUBC es el área bajo la curva del conteo de bacterias viables expuestas al antibiótico desde t_0 hasta t_n .

Tabla 1. Reducción de la masa bacteriana de *Escherichia coli* (ATCC 25922) expuesta a concentraciones constantes de marbofloxacina durante cinco horas en caldo Muller Hinton (CMH) y Caldo Muller Hinton/suero de búfalo 50:50 (CMH-SBU). El porcentaje de reducción fue estimado mediante el método basado en la integral de los valores de UFC/ml en función del tiempo.

Marbofloxacina ($\mu\text{g/ml}$)	Reducción de la masa bacteriana (%)		
	Medio de cultivo		<i>dif.</i>
	CMH	CMH-SBU	
0,0078 (0,25 x CIM)	-	55,1	-
0,0156 (0,5 x CIM)	33,8	71,1	37,3
0,0312 (1 x CIM)	81,5	85,4	3,9
0,125 (4 x CIM)	84,5	91,4	6,9
0,25 (8 x CIM)	94,8	94,4	-0,5
0,5 (16 x CIM)	94,2	95,8	1,6
2 (32 x CIM)	95,9	94,8	-1,1

dif es la diferencia entre los porcentajes de reducción observados en CMH-SBU y CMH.

INCREMENTO DE LA VELOCIDAD BACTERICIDA *in vitro* DE MARBOFLOXACINA SOBRE *Escherichia coli* EN PRESENCIA DE SUERO DE BÚFALO

Ramirez E.¹; Rebelindo M.¹; Lapolla L.¹; Piani E.¹; Aguirre S.¹; Lindt C.¹; Cusit C.¹; Russi N.²; Formentini, E.¹

1 Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias-UNL.

2- Laboratorio de Bacteriología-HSA, Facultad de Ciencias Veterinarias-UNL.

Se evaluó la velocidad bactericida de marbofloxacin (MFX) sobre una cepa de *Escherichia coli* en caldo Muller-Hinton (CMH) y en CMH y suero de búfalo adulto (SB) en proporción 50:50 (CMH-SB), empleando un modelo *in vitro* de curva de muerte bacteriana.

Se empleó un estándar de MFX de pureza conocida y una cepa de *E. coli* (ATCC 25922). La concentración inhibitoria mínima (CIM) fue determinada por el método de macrodilución (CLSI, 2008) en CMH y en CMH-SB. Las curvas de muerte se construyeron en CMH y CMH-SB enfrentando inoculos de $0,5 \times 10^6$ unidades formadoras de colonia por ml (UFC/ml) a concentraciones equivalentes a 0,25, 0,5, 1, 4, 8, 16, 32 veces la CIM estimada en CMH, según la técnica reportada por García Rodríguez y col., (2001). De cada inóculo se tomaron alícuotas a tiempo cero y a las 0,5, 1, 2, 3,5 y 5 h y a partir de éstas se determinó el número de UFC/ml para cada tiempo de muestreo. La velocidad bactericida de cada concentración testada de MFX en CMH y CMH-SB se determinó mediante ajuste del \log_n de las UFC/ml en cada tiempo de muestreo con un modelo de regresión lineal sin ponderación: $y = a + (b \cdot x)$, donde n corresponde al número de bacterias viables expresado como UFC/ml, a es el \log_n del número inicial de bacterias viables (N_0), b es la constante de primer orden aparente de eliminación bacteriana (k_{elb}) y x es el tiempo. La semivida de eliminación bacteriana ($t_{1/2elb}$) para cada concentración se calculó como: $t_{1/2elb} = \log_n 2 / k_{elb}$.

La CIM de MFX en CMH y en CMH-SB fue de 0,0312 $\mu\text{g/ml}$. La inspección de las gráficas de las curvas de muerte bacteriana muestran que cuando el número de bacterias viables decreció a valores próximos y menores al 0,1% de N_0 ($-3 \log_{10}$ respecto de $\log_{10} N_0$), la velocidad de eliminación bacteriana disminuyó y se tornó similar para todas las concentraciones de MFX (Figura 1). Este punto de quiebre en la cinética de eliminación bacteriana, determinó que para estimar la k_{elb} debieran descartarse del análisis de regresión lineal todos los valores de UFC/ml cercanos y menores al 0,1% del valor de N_0 . Los resultados del ajuste de los datos experimentales se presentan en la Figura 2 y los valores de k_{elb} y su correspondiente $t_{1/2elb}$ se presentan en la Tabla 1.

Los valores de las k_{elb} para cada concentración de MFX se incrementaron en presencia del SB. Este hallazgo corrobora la importancia de los factores de respuesta inmune inespecíficos presentes en el SB como elementos coadyuvantes de la actividad de MFX sobre *E. coli*. Un hallazgo interesante fue que aún siendo una MFX un antibiótico con actividad concentración dependiente, cinco horas de exposición de las bacterias a concentraciones constantes de MFX no fueron suficientes para reducir el número de bacterias viables a $-4 \log_{10}$ respecto del $\log_{10} N_0$, que es un nivel de eficacia compatible con la cura bacteriológica.

Referencias Bibliográficas:

- CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute (2008) Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters for veterinary antimicrobial agents; Approved guideline. 3rd Edition, Document M37-A3. Volume 28, Number 7. Wayne, Pennsylvania USA.
- García Rodríguez, J., Cantón, R., García Sánchez, J., Gómez-Luis, M., Martínez Martínez, L., Rodríguez-Avial, C., Vila, J. 2001. Métodos Especiales para el Estudio de la Sensibilidad a los Antimicrobianos. En Juan J. Picazo Editor: Procedimientos en Microbiología Clínica; SEIMC Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Primera Edición. España.

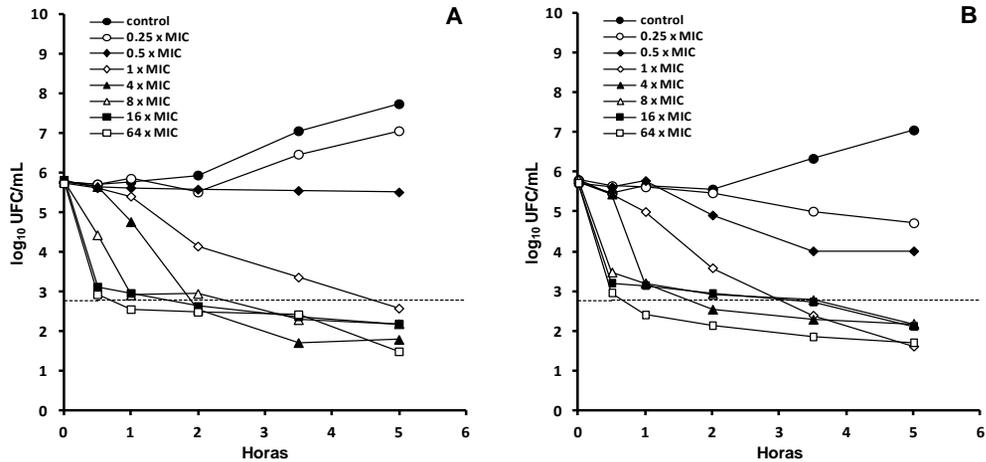


Figura 1. Curvas de muerte de *Escherichia coli* (ATCC 25922) en (A) caldo Muller Hinton (CMH) y (B) Caldo Muller Hinton/suero de búfalo 50:50 (CMH-SB) en ausencia de antibiótico (control) y en presencia de concentraciones constantes de marbofloxacina: 0,0078 µg/ml (0,25 x CIM), 0,016 µg/ml (0,5 x CIM), 0,031 µg/ml (1 x CIM), 0,125 µg/ml (4 x CIM), 0,25 µg/ml (8 x CIM), 0,5 µg/ml (16 x CIM) y 2 µg/ml (64 x CIM), La línea de puntos horizontal indica la reducción del 99,9% del número inicial de bacterias viables. Cada punto representa el promedio (n = 3) de unidades formadoras de colonia por ml.

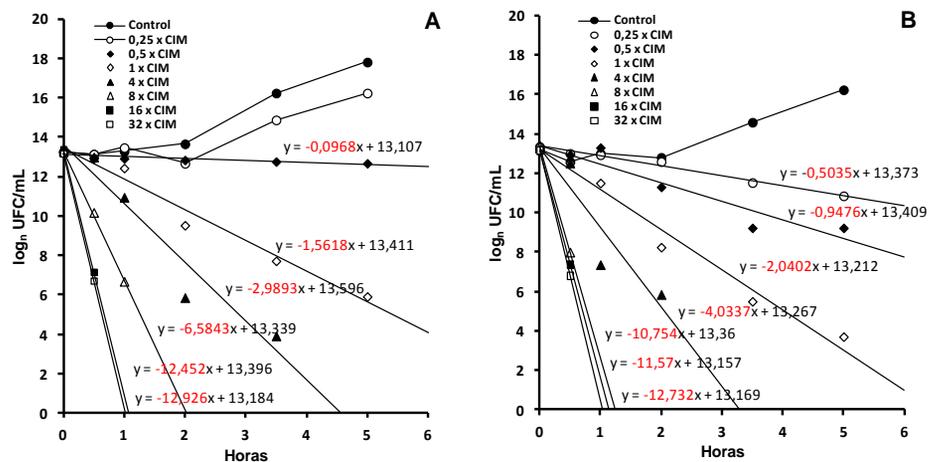


Figura 2. Constantes de velocidad de eliminación bacteriana (k_{elb}) de diferentes concentraciones de marbofloxacina sobre *Escherichia coli* (ATCC 25922), estimadas mediante ajuste con un modelo de regresión lineal sin ponderación del log₁₀ de las unidades formadoras de colonia por ml obtenidas en cada tiempo de muestreo, en curvas de muerte realizadas en (A) caldo Muller Hinton (CMH) y (B) Caldo Muller Hinton/suero de búfalo 50:50 (CMH-SB). Para realizar el ajuste de los datos experimentales se descartaron los conteos de bacterias viables menores al 0,1% del conteo bacteriano inicial.

Tabla 1. Valores de las constantes de eliminación bacteriana de primer orden aparente (k_{elb}) obtenida con diferentes concentraciones de marbofloxacin sobre *Escherichia coli* (ATCC 25922) con su correspondiente semivida de eliminación bacteriana ($t_{1/2elb}$).

Marbofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)		CMH		CMH-SB	
		k_{elb} (h^{-1})	$t_{1/2\ elb}$ (min)	k_{elb} (h^{-1})	$t_{1/2\ elb}$ (min)
0,0000	Control	-	-	-	-
0,0078	0,25 x CIM	-	-	-0,50	82,46
0,0156	0,5 x CIM	-0,10	428,93	-0,95	43,82
0,0312	1 x CIM	-1,56	26,58	-2,04	20,35
0,125	4 x CIM	-2,99	13,89	-4,03	10,29
0,25	8 x CIM	-6,58	6,31	-10,75	3,86
0,5	16 x CIM	-12,45	3,33	-11,57	3,59
2	64 x CIM	-12,93	3,21	-12,73	3,26

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE RESISTENCIA BACTERIANA EN HATOS CAPRINOS DE CÓRDOBA. RESULTADOS PRELIMNARES DE *Staphylococcus* spp. CAUSANTES DE MASTITIS FRENTE A OXITETRACICLINA

Litterio, N. J.¹; Aguilar, S.¹; Vico, J.P.²; Himelfarb, M. A.¹; Zarazaga, M. P.¹; Lorenzutti, A. M.¹
¹Cátedra de Farmacología y Toxicología. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad Católica de Córdoba - Unidad Asociada al CONICET. ²CONICET – Universidad Católica de Córdoba. Av. Armada Argentina 3555; Córdoba, Argentina. nlitterio@ucc.edu.ar

La vigilancia de la resistencia bacteriana hacia los antimicrobianos (ATM) es una de las herramientas recomendadas por la OMS y OIE, para evaluar la evolución de la misma y poder tomar decisiones racionales para su control, frente a la gravedad de dicho fenómeno a nivel mundial. Se analizó el efecto en estafilococos de leche mastítica caprina frente a oxitetraciclina, en hatos cordobeses (zona norte provincial) debido a que en la región se pudo constatar, por datos de encuestas epidemiológicas, que los tratamientos con ATM tanto para mastitis como para otras enfermedades no siguen pautas posológicas de uso racional (inadecuada elección del ATM, subdosificación, incorrectos intervalos de administración y duración del tratamiento, o instauración de antibióticoterapia innecesaria), agravado por la deficiente atención veterinaria en el sector. Se muestran los resultados de la primera tanda de cepas aisladas en un primer muestreo, valorándose la concentración inhibitoria mínima (CIM) de oxitetraciclina. Se escogió este ATM por ser uno de los más empleados por los productores.

Quince tambos fueron incluidos en el muestreo (diseño aleatorio estratificado) de donde participaron seiscientas cabras en período de lactancia. La unidad de muestreo fue la leche del medio mamario de los animales con mastitis clínicas y subclínicas. A estas últimas se le realizó la prueba de California para mastitis (CMT), considerándose como probable caso a las que resultaran con un nivel de 3 al CMT. Las muestras para bacteriología, por su parte, fueron tomadas en forma aséptica y remitidas refrigeradas al laboratorio donde se las congeló a - 80 °C hasta el momento del aislamiento de *Staphylococcus aureus* y/o estafilococos coagulasa negativos. Los mismos fueron identificados fenotípicamente por metodología estándar. Posteriormente se realizó de la prueba de cuantitativa de microdilución en caldo (CLSI, 2013), para evaluar la susceptibilidad a oxitetraciclina. Los inóculos estandarizados fueron colocados en placas multiceldas estériles que contenían las diluciones de oxitetraciclina (rango final en microtubos: 32 a 0,06 µg/ml) y se las incubó a 35° C por 18-24 horas. El crecimiento bacteriano fue evaluado por densitometría mediante Bioscreen C MBR® a 600 nm. Se registró como CIM, a la dilución inmediatamente previa a la que evidenciara crecimiento, que no registrara cambios en la densidad óptica (leída previa y posteriormente a la incubación).

De 240 muestras remitidas (con mastitis clínica y positivas a CMT), se seleccionaron 120 de ellas y se aislaron 86 cepas de estafilococos. El perfil de distribución de la CIM de oxitetraciclina mostró una distribución bimodal en un rango de concentraciones entre 0,25 y un valor ≥ 32 µg/ml. La primera y segunda moda se registró en 0,5 y 32 µg/ml, respectivamente. El menor porcentaje de inhibición fue para 8 y 16 µg/ml; este punto de inflexión entre las dos distribuciones modales, correspondería al punto de corte epidemiológico (8 µg/ml) entre cepas naturalmente susceptibles (o salvajes), y aquellas que han adquirido mecanismos de resistencia. Este valor es entre 16 y 32 veces superior al punto de corte epidemiológico para doxiciclina y minociclina, respectivamente, frente *S. aureus* y 8 veces superior al de tetraciclina para estafilococos coagulasa negativos (EUCAST, 2014). Cabe recalcar que dicho punto no representa necesariamente el punto de corte clínico de susceptibilidad / resistencia para escoger un antimicrobiano. Sin embargo la CIM aquí establecida puede tomarse de referencia para el cálculo de indicadores de eficacia farmacocinéticos / farmacodinámicos, constituyendo la base para fijar la pauta posológica regional para la oxitetraciclina. Quedan pendientes analizar al resto de las muestras remitidas, valorar la CIM para otros ATM de uso

frecuente en la región y continuar con los muestreos para evaluar la evolución de la resistencia y recomendar pautas de uso prudente de ATM.

Referencias Bibliográficas:

- CLSI. (2013). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2014. MIC Distributions http://www.eucast.org/mic_distributions/
- MacGowan, A. P. and Wise, R. (2001). Establishing MIC breakpoints and the interpretation of *in vitro* susceptibility tests. J Antimicrob Chemother. 48 (1): 17 – 28.
- Mouton, J. W.; Brown, D. F.; Apfalter, P.; Cantón, R.; Giske, C. G.; Ivanova, M.; MacGowan, A. P.; Rodloff, A.; Soussy, C. J.; Steinbakk, M.; Kahlmeter, G. (2012). The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. Clin Microbiol Infect. 18 (3): E37 - E45.
- Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). 2010. Código Sanitario para los Animales Terrestres. 6.6 a 6.10. http://web.oie.int/esp/normes/mcode/es_sommaire.htm

INFLUENCIA DEL pH EN LA ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA *in vitro* DE DICLOFENAC FRENTE A *Staphylococcus aureus*

Canalis, M.; Larrateguy, C.; Díaz David, D.C.; Fernández, H.; Picco, E.J.
Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Litoral.
Esperanza. Argentina. ejpicco@fcv.unl.edu.ar

En el mercado farmacéutico existen compuestos “no antibióticos” que poseen propiedades antibacterianas, tal el caso del diclofenac (DCF) (Annadurai *et al.*, 1998; Dutta *et al.*, 2007; Riordan *et al.*, 2011) que ha demostrado ser activo, tanto *in vitro* como *in vivo* frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. *S. aureus* es una bacteria capaz de colonizar ambientes con diferentes pH, y dado que muchos antimicrobianos ven modificada su actividad en función del mismo, el objetivo de este trabajo fue caracterizar la actividad antimicrobiana del diclofenac frente a la cepa de *S. aureus* ATCC 29213 a dos pH diferentes. En una primera etapa se estimó la CIM, por macrodilución en caldo Mueller-Hinton, donde un inóculo de 10^6 unidades formadoras de colonias (UFC) de *S.aureus* se enfrentó a diluciones aritméticas 1:1 de diclofenac en un rango de concentraciones de entre 4 a 512 $\mu\text{g/mL}$. El procedimiento se realizó a pH 7,4 y 5,5, por lo que fue necesario incorporar ácido ortofosfórico al caldo de cultivo. Los ensayos se realizaron por duplicado y las lecturas se efectuaron luego de 24 horas de incubación a 37°C. La CIM fue definida como la menor dilución de diclofenac que evitó el desarrollo bacteriano visible. En una segunda etapa se caracterizó el comportamiento cinético de la actividad antibacteriana de diclofenac mediante curvas de muerte bacteriana. El estudio se realizó a los mismos valores de pH que en el ensayo anterior. Las bacterias fueron expuestas a concentraciones fijas de diclofenac equivalentes a 0,5, 1, 2 y 4 veces la CIM obtenida a cada pH; en el caso particular de pH 5,5 también se las enfrentó a una concentración de 32 veces la CIM. Un inóculo fue cultivado en ausencia de fármaco e incubado en estufa bajo idénticas condiciones ($35 \pm 1^\circ\text{C}$) para la construcción de la curva de crecimiento testigo. De cada cultivo se obtuvieron alícuotas de 0,1 mL al tiempo cero y luego de 2, 4, 6, 8, 10 y 24 horas de crecimiento. Éstas se diluyeron en solución salina isotónica a 4°C y una alícuota de cada última dilución fue extendida sobre la superficie de una placa de agar e incubada $35 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 24 horas. Todas las curvas se construyeron por duplicado y los valores de UFC/mL fueron estimados por el factor de corrección correspondiente. El número de bacterias viables en cada tiempo de muestreo fue expresado como el promedio de conteos realizados en cada repetición. La CIM determinada en CMH a pH 7,4 fue de 256 $\mu\text{g/mL}$, en tanto que la CIM en caldo con pH 5,5 se redujo a 8 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 1). Las curvas de crecimiento y muerte de *S. aureus* expuestas a distintas concentraciones de diclofenac tanto a pH 7,4 como 5,5 se presentan en la Figura 2. No se presentaron diferencias en la tasa de crecimiento a los diferentes pH. Puede observarse que a ambos pH la actividad del diclofenac es bacteriostática; por otra parte hay que remarcar que no se observaron diferencias significativas al aumentar la concentración de diclofenac, incluso a valores de 32 veces la CIM. El empleo de moléculas cuya CIM descienda en pH ácido e incrementar las concentraciones intracelulares prolongando el tiempo de exposición a altas concentraciones extracelulares pueden ser herramientas a tener en cuenta a fin de obtener mejores resultados en la terapéutica de bacterias capaces de sobrevivir dentro de los fagolisosomas. Aprovechando el accionar antimicrobiano del diclofenac, se prevé evaluar su efectividad administrándolo junto a otros antibióticos.

Referencias Bibliográficas:

- Annadurai, S.; Basu, S.; Ray, S.; Dastidar, S.G.; Chakrabarty, A.N. Antibacterial activity of the antiinflammatory agent diclofenac sodium. Indian J. Exp. Biol.1998; 36: 86-90.
- Dutta, N.K.; Annadurai, S.; Mazumdar, K.; Dastidar, S.G.; Kristiansen, J.E.; Molnár, J.; Martins, M.; Amaral, L. Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the anti-inflammatory drug diclofenac sodium. Int J. Antimicrob. Agents.2007; 30: 242-249.

Riordan, J.; Dupre, J.; Cantore-Matyj, S.; Kumar-Singh, A.; Song, Y.; Zaman, S.; Horan, S.; Helal, N.; Nagarajan, V.; Elasri, M.; Wilkinson, B.; Gustafson, J. Alterations in the transcriptome and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* grown in the presence of diclofenac. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.2011; 10:30 1-11.

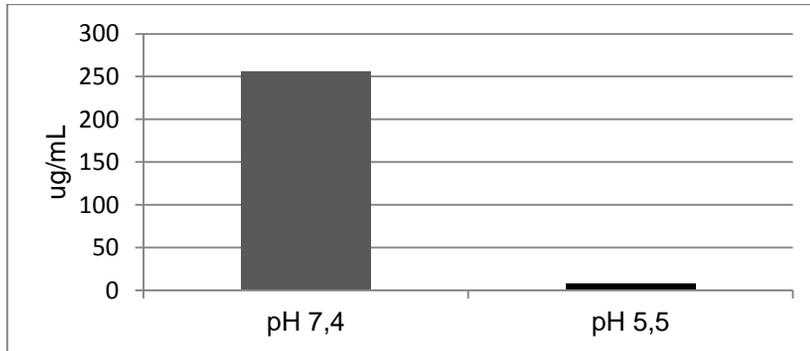


Figura 1. Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de diclofenac sobre *Staphylococcus aureus* a diferentes pH del medio de cultivo.

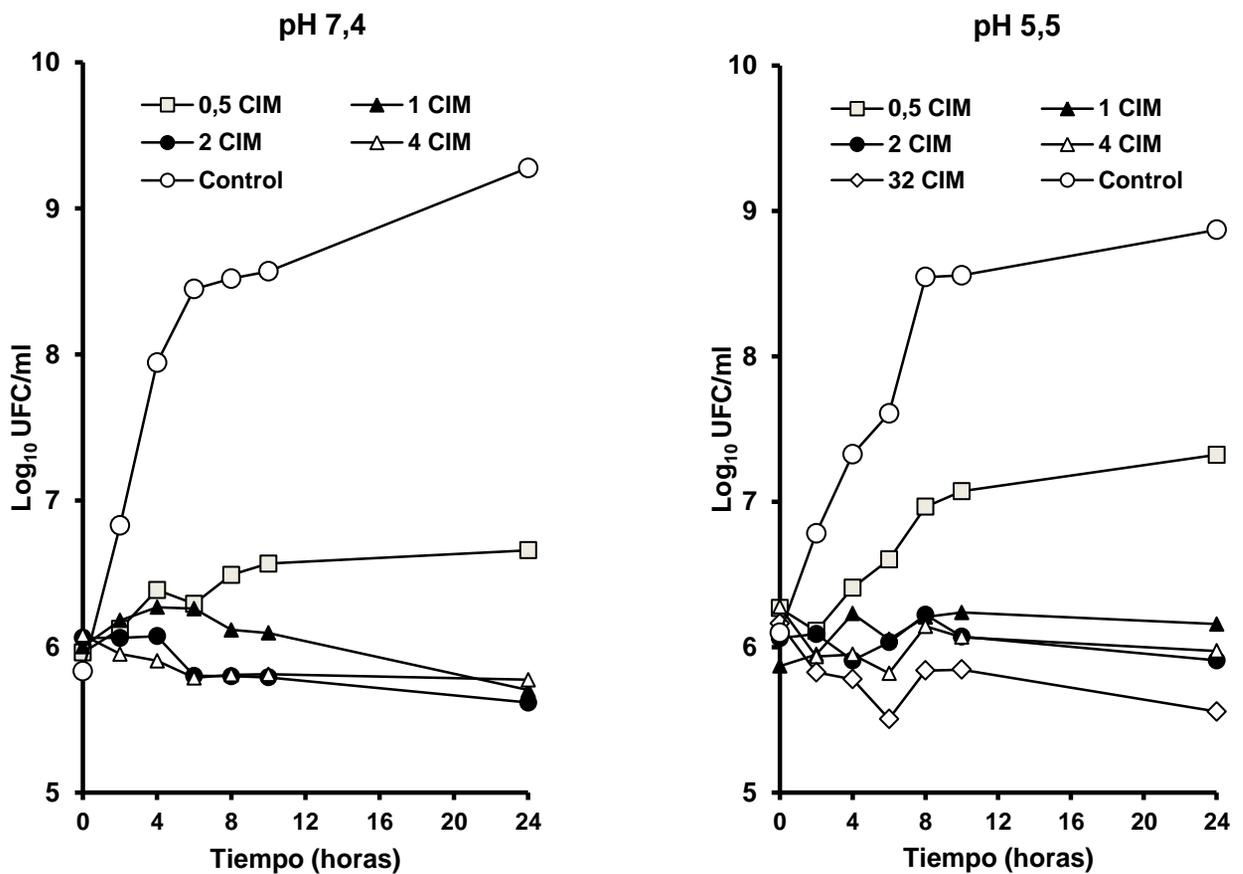


Figura 2. Evolución temporal de la masa bacteriana (UFC/ml) de *Staphylococcus aureus* enfrentada a concentraciones fijas de diclofenac durante 24 horas en caldo Mueller-Hinton a pH 7,4 y 5,5.

*Farmacocinética
Experimental y Toxicología*

EFFECTO DE LA INFECCION POR *HAEMONCHUS CONTORTUS* EN LA TOXICODINAMIA DEL NAFTALOFOS EN OVINOS

Suárez, G.^{1*}; Ferreira, G.²; Castells, D.²

¹ Área Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL), Uruguay. gsuarez@adinet.com.uy ; gsuarez@fvet.edu.uy

³ Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República.

Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Naftalofos (NTF) es un antihelmíntico de la familia de los organofosforados, especialmente indicado para el control de *Haemonchus contortus*. Si bien la eficacia de NTF sobre formas inmadura y adulta ha sido recientemente establecida¹, existe escasa de información sobre el impacto toxicológico negativo que podría presentarse, luego de la administración oral de NTF a diferentes tiempos de establecida una infección parasitaria a *H. contortus* en ovinos. El objetivo del presente estudio fue establecer la actividad de la acetilcolinesterasa [AChE] a diferentes tiempos de establecida una infección parasitaria a *H. contortus*, luego de la administración oral de NTF en ovinos. En un estudio experimental en paralelo a dosis única, quince corderos Corriedale en condiciones de estabulación y con homogeneidad en relación al peso, distribuidos en 3 grupos homogéneos (n= 5) con 8 (8D), 15 (15D) y 28 (28D) días de iniciada una infección artificial con 10.000_{L3} de *Haemonchus contortus*, fueron dosificados con una suspensión de NTF para uso oral en lanares (NAF 15%; 50mg/kg; administración oral). Para la determinación de la actividad de la AChE (análisis farmacodinámico), se les realizó la extracción de 0.5 mL de sangre a diferentes tiempos post-dosificación (0 a 6 horas). Una vez realizada la extracción, la muestra fue analizada por espectrofotometría²⁻³. Los datos de la actividad individual de la AChE en función del tiempo ($\mu\text{mol}/\text{mL}\cdot\text{min}$) luego de administrado NTF, fueron analizados mediante un análisis de Regresión No Lineal (software estadístico GraphPad) de acuerdo al Modelo Farmacodinámico de Recambio (Turnover) (dR/dT). Los tres grupos parasitados no presentaron diferencias en los perfiles de AChE (dR/dT) y en los valores de k_{out} (velocidad de desaparición de la AChE [min^{-1}]) entre 8D ($0.009\pm 0.002 \text{ min}^{-1}$); 15D ($0.009\pm 0.005 \text{ min}^{-1}$) y 28D ($0.008\pm 0.005 \text{ min}^{-1}$) (P=0.918, ANOVA) y de I_{max} (intensidad de inhibición de la AChE [0 a 1]) entre 8D (0.71 ± 0.02); 15D (0.91 ± 0.3) y 28D (0.67 ± 0.09) (P=0.402, Kruskal-Wallis), respectivamente. Los datos referenciados reflejan que el tiempo de establecido la infección parasitaria no es determinante en el comportamiento toxicodinámico del NTF. En ninguno de grupos se evidenciaron efectos adversos o toxicológicos.

Referencias Bibliográficas:

Castells, D.; Ferreira, G.; Suárez, G. Datos no publicados.

Ellman, G.; Courtney, K.D.; Valentino, A. y Featherstone, R.. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol.*, 1961, 7, 88:95.

Cerón, J.; Tecles, F. y Espín, J.C.. Comparison of different diluents and chromophores for spectrophotometric determination of livestock blood cholinesterase activity. *Research in Veterinary Science*, 1999, 67, 261 -266

EVALUACIÓN TOXICODINAMICA DE DOS FORMAS FARMACÉUTICAS DE NAFTALOFOS EN OVINOS

Suárez, G.¹; Castells, D.²; Ferreira, G.²; Eliopulos, N.¹; Bentancur, S.¹; Vázquez, M.³; Ibarra, M.³; Fagiolino, P.³

¹ Área Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL), Uruguay. gsuarez@adinet.com.uy ; gsuarez@fvet.edu.uy

³ Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República.

Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Naftalofos (NTF) es un antihelmíntico de la familia de los organofosforados, que se presenta como una de las alternativas farmacológicas para el control de cepas resistentes a Benzimidazoles, Imidazotiazoles y Avermectinas¹. Las formas farmacéuticas disponibles actualmente en Uruguay, son en suspensión extemporánea (REFERENCIA) o en suspensión lista para uso (TEST), ambas con igual indicación en su posología (50 mg/kg por vía oral). Si bien la forma farmacéutica TEST representa un potencial beneficio desde el punto de vista de la practicidad y de la seguridad para el usuario (menor contacto droga-operador), es necesario determinar que la calidad farmacotécnica de la misma no presente un potencial impacto farmaco-toxicológico negativo del NTF en la especie ovina. El objetivo del presente estudio fue establecer la potencial Bioequivalencia entre las alternativas farmacotécnicas del NTF, subrogado a un modelo Toxicodinámico, asumiendo que un modelo de Exposición - Respuesta (actividad de la acetilcolinesterasa [AChE]) vs. Tiempo contiene valiosa información acerca de la cinética del fármaco. Fue un estudio experimental aleatorio, cruzado y compensado a dosis única, con un período de lavado de 35 días entre ambas administraciones. Veintiún corderos Corriedale en condiciones de estabulación, libres de parásitos y con homogeneidad en relación al peso, se adjudicaron de forma aleatoria a 3 grupos homogéneos (n= 7): un grupo sin tratamiento farmacológico (grupo Control) y dos grupos dosificados por vía oral con las dos formulaciones comerciales de NTF para uso oral en lanares (dosis=50mg/kg). Para la determinación de la actividad de la AChE (análisis farmacodinámico), se les realizó la extracción de 0.5 mL de sangre a diferentes tiempos post-dosificación (0 a 6 horas). Una vez realizada la extracción, la muestra fue analizada por espectrofotometría²⁻³. Los datos de la actividad individual de la AChE en función del tiempo ($\mu\text{mol/mL}$) luego de administrado NTF, fueron analizados mediante un Modelo No Lineal Mixto (MNL) (software estadístico R) de acuerdo al Modelo Farmacodinámico de Recambio (Turnover) (dR/dT). Las dos formulaciones evaluadas presentaron diferencias en los perfiles de AChE en el tiempo (dR/dT) entre si y ambas con el grupo Control (P<0.05). La relación entre k_{out} (velocidad de desaparición de la AChE) y el I_{max} (intensidad de inhibición de la AChE) entre la formulación TEST/REFERENCIA fue de 1.35 (IC_{90%} 1.10:1.66; P=0,02) y 0.99 (IC_{90%} 0.98: 1.00; P=0,26), respectivamente. Los datos referenciados reflejan que la suspensión lista para uso alcanzó de forma más temprana la máxima inhibición con respecto a la suspensión extemporánea, sin reflejarse este hecho en una mayor intensidad de inhibición entre ambas formulaciones. Con ninguna de las formulaciones se evidenciaron efectos adversos o toxicológicos. Mayores estudios son necesarios para valorar el impacto en la eficacia parasitológica de las diferencias anteriormente mencionadas.

Referencias Bibliográficas:

- Lorenzelli, E.; Nari, A.; Macchi, I. y Dondo, E.. Prueba controlada de eficacia del Naftalofos en establecimientos con antecedentes de Resistencia antihelmíntica en ovinos. *Revista de Medicina Veterinaria*, 1996, 77, 173-180.
- Ellman, G.; Courtney, K.D.; Valentino, A. y Featherstone, R.. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol.*, 1961, 7, 88:95.
- Cerón, J.; Tecles, F. y Espín, J.C.. Comparison of different diluents and chromophores for spectrophotometric determination of livestock blood cholinesterase activity. *Research in Veterinary Science*, 1999, 67, 261 -266

INTOXICACIÓN MALICIOSA CON CARBOFURAN EN CANINOS. CONFIRMACIÓN POR CROMATOGRAFÍA GASEOSA ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Zeinsteger, P.¹; Oliver, C.²; Ledri, S.³; Daniele, M.¹; Mestorino, N.¹

¹ Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFyT). Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. 60 y 118 S/N (1900). Teléfono: 0221-423-6663. E-mail: pzeins@fcv.unlp.edu.ar

² Centro de Investigación y control del doping. Lotería de la Provincia de Buenos Aires.

³ Clínica Privada Ledri. General Ramírez 535, Urdinarrain, Entre Ríos.

Los carbamatos son sustancias utilizadas como pesticidas y nematodocidas en producción agrícola que poseen grado variable de toxicidad para los seres vivos de acuerdo a sus características químicas. Dentro del grupo el carbofuran es uno de los compuestos más tóxicos; como los demás integrantes, es un inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa. Las intoxicaciones con carbofuran y otros carbamatos en Medicina Veterinaria rara vez son accidentales y en la mayoría de los casos son intencionales, constituyendo envenenamientos. En este trabajo se presentan la evolución clínica y los métodos complementarios de diagnóstico que se realizaron para confirmar la intoxicación maliciosa y fatal en dos caninos. En una clínica privada de Urdinarrain (Provincia de Entre Ríos) se recibieron dos caninos, hembra Beagle de 10 años y macho mestizo de 5 años con signología compatible con intoxicación por inhibidores de acetilcolinesterasa. Los pacientes presentaban miosis, salivación profusa, taquipnea, hipertermia (40 °C), fasciculaciones y la hembra además convulsiones. Entre los medicamentos utilizados para tratar a los animales se administró atropina por vía parenteral y benzodiacepinas; a las pocas horas mejoraron notablemente y fueron dados de alta. Pasadas seis horas los pacientes fueron internados nuevamente con cuadro agravado y lamentablemente murieron pese a los intentos del veterinario por salvarlos. Uno de ellos vomitó, antes de morir, un trozo de carne parcialmente digerida que poseía una pasta de color rosa adherida en gran parte de su superficie. La propietaria de ambos animales concurreó horas después con trozos de cebo que encontró en su patio con el mismo material adherido. Ambas muestras fueron remitidas al laboratorio donde se procesaron para la extracción de principios tóxicos sospechando contaminación con pesticidas. Los extractos obtenidos fueron analizados por cromatografía gaseosa (CG) acoplada a espectrometría de masas (EM) utilizando un cromatógrafo de gases módulo Agilent 6890 acoplado a un espectrofotómetro de masa modelo 5973. El resultado de la CG-EM confirmó la presencia de carbofuran y sus metabolitos. Ésta técnica resulta sensible para la detección de éste y otros pesticidas aún en concentraciones muy bajas, pudiendo analizarse también otras muestras biológicas como orina, saliva y sangre. Conjuntamente con los dos casos aquí citados, otros veterinarios de la zona se contactaron con nuestro laboratorio informando sobre situaciones similares, con tratamientos exitosos o bien desenlaces fatales. Se deja constancia sobre el uso malintencionado del carbofuran en cebos por personas inescrupulosas y se pondera la ardua tarea que realizaron los veterinarios para salvar a sus pacientes.

Referencias Bibliográficas:

- Binev R, Valchev I, Russenov A, Nikolov Y. Clinical toxicological investigation on acute carbofuran intoxication in dogs. *Bulg J Med.* 2014; 17: 61-68.
- Gupta RC. Toxicology of organophosphates & carbamates. 1st Edition. Elsevier. 2005; Pp. 768.
- Lacassie E, Marquet P, Gaullier JM, Dreyfuss MF, Lachatre G. Sensivity and specific multiresidue methods for determining pesticides of various clases in clinical and forensic toxicology. *Forensic Science International.* 2001; 121: 116-125.
- Osweller GD, Hovda LR, Brutlag AG, Lee JA. Blackwell's Five-Minute Veterinary Consutant Clinical Companion: Small Animal Toxicology. Ed. Wiley-Blackwell. 2010; Pp. 888.

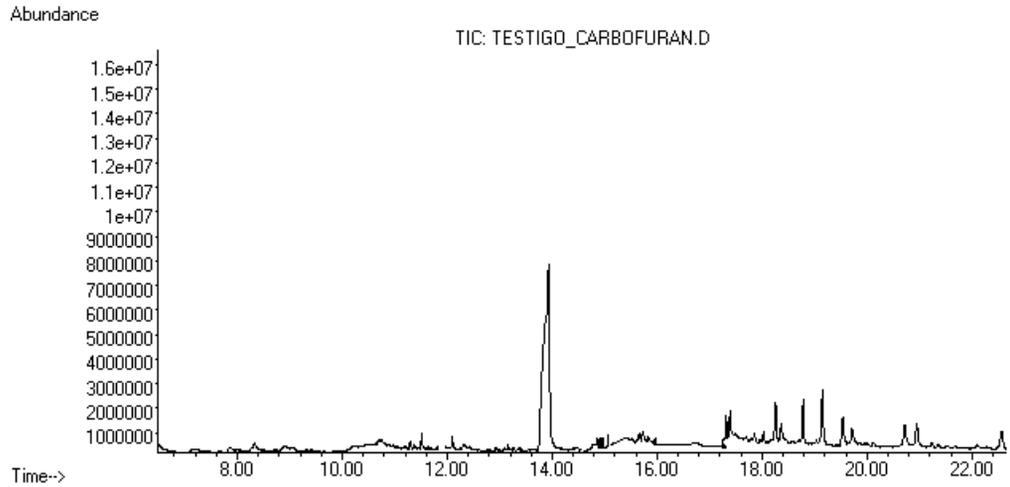


Figura 1. Cromatografía gaseosa y espectrometría de masa (CG-EM) de un testigo de carbofuran. El pico a los catorce minutos corresponde a carbofuran.

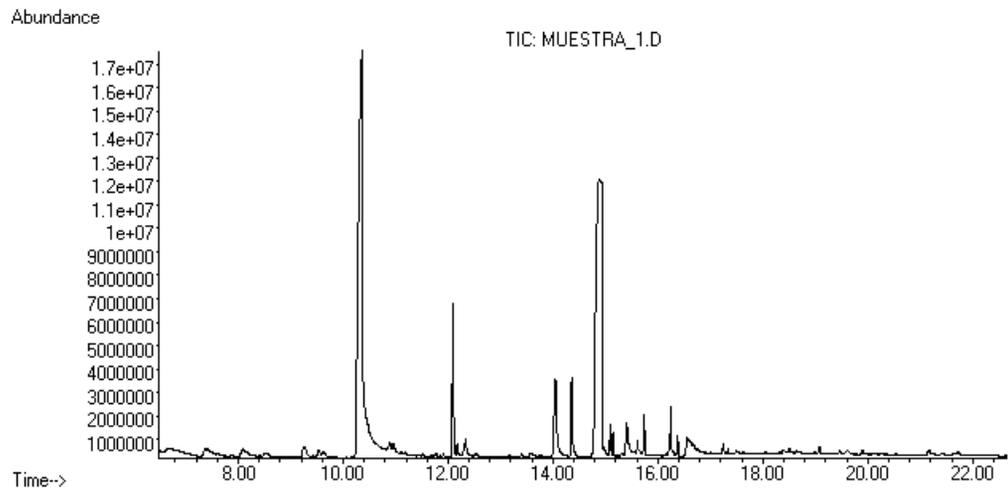


Figura 2. CG-EM de la muestra de contenido estomacal. El pico a los catorce minutos corresponde a carbofuran.

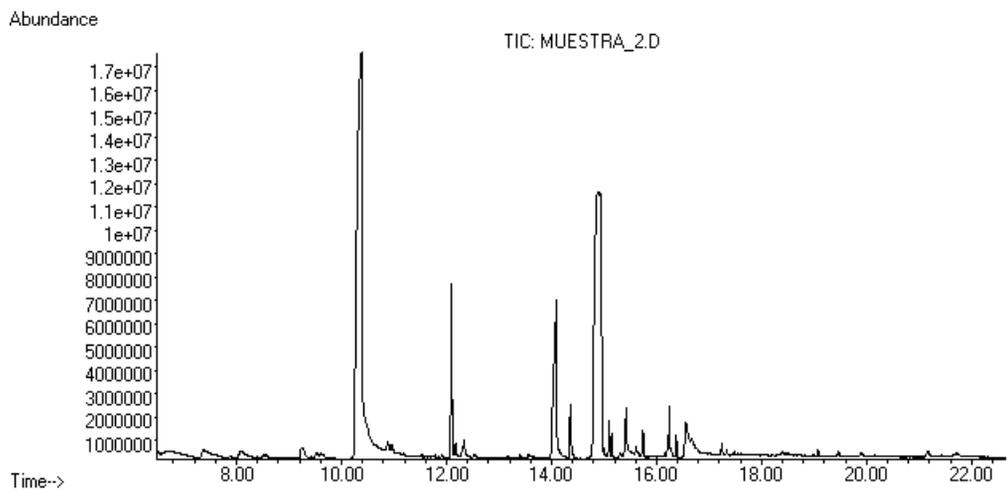


Figura 3. CG-EM de la muestra de cebo. El pico a los catorce minutos corresponde a carbofuran.

EFFECTOS DE LA INCORPORACIÓN DE OXIDO DE ZINC EN EL ALIMENTO PRE-INICIAL DE LECHONES LACTANTES

Bordone F; Mantoan E; Colla C; Rabe G; Patalano C; Perassi M; Dorsch M; Cerrutti J.
Facultad de Ciencias Veterinarias, UNR. jorcerrutti@yahoo.com.ar

Existe abundante bibliografía acerca de la eficacia del óxido de zinc (ZnO) para reducir la aparición de diarreas, la mortalidad y mejorar el crecimiento en lechones postdestete (1). Sin embargo, hay muy pocos datos acerca de la suplementación con ZnO en la dieta pre-inicial de lechones lactantes, tanto con respecto a su eficacia en prevención de diarreas como a su posible toxicidad. En lechones destetados suplementados con 2500 ppm de ZnO durante un mes, se han observado vacuolas citoplasmáticas en hepatocitos compatibles con cambio graso, aunque sin signos de enfermedad (2). En el Módulo del sector Porcinos de la Facultad, se observa alta incidencia de diarreas en lechones lactantes de 15 a 20 días de edad, habiéndose aislado en algunos casos como agente causal a *E coli* y en un caso *Klebsiella spp*, con un perfil de resistencia a varios antimicrobianos (ATM). También se han diagnosticado algunas diarreas causadas por coccidios. Se ha intentado retirar el uso de ATM en la dieta y se pensó en incorporar alternativas como el ZnO. Los resultados previos en el Módulo mostraron una menor incidencia de diarreas en cerdos lactantes tratados con ZnO pero se necesitaba seguir los estudios en un mayor número de animales. Como objetivo, nos propusimos seguir evaluando los efectos del ZnO en el alimento pre-inicial desde que comienzan a ingerir sólidos (4-5 días de vida) hasta el destete. Se dividieron las camadas con sus respectivas madres (n=64) al azar para recibir la dieta pre inicial con (2000 ppm) o sin ZnO. Se confeccionaron fichas en las cuales se consignó por madre: fecha de parto, n° de lechones nacidos, n° muertos en el peri-parto, aparición de diarrea, ATM usados, causa del episodio de diarrea (cuando no se aisló el agente causal, se consideraba etiología bacteriana a las diarreas que respondían rápidamente a la aplicación de ATM y coproparasitológico negativo), n° de lechones destetados, fecha de destete, edad al destete, n° muertos por diarreas, n° muertos por otras causas. La detección de diarreas se realizó visualmente para cada camada (no individualmente) por suciedad de los miembros posteriores o zona anal y presencia en la paridera correspondiente de materia fecal anormal. La asociación entre la suplementación con ZnO y la presentación de diarreas se evaluó con una prueba chi-cuadrado de independencia (GraphPad InStat) ($p \leq 0.05$). El grupo I con ZnO constó de 29 camadas de cerdos y el grupo II sin ZnO con 35 camadas. Los resultados mostraron igual incidencia de camadas con diarrea en ambos grupos (62% con ZnO vs 63% sin ZnO, $p = 0.9483$). Comparando el número de lechones que padecieron diarreas tampoco hubo diferencias significativas ($p = 0.4664$). El menor tamaño de las camadas podría influenciar el estado general de los lechones por menor competencia en la lactancia pero también, en nuestro caso, por menor ingestión del alimento pre-inicial. Se discriminaron en: camadas con 10 o más lechones y camadas con menos de 10 lechones. No hubo diferencias significativas en el grupo I ($p = 0.0828$) ni en el grupo II ($p = 0.4129$). Al azar, quedaron camadas de similar número de lechones entre grupos (mediana, grupo I=9; grupo II= 10) (test Mann-Whitney, $p = 0.9512$). La edad al destete tampoco presentó diferencias (mediana, grupo I= 33 vs grupo II= 37 días). La incidencia de diarreas resulta muy alta (69%) estando involucrados indudablemente diferentes factores (manejo, alimentación, instalaciones, etc). Las muertes por diarreas involucró al 6% de los animales enfermos, sin diferencias significativas entre el grupo I y grupo II ($p = 0.8263$). Tampoco hubo diferencias entre grupos en las muertes de lechones por otras causas ($p = 0.0698$), aunque con tendencia a ser mayor sin ZnO. Como conclusión, la suplementación con ZnO al alimento pre-inicial no sería de utilidad para la prevención de diarreas en el periodo analizado. Si bien en esta etapa no hubo indicios de toxicidad del ZnO en lechones lactantes, según número de lechones destetados y muertes por diarreas u otras causas, se deben tener en cuenta los antecedentes que ameritarían un estudio histopatológico.

Referencias Bibliográficas:

- Fairbrother J. Prevención de diarreas por *Escherichia coli* en lechones. Suis, 2011. nº81, Acceso en IVIS.
- Jensen-Waern, M., Johannisson, A., Melin, I, Petersson, I, Wallgren, P. Dietary zinc oxide in weaned pigs - effects on performance, tissue concentrations, morphology, neutrophil functions and faecal microflora. *Research in Veterinary Science* 1998, 64, 225-231.
- Caihong Hu, Juan Song, Zhaotong You, ZhaoShuang Luan and Weifen Li. Zinc Oxide–Montmorillonite Hybrid Influences Diarrhea, Intestinal Mucosal Integrity, and Digestive Enzyme Activity in Weaned Pigs. *Biological Trace Element Research*, Online First™, 27 April 2012.

Tablas:

Fechas de parto	ZnO	número de lechones totales	Individuos con diarrea	Camadas con diarrea	Muertos por diarreas	Muertos por otras causas	Numero de lechones destetados por camada (mediana)
desde 08/2012 hasta 08/2013 y desde 01/2014 hasta 04/2014	Sí	231	164/231 (71%)	18/29 (62%)	9/164 (5%)	3/231 (1%)	9 (3-13)
	No	300	203/300 (68%)	22/35 (63%)	13/203 (6%)	13/300 (4%)	8 (4-12)

Con ZnO:

	Nº de camadas		Total
	con diarrea	sin diarrea	
= o >10 lechones	11 (38%)	3 (10%)	14 (48%)
< 10 lechones	7 (24%)	8 (28%)	15 (52%)
Total	18 (62%)	11 (38%)	29 (100%)

Sin ZnO:

	Nº de camadas		Total
	con diarrea	sin diarrea	
>o= 10 lechones	11 (31%)	7 (20%)	18 (51%)
< 10 lechones	11 (31%)	6 (17%)	17 (49%)
Total	22 (63%)	13 (37%)	35 (100%)

INMUNOMODULADORES Y SU ACCIÓN SOBRE LA RESPUESTA A LA VACUNACIÓN DE PERROS CONTRA EL VIRUS DE LA RABIA

Eliopulos, N.¹; Calero, D.²; Caresani, B.²; Suárez, G.¹; Puentes, R.^{2,*}

1. Área Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

2. Área Inmunología, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

* Autor para correspondencia: rpuentes@adinet.com.uy

Según la Organización Mundial de Salud Animal¹ (OMS) la forma más eficaz para reducir los casos de rabia anuales en humanos es a través de vacunaciones en perros y gatos, dado que el 90 % de los mismos son debido a mordeduras de perros infectados con el virus. En países de la región, donde se ha evaluado el nivel de protección de perros vacunados contra el virus de la rabia, se han encontrado variaciones importantes. Los objetivos de este trabajo fue evaluar la respuesta inmune humoral contra la rabia en perros inmunodeprimidos e inmunoestimulados farmacológicamente con drogas comerciales. Para esto se evaluó el título de anticuerpos anti-rábicos los días 0, 30, 60 y 120, en perros inmunizados los días 0 y 30 con una vacuna monovalente (Grupo 1 - control), que estaban en tratamiento con triamcinolona acetonido durante la inmunización (Grupo 2 - inmunodeprimido) y que habían sido inmunoestimulados al momento de la inmunización con una preparación comercial basada en *Escherichia coli* y *Proponilbacterium granulorum* (Grupo 3 - inmunoestimulados). En términos generales los resultados obtenidos indican que en los tres grupos, todos los animales pudieron superar el límite mínimo de anticuerpos para estar protegido según la OMS (0.5 UI/ml) luego de la primovacuna (día 30) y la revacunación (día 60). En conclusión, aunque se encontraron diferencias significativas en cuanto al título de anticuerpo en el grupo inmunodeprimido, es viable la vacunación de caninos contra la rabia bajo el efecto del corticoide empleado al menos en la misma dosis, aunque la respuesta inmune sea significativamente menor. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en el título de anticuerpos contra la rabia, cuando se les administró a los animales el inmunoestimulante en una única dosis.

Referencias Bibliográficas:

Organización Mundial de Sanidad Animal. (OIE) (2011) Manual of Diagnostic Test and Vaccines for Terrestrial Animals. Version adopted by the World Assembly of Delegates of the OIE in May 2011, 1:20.

EVALUACIÓN DEL EFECTO CLASTOGÉNICO DE DOXICICLINA EN CÉLULAS CHO K1

De Luca, J.C.^{1,2}; Daniele, M.R.³; Marchetti, M.L.³; Mestorino, N.³

Instituto de Genética Veterinaria "Fernando Noel Dulout" Facultad de Ciencias Veterinarias. (UNLP-CONICET). ²CONICET. ³Laboratorio de estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFyT) Facultad de Ciencias Veterinarias. (UNLP) 60 y 118 s/n. CC. 296. 1900 La Plata.

jdeluca@fcv.unlp.edu.ar-noram@fcv.unlp.edu.ar

El potencial impacto de los agentes genotóxicos de nuestro ecosistema se ha enfatizado enormemente a partir de los recientes descubrimientos sobre la base molecular del cáncer. Los fármacos en general y los antibióticos en particular pueden entrañar altos riesgos de genotoxicidad para las poblaciones humanas además de poseer otras características de interés para la toxicología genética. La presencia de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal (carnes, leche, huevos, miel y sus subproductos -quesos, mantecas, dulces, grasas alimentarias-) ocasiona una gran preocupación para la Salud Pública. Las tetraciclinas constituyen una familia de antibióticos ampliamente utilizados en medicina veterinaria y humana ¹. Dentro de este grupo, la doxiciclina (DOX) es una de las más empleadas, ya que presenta amplio espectro de actividad frente a microorganismos Gram positivos y Gram negativos, Micoplasmas, Rickettsias y protozoos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar en células CHO K1 de ratón la inducción de aberraciones ocasionadas por doxiciclina (DOX) en concentraciones inferiores a los límites máximos de residuos establecidos (LMR -300 ppb-).

Se utilizaron como unidades experimentales células de fibroblastos de ovarios de hámster (CHO-K1). Las mismas se cultivaron en medio F10 de Ham (Gibco BRL) suplementado con 10 % de suero bovino fetal y antibiótico (50 UI de penicilina y 50 µg/mL de estreptomycin) en una atmósfera húmeda con 5 % de CO₂; en un matraz Falcon T-25 durante un ciclo de 18h. Las concentraciones evaluadas de DOX fueron: 0_{mc} (Células sin tratar control -medio de cultivo-); 0_{sd} (Células tratadas con la solución de dilución sin DOX); 20; 100 y 225 ng/ml de DOX. Previamente, dos horas antes las células fueron expuestas a la acción de la colchicina (0,1 mg/ml). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de χ^2 . Se analizaron 200 células por cada uno de los puntos experimentales antes descritos.

El análisis estadístico de los resultados, reveló que sólo la dosis más alta de DOX incrementó de manera significativa la frecuencia de aberraciones cromosómicas cuando se la comparó con el control (células no tratadas) (17 % vs 5 % respectivamente; $p < 0,05$). Los resultados obtenidos demuestran la capacidad de DOX de inducir aberraciones cromosómicas en células de mamíferos, aún en concentraciones por debajo de los LMR -225 ng/mL-. Hasta el momento son escasos los estudios realizados tendientes a evaluar las aberraciones genéticas ocasionadas por este compuesto en niveles inferiores de los límites antes mencionados. Los compuestos policíclicos aromáticos presentes en las partículas del aire tienen una gran capacidad de dañar el DNA². Debido a la naturaleza aromática de la DOX, es necesario evaluar su genotoxicidad ³. En el presente estudio, este efecto tóxico ha sido evaluado durante un breve período de exposición a DOX, lo que nos lleva a inferir que cuando la exposición a bajas concentraciones es más prolongada, el efecto genotóxico será mayor.

Referencias Bibliográficas:

- Mestorino N, Marchetti L, Mariño Hernández E, Errecalde JO. Pharmacokinetics and tissue residues of the combination oxytetracycline-diclofenac in cattle. **OIE** Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 2007; 26: 679-690.
- Picco, S. J., J. C. D. Luca, G. Mattioli and F. N. Dulout. DNA damage induced by copper deficiency in cattle assessed by the Comet assay. *Gen. Tox. Env. Muta.* 2001; 498(1-2): 1-6.
- Synder, RD. and Green JW. A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. *Mutat. Res.* 2001; 488: 151-169.

Tabla I: Frecuencia de aberraciones cromosómicas obtenidas cada 200 células a partir del análisis citogenético de los diferentes tratamientos con doxiciclina

	Células Analizadas	Células Normales %	Células Anormales %	AI' %	AI'' %	B' %	B''%
Ctrol	200	94,5	5,5	2,5	1,5	0,5	1,0
FM	200	91,5	8,5	2,5	3,5	1,5	1,0
20 ng	200	90,5	9,5	2,5	2,5	2,0	2,5
100 ng	200	89,5	10,5	3,5	3,0	2,0	2,0
225 ng	200	87,0	13,0	2,5	4,5	3,0	3,0
Total	1000	90,6	9,40	2,7	3,0	1,8	1,9

**ACTIVIDAD REPELENTE E INSECTICIDA DE EXTRACTOS VEGETALES SOBRE
*TRITOMA INFESTANS***

Dadé, M.^{1,2,3}; Daniele M.^{2,3}; Buchamer, A.³; Schinella, G.¹; Mestorino N.^{2,3}

¹Cátedra de Farmacología Básica (General y Farmacodinamia), Facultad de Ciencias Médicas. UNLP; ² Cátedra de Farmacología y Toxicología, Facultad de Ciencias Veterinarias. UCCuyo Sede San Luis; ³ Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFYT) Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. 60 y 118 s/n, 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina.
martindade26@hotmail.com

En Argentina *Triatoma infestans* (vinchuca) representa el principal vector transmisor de la Enfermedad de Chagas. En las últimas décadas, gracias a distintos programas e iniciativas, se logró el retroceso de *T. infestans* de extensas zonas del país. Sin embargo cabe destacar la aparición de resistencia a los insecticidas piretroides utilizados durante las campañas de lucha contra el vector. Por esta razón en la actualidad se generó la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para controlar al vector. El uso de productos naturales como fuente de insecticidas biológicos se erige como una de las estrategias de mayor proyección.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la capacidad repelente e insecticida de 15 extractos de plantas medicinales utilizadas en China y en la zona del Mediterráneo. Las plantas evaluadas fueron: *Angelica pubescens*, *Angelica dahurica*, *Angelica sinensis*, *Astragalus membranaceus*, *Codonopsis pilosula*, *Coptis chinensis*, *Curcuma aromatica*, *Forsythia suspensa*, *Haplophyllum hispanicum*, *Inula viscosa*, *Phellodendron amurense*, *Ranunculus sceleratus*, *Scrophularia auriculata*, *Phagnalon rupestre* y *Helichrysum shtoecha*. Los extractos liofilizados fueron disueltos en acetona al 1, 0.5 y 0.1% (p/v). Para conocer la actividad repelente de cada uno de los extractos, se utilizaron papeles de filtro de 9 cm de diámetro colocados en potes de plástico y divididos en dos, una de las mitades se impregnó con 0.5 mL de extracto y la otra mitad no fue tratada. Como control negativo, una de las mitades recibió 0.5 mL de acetona y la otra mitad no fue tratada, siguiendo los protocolos de la Organización Mundial de la Salud (1). En cada pote se colocaron 5 ninfas de quinto estadio de *T. infestans*. A las 24, 48 y 72 h se registró la distribución de los insectos sobre el papel de filtro. El porcentaje de repelencia se calculó aplicando la siguiente fórmula:

$$(RC - 50) \times 2$$

Donde RC es el porcentaje de vinchucas que se encuentran en la mitad del papel de filtro sin tratar. Para medir la capacidad insecticida, se impregnaron papeles de filtro de 9 cm de diámetro con 1 mL de cada solución de los extractos. Se agregaron en cada pote 10 vinchucas, que se mantuvieron durante una hora en contacto con el papel tratado, luego los insectos fueron trasladados a nuevos potes (libres de extractos), registrándose a las 72 hs el porcentaje de mortalidad.

En cuanto a la actividad repelente de los extractos evaluados no existió, a la menor concentración (0.1% p/v) ensayada, diferencia significativa alguna con el control negativo con ninguna de las plantas. Sin embargo a 1 y 0.5% (p/v) en los tres tiempos de observación demostraron actividad repelente los extractos: *H. hispanicum* (78%), *Forsythia suspensa* (68%), *Phellodendron amurense* (90%), *A. membranaceus* (85%), *A. dahurica* (73%) y *A. pubescens* (95%) (Tabla 1). Ninguno de los extractos demostró actividad insecticida mayor a la observada en los potes control. Con los resultados obtenidos podemos conjeturar que aquellos extractos que demostraron poseer actividad repelente podrían servir en el futuro como una fuente de compuestos de utilidad para la lucha contra *T. infestans*.

Referencias Bibliográficas:

World Health Organization. Protocolo de evaluación de efecto insecticida sobre triatominos. WHO/UNDP/WB/TDR. Acta Toxic Argent. 1994;2(1-2):29-31.

Tabla 1: porcentaje de repelencia (PR) de los distintos extractos a las tres concentraciones evaluadas (1, 0.5, 0.1 p/v). Se remarcan en sombreado los porcentajes que fueron significativamente diferentes al porcentaje obtenido con el control.

Planta	Órgano	Extracto	Porcentaje de repelencia		
			1% (p/v)	0.5% (p/v)	0.1% (p/v)
<i>Angelica pubescens</i>	Raíz	Etanol 70%	95.5 ± 6.2	86.6 ± 12.5	2.22 ± 28.5
<i>Angelica dahurica</i>	Raíz	Agua	68.8 ± 28.1	44.4 ± 26.9	2.22 ± 28.5
<i>Angelica sinensis</i>	Corteza	Etanol 70%	-6.66 ± 29.7	6.66 ± 33.8	-2.22 ± 22.9
<i>Astragalus membranaceus</i>	Raíz	Etanol 70%	86.6 ± 12.5	64.4 ± 31.4	11.1 ± 18.4
<i>Codonopsis pilosula</i>	Raíz	Agua	2.22 ± 29.2	6.66 ± 33.8	2.22 ± 17.1
<i>Coptis chinensis</i>	Raíz	Metanol	-2.22 ± 23.4	2.22 ± 17.1	11.1 ± 25.1
<i>Curcuma aromatica</i>	Rizoma	Agua	6.66 ± 25.1	-11.1 ± 31.4	-2.22 ± 35.2
<i>Forsythia suspensa</i>	Fruta	Etanol	68.8 ± 17.7	51.1 ± 28.1	-6.66 ± 33.8
<i>Haplophyllum hispanicum</i>	Partes aéreas	Metanol	77.7 ± 6.2	46.6 ± 23.4	11.1 ± 21.7
<i>Inula viscosa</i>	Partes aéreas	Metanol	-11.1 ± 17.1	2.22 ± 18.8	-6.66 ± 23.4
<i>Phellodendron amurense</i>	Corteza Raíz	Metanol	86.6 ± 18.8	77.7 ± 17.1	2.22 ± 38.4
<i>Ranunculus sceleratus</i>	Partes aéreas	Metanol	-2.22 ± 18.8	-2.22 ± 18.5	6.66 ± 25.6
<i>Scrophularia auriculata</i>	Partes aéreas	Metanol	-2.22 ± 23.4	2.22 ± 17.1	2.22 ± 23.4
<i>Phagnalon rupestre</i>	Raíz	Metanol	-2.22 ± 18.8	- 2.22 ± 29.7	-6.66 ± 12.4
<i>Helichrysum shtoecha</i>	Raíz	Metanol	-11.1 ± 18.8	11.1 ± 17.5	-15.1 ± 17.1

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIEMÉTICA DEL MAROPITANT EN PERROS MEDICADOS CON MORFINA Y ACEPROMACINA: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO A SIMPLE CIEGO

Lorenzutti, A. M. ¹; Litterio, N. J. ¹; Himelfarb, M. A. ¹; Zarazaga, M. P. ¹; Martín Flores, M. ²
¹Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina. ²Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York, USA. matiaslorenzutti@hotmail.com

La morfina es un opiáceo comúnmente utilizado para la premedicación anestésica y la analgesia postquirúrgica en perros. Sus efectos secundarios gastrointestinales incluyen estreñimiento, salivación, náuseas, vómitos y defecación. El vómito y la regurgitación son efectos secundarios indeseables, ya que producen malestar del paciente, e incrementan los riesgos de neumonitis por aspiración, esofagitis y/o estenosis esofágica. La incidencia de vómitos inducidos por la morfina en perros es de aproximadamente 50 - 75%. La morfina es asociada frecuentemente a acepromacina en la premedicación anestésica. La acepromacina posee un efecto antiemético eficaz sólo cuando se administra 15 minutos antes de la morfina en perros, por lo que su administración conjunta no produce un efecto antiemético significativo. El maropitant es un antagonista del receptor de neuroquinina-1 aprobado para el tratamiento y prevención del vómito en perros. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia antiemética del maropitant frente a los vómitos inducidos por morfina, cuando se administró en forma simultánea o antes de la misma.

Se llevo a cabo un ensayo clínico controlado, aleatorizado a simple ciego. Para ello se utilizaron 60 perros sanos, categoría ASA I, que fueron sometidos a ovariectomía u orquiectomía, pertenecientes a un programa de control poblacional. Todos los perros fueron sedados con morfina (0,5 mg/kg) y acepromacina (0,05 mg/kg) vía intramuscular (considerado tiempo 0; T₀). Los animales fueron asignados aleatoriamente a uno de tres tratamientos: un grupo recibió maropitant (1 mg/kg) administrado 30 minutos antes (T₋₃₀) de la morfina y acepromacina, y un volumen equivalente de solución salina a T₀ (M_{Pre}; n = 20); otro grupo recibió la misma dosis de maropitant administrada a T₀ y un volumen equivalente de solución salina administrada a T₋₃₀ (M₀; n = 20); mientras que el grupo control recibió el volumen equivalente a la dosis de maropitant a T₀ y T₋₃₀ (C; n = 20). Todos los tratamientos se hicieron por vía subcutánea. La administración de los fármacos y la toma de datos fueron realizadas por un médico veterinario que desconocía la asignación de los tratamientos. Luego del T₀, se registró durante 30 minutos el desarrollo de salivación, arcadas o vómitos. También se registró el tiempo en que se produjo el primer evento emético y la cantidad de vómitos por perro. La distribución de los datos de edad, peso, el tiempo hasta el primer evento emético y la cantidad de eventos eméticos resultaron no paramétricos, por lo que se utilizó un test de Kruskal-Wallis para su análisis. Los datos de sexo e incidencia de salivación, arcadas o vómitos fueron analizados con un test de Chi cuadrado. Se estableció un nivel de significancia de p < 0,05.

No se observaron diferencias de edad, peso y sexo (tabla 1). La incidencia de arcadas y vómitos fue menor en el grupo M_{T_{Pre}}. El tiempo al primer evento emético fue similar en todos los grupos pero el número de vómitos por animal fue significativamente menor en el grupo M_{T_{Pre}} (tabla 2).

El maropitant (1 mg/kg) administrado por vía subcutánea, redujo la incidencia de arcadas en un 65% (25% vs 70%) y vómitos en un 70% (15% vs 50%). Además, redujo significativamente la cantidad de vómitos por animal. En conclusión, los resultados obtenidos demuestran que el maropitant fue eficaz en la prevención de los vómitos y náuseas inducidas por la administración intramuscular de morfina y acepromacina, cuando se administró 30 minutos antes de la premedicación. Así, el maropitant podría resultar beneficioso en el ámbito clínico, mejorando la comodidad y seguridad del paciente.

Referencias Bibliográficas:

- Conder, G. A.; Sedlacek, H. S.; Boucher, J. F.; Clemence, R. G. Efficacy and safety of maropitant, a selective neurokinin1 receptor antagonist, in two randomized clinical trials for prevention of vomiting due to motion sickness in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2008. 31: 528 – 532.
- Lamata, C.; Loughton, V.; Jones, M.; Alibhai, H.; Armitage-Chan, E.; Walsh, K.; Brodbelt, D. The risk of passive regurgitation during general anaesthesia in a population of referred dogs in the UK. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 2012. 39: 266 – 274.
- Lamont, L. A.; Mathews, K. A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. *In: Tranquilli, W. J.; Thurmon, J. C.; Grimm, K. A. Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4° ed. Blackwell Publishing Professional. 2121 State Avenue, Ames, Iowa. USA. 2007.
- Valverde, A.; Cantwell, S.; Hernández, J.; Brotherson, C. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 2004. 31: 40 – 45.
- Vail, D. M.; Rodabaugh, H. S.; Conder, G. A.; Boucher, J. F.; Mathur, S. Efficacy of injectable maropitant (Cerenia™) in a randomized clinical trial for prevention and treatment of cisplatin-induced emesis in dogs presented as veterinary patients. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2007. 5: 38 – 46.
- Wilson, D. V.; Evans, A. T.; Miller, R. Effects of preanesthetic administration of morphine on gastroesophageal reflux and regurgitation during anesthesia in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2005. 66: 386 – 390.
- Wilson, D. V.; Evans, A. T.; Mauer, W. A. Pre-anaesthetic meperidine: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 2007. 34: 15 – 22.

Tabla 1: Distribución de edad, peso y sexo entre los grupos C, M₀ y MT_{Pre}.

Variable	C (n = 20)	M₀ (n = 20)	M_{Pre} (n = 20)	Valor p
Edad (años)	2,00 (0,50 – 12,00)	3,00 (0,67 – 7,00)	2,00 (0,50 – 14,00)	0,5295
Peso (kg)	13,25 (3,50 – 27,60)	12,75 (4,70 – 23,30)	9,90 (4,80 – 29,30)	0,3946
Sexo (machos)	1/20	1/20	3/20	0,4178

Los datos de edad y peso se expresan como media (min – max).

Tabla 2: Incidencia de salivación, arcadas, vómitos, tiempo al primer evento emético y número de vómitos por perro en los grupos C, M₀ y MT_{Pre}.

Variable	C (n = 20)	M₀ (n = 20)	M_{Pre} (n = 20)	Valor p
Salivación	18/20 (90%)	16/20 (80%)	18/20 (90%)	0,5616
Arcada	14/20 (70%)	14/20 (70%)	5/20 (25%)*	0,0043
Vómitos	10/20 (50%)	11/20 (55%)	3/20 (15%)*	0,0191
Primer evento emético (min)	3,21 (2,00 – 10,93)	5,00 (3,00 – 10,00)	3,33 (2,00 – 6,50)	0,1857
Eventos eméticos	0,50 (0,00 – 2,00)	1,00 (0,00 – 3,00)	0,00 (0,00 – 1,00)*	0,0143

Los datos de primer evento emético y cantidad de vómitos por perro se expresan como media (min – max). (*) indica diferencias significativas con respecto a C y M₀.

VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE SUPERVIVENCIA DE *EISENIA FOETIDA* PARA EVALUAR EL EFECTO ANTIHELMINTICO EN EXTRACTOS VEGETALES. ESTUDIOS PRELIMINARES.

Pombar, A.S.; Fernández, J. G.; Toso, R.E.; Toribio, M.S.
Cátedra de Farmacología. CIDEF. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLPam.
andreapombar@hotmail.com

La investigación de sustancias provenientes del reino vegetal resulta muy interesante en la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antiparasitaria, entre otras. Para realizar estudios de cribado utilizando métodos convencionales se necesita mantener animales en condiciones que permitan la infestación y recuperación de materia fecal. Además de que este procedimiento es estacionario, también requiere de un procesamiento posterior en el laboratorio para obtener larvas tipo III, por ejemplo de *Haemonchus contortus*. El método de obtención de *Eisenia foetida* no posee los inconvenientes mencionados, sin embargo algunos autores mencionan dificultades en la correlación de los resultados obtenidos con esta especie respecto a los parásitos gastrointestinales de los mamíferos. Teniendo en cuenta lo expuesto, en este trabajo se llevará a cabo estudios comparativos entre el método de supervivencia de la *Eisenia foetida* y métodos convencionales. El objetivo es determinar si existe correlación entre los resultados que permita validar su uso para seleccionar en forma preliminar la posible presencia de efecto antihelmíntico en los extractos vegetales almacenados en el Banco de extractos del Centro de Investigación y Desarrollo de Fármacos de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLPam (CIDEF). En esta primera etapa se realizó la técnica de motilidad y supervivencia de *Eisenia foetida*, (lombriz de tierra variedad Californiana), como modelo biológico, en estadio adulto, con un tamaño de 10 a 12 cm de longitud. Se formaron grupos de cinco especímenes cada uno, se colocaron en placas de petri que contenían: Grupo Testigo: agua destilada, Grupo Control Positivo: piperazina al 2%, Grupos Tratados: distintos grupos se pusieron en contacto con diferentes extractos vegetales disueltos en agua destilada en concentraciones de 1 %, 2,5%, 5% y 10%. La actividad de los extractos sobre *Eisenia foetida* se evaluó mediante observación directa. Se consideró motilidad y supervivencia en función del tiempo y alteración del tegumento. El Grupo Testigo no mostró cambios durante 5 horas de observación, mientras que en el Grupo Control Positivo el tiempo de parálisis fue de 4'15" y el tiempo de muerte 10'. En la Tabla 1 se observa los efectos de los extractos vegetales.

La mayoría de los métodos utilizados como cribado antihelmíntico para evaluar la actividad en nematodos de vida libre y nematodos parásitos tienen ventajas e inconvenientes. El método de la motilidad y supervivencia de la *Eisenia foetida* permite: a) disponer de la especie durante todo el año b) seleccionar fácilmente el estadio o fase de desarrollo c) facilidad en la manipulación y el mantenimiento d) condiciones de cultivo sencillas e) objetividad en la evaluación (simple de observar los movimientos, degradación del tegumento y de determinar el efecto letal). Los resultados obtenidos demuestran que la efectividad de nueve de las plantas en diferentes concentraciones es coincidente con los datos etnofarmacológicos que referían al uso popular como antiparasitarios. En la próxima etapa se evaluarán los mismos extractos a iguales concentraciones frente a larva III de *Haemonchus contortus*, *Caenorhabditis elegans* y *Ancylostoma caninum*. El análisis de los resultados permitirá definir si el modelo experimental de motilidad y supervivencia de la lombriz californiana puede constituirse en un método adecuado para la preselección de extractos vegetales.

Referencias Bibliográficas:

Martínez Grueiro MM. Cribado antihelmíntico primario. *Analecta Veterinaria*. 2002; 22:32-49.
Lamberti RO; Troiani HO; Steibel PE; Toso RE; Boeris MA; Gino LM; Calvo CD; Bertorello Mascaró G; Giraud M; Genero, G. Cribado Antihelmíntico de plantas recolectadas en la provincia de La Pampa. *Ciencia Veterinaria*. 2009;11: 26-31.

Payrol JA; Gonzalez Mosquera DM; Meneses A; de la Cruz M; Banze F; Martínez MM; López OR: Determinación de Parámetros Farmacognósticos y Bromatológicos y Evaluación de la Actividad Antiparasitaria de un preparación obtenida del Fruto *Bromelia pinguin* L. que crece en Cuba.2005. Acta Farmacéutica Bonaerense. 2005; 24(3): 377-382.

Olive A; Silveira Prado E; Peña Rodríguez, F; Camacho Escandón, M C; Arce González, M A; Actividad antihelmíntica in vitro de extractos de *Azadirachta indica* A Juss, *Momordica charantia* L. y *Chenopodium* (Teloxys) ambrosioides L. WeberREDVET. Revista Electrónica de Veterinaria [en línea] 2006, VII en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63612653001>>.

Tabla 1: Efecto de extractos vegetales sobre: motilidad, alteración del tegumento, tiempo de parálisis y de muerte de *Eisenia foetida*.

Nombre científico	Concentración	Tiempo de parálisis	Tiempo de muerte	Motilidad	Alteración del tegumento
<i>Larrea divaricata</i>	1%	11'	27'	+	No
	2,5%	9'	16'	+	Si
	5%	7'	13'	+	Si
	10%	5'30"	9'	+	Si
<i>Margyriecarpus pinnatus</i>	1%	0	0	-	No
	2,5%	0	0	+	No
	5%	0	0	+	No
	10%	0	0	+	No
<i>Larrea nitida</i>	1%	4'50"	13'	+	No
	2,5%	6'	9'	+	No
	5%	3'52"	7'	+	No
	10%	3'30"	6'30"	+	No
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	1%	20'	0	-	No
	2,5%	26'	50'	+	No
	5%	7'30"	16'	+	No
	10%	3'50"	6'	+	No
<i>Ambrosium tenuifolium</i>	1%	0	0	+	No
	2,5%	22'	0	+	No
	5%	47'	1h 10'	+	No
	10%	2'30"	5'	+	No
<i>Baccharis salicifolia</i>	1%	30'	40'	+	No
	2,5%	26'	35'	+	No
	5%	4'	9'	+	No
	10%	3'30"	4'	+	Si
<i>Xanthium spinosum</i>	1%	0'	0'	+	No
	2,5%	23'30"	0'	+	No
	5%	15'50"	30'	+	No
	10%	7'	12'33"	+	No
<i>Flaveria bidentis</i>	1%	18'	25'	+	No
	2,5%	18'	25'	+	No
	5%	15'	23'	+	No
	10%	23'	30'	+	No
<i>Capparis atamisquea</i>	1%	0	0	-	No
	2,5%	0	0	+	No
	5%	0	0	+	No
	10%	13'	0'	+	No
<i>Parthenium hysterophus</i>	1%	46'	1h	-	No
	2,5%	30'	35'	+	No
	5%	10'	31'	+	No
	10%	3'	28'	+	No
<i>Salix babilonica</i>	1%	0'	0'	-	No
	2,5%	0'	0'	+	No
	5%	32'	0'	+	No
	10%	22'	0'	+	No

Ref: (+) aumento de la motilidad (-) motilidad normal (si) altera el tegumento (no) no altera el tegumento. Tiempo de Parálisis: tiempo transcurrido desde el inicio del experimento hasta el cese del movimiento. Tiempo de Muerte: tiempo transcurrido desde el inicio del experimento hasta la muerte. Los tiempos expresados en Tiempo de Parálisis y Tiempo de muerte corresponden a los valores medios de cada grupo.

INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACION DE OMEPRAZOL EN LA ABSORCIÓN ORAL DE CEFALEXINA EN CANINOS: DIFERENCIAS ENTRE ADULTOS JÓVENES Y GERONTES.

Lupi, M.P.¹; Passini, S.¹; Montoya, L.¹; Albarelllos, G.¹

¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. mlupi@fvet.uba.ar

La cefalexina es una cefalosporina de primera generación que, por su amplio espectro y buena tolerancia, es frecuentemente utilizada en la clínica de pequeños animales (Prescott, 2013). Estudios previos en humanos han demostrado que la coadministración por vía oral de cefalexina con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, retrasó la absorción del antibiótico, con consecuencias negativas sobre la eficacia del mismo (Madaras-Kelly, 2004).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la presencia de diferencias en la farmacocinética oral de cefalexina coadministrada con omeprazol a caninos adultos jóvenes y gerontes.

Se utilizaron 5 perros jóvenes adultos de entre 5 y 6 años de edad (grupo A) y 5 caninos gerontes de entre 11 y 12 años de edad (grupo B). Todos los animales estaban clínicamente sanos. El ensayo se dividió en dos fases (I y II). En la fase I, se le administró a ambos grupos una dosis única de 25 mg/kg de cefalexina (Cefalexina, Holliday) por vía oral (comprimidos), y en la fase II se les administró una dosis única de 25 mg/kg de la misma presentación de cefalexina, a la vez que habían recibido durante los 5 días previos 1 mg/kg de omeprazol (Nogastrol, Laboratorios Mayors) por vía oral. En ambas fases se extrajeron muestras de sangre de las venas cefálicas en tiempos predeterminados después de la administración de la cefalexina. Las concentraciones plasmáticas de cefalexina se determinaron mediante el método microbiológico (Bennet, 1966) utilizando como microorganismo patrón *Kocuria rhizophila* ATCC 9341. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante un programa computarizado (Phoenix® WinNonlin® 6.3, Certara, L.P.), utilizando el análisis no compartimental.

Las concentraciones plasmáticas de cefalexina (fase I y II) se muestran en la Figura 1. Los parámetros farmacocinéticos (media±DE) obtenidos para las fases I y II se muestran en la Tabla 1.

Se encontraron diferencias significativas en la C_{max} de los animales jóvenes (grupo A) cuando se administró la cefalexina sin tratamiento previo con omeprazol (Fase I), en cambio en humanos sólo se observaron cambios significativos en el T_{max} (Madaras-Kelly, 2004). Por otra parte, no se observan diferencias entre ambas fases para los animales viejos, lo que podría explicarse por una menor eficacia del omeprazol para disminuir la acidez gástrica en pacientes gerontes, en los que el pH estomacal está naturalmente aumentado. Según se observa en la Figura 1, el $T > CIM$ no se ve muy modificado entre los grupos y fases, por lo que las modificaciones observadas no afectarían a la eficacia clínica de cefalexina en caninos.

Referencias Bibliográficas:

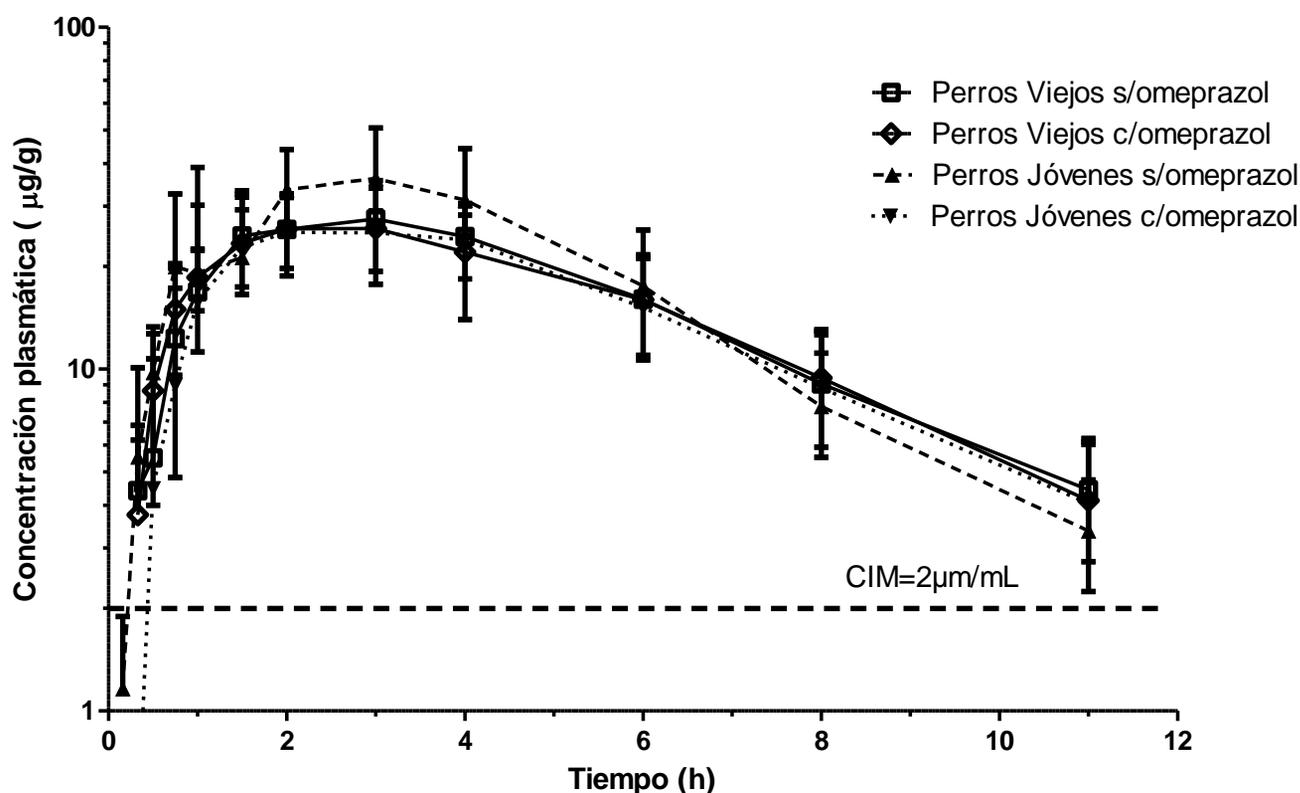
- Bennet, J.V., *et al.* (1966) Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Applied Microbiology*, 14, 170–177.
- Madaras-Kelly, K. *et al.* (2004), A Randomized Crossover Study Investigating the Influence of Ranitidine or Omeprazole on the Pharmacokinetics of Cephalexin Monohydrate. *En: J Clin Pharmacol* 2004; 44:1391-1397.
- Prescott, J.F. (2013), Beta-lactam antibiotics: Cephalosporins. *En: Giguère S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 5th Ed. Wiley Blackwell Publishing, pág. 153-173.*

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos de la cefalexina para los grupos A y B luego de las fases I y II, expresados como media ± DE. (n=5)

Parámetro Farmacocinético	Fase I		Fase II	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
ABC _(0-∞) (µg*h/mL)	198,64±51,11	185,83±43,72	174,41±30,78	180,29±42,84
C _{max} (µg/ml)	41,68±11,26*	29,18±6,17	30,42±4,82*	28,23±7,95
T _{max} (h)	2,20±0,84	2,75±1,20	2,60±1,29	2,30±0,97
λ _z	0,34±0,04	0,27±0,04	0,27±0,05	0,28±0,04
t _{1/2} (h)	2,07±0,23	2,64±0,42	2,58±0,41	2,51±0,38
MRT	4,65±0,80	5,33±0,79	5,28±1,19	5,22±0,91

* (P≤0.05)

Figura 1. Curvas de disposición de la cefalexina (25 mg/kg) para los grupos A (n=5) y B (n=5) luego de las fases I y II.



CORTES LAMINARES DE TEJIDO HEPÁTICO (*LIVER SLICES*): VALIDACIÓN DEL MODELO *IN VITRO* PARA ESTUDIAR LA EXPRESIÓN Y FUNCIÓN DE ENZIMAS QUE METABOLIZAN XENOBIÓTICOS EN BOVINOS

Viviani, P.; Maté, M.L.; Larsen, K.; Ballent, M.; Lifschitz, A.; Lanusse C.; Virkel G.
Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria Tandil (CIVETAN-CONICET),
FCVUNCPBA. Campus Universitario (7000) Tandil. e-mail: pviviani@vet.unicen.edu.ar

El hombre y los animales se encuentran expuestos a una variedad de xenobióticos susceptibles de ser metabolizados por enzimas pertenecientes a las familias citocromo P450 (CYP) y flavinmonooxigenasa (FMO). Existen diferentes modelos *in vitro* para estudiar el metabolismo de un xenobiótico, sus efectos sobre la expresión y regulación de las mencionadas familias de enzimas, así como para identificar interacciones farmacológicas potencialmente dañinas o beneficiosas como consecuencia de la inducción y/o inhibición de las mismas. Los cortes laminares de tejido hepático (*liverslices*) ganaron popularidad a partir de la introducción de los micrótomos Krumdieck® y Brendel-Vitron® y de las metodologías de cultivo asociadas^{1,2}. La mayoría de las investigaciones empleando este modelo *in vitro* se realizaron con muestras de tejido hepático de animales de laboratorio y no existe demasiada información sobre la preparación y cultivo de *slices* hepáticos de rumiantes.

El objetivo del presente trabajo fue validar la técnica de preparación y cultivo de cortes laminares de tejido hepático de ratas y bovinos, caracterizando la expresión y función de dos isoenzimas de la subfamilia CYP3A (Ensayo 1) y evaluando el metabolismo del antihelmíntico albendazole (ABZ) como modelo de fármaco que se metaboliza vía CYP y FMO (Ensayo 2).

Se obtuvieron cortes laminares de tejido hepático de ratas y bovinos utilizando un micrótomos Brendel/Vitron®. Se evaluó la viabilidad del tejido hepático por histopatología y por medición de la actividad lactato deshidrogenasa en el medio de cultivo. En el Ensayo 1, se evaluó el efecto de la dexametasona (DEX) sobre la expresión y la función de CYP3A23 (ratas) y CYP3A28 (bovinos). Los cortes laminares se incubaron (12 h) en ausencia (controles) y en presencia de DEX (100 µM) en el medio de cultivo E de Williams y dentro de un incubador dinámico (Vitron®) bajo una atmósfera de O₂/CO₂ (95/5). En el Ensayo 2, se cultivaron *slices* hepáticos de ambas especies en presencia del fármaco ABZ (50 µM). Adicionalmente, los *slices* hepáticos bovinos fueron incubados en presencia y en ausencia del inhibidor FMO metimazole (MTZ). Se obtuvieron muestras del medio de cultivo entre 0 y 24 h para la cuantificación de las tasas de aparición de los metabolitos albendazole sulfóxido (ABZSO) y sulfona (ABZSO₂) luego del análisis por HPLC.

En *slices* hepáticos de rata, DEX incrementó significativamente ($p < 0.028$) la expresión genética (niveles de ARNm cuantificados por qPCR) de CYP3A23 (Tabla 1) y la actividad enzimática triacetiloleandomicina N-desmetilasa, dependiente de la subfamilia CYP3A (Figura 1). Por otra parte, en los *slices* hepáticos bovinos el tratamiento con DEX no produjo cambios a nivel de la expresión de CYP3A28 ni de la actividad metabólica CYP3A-dependiente. En ambas especies, no se observaron cambios en la expresión genética de los factores de transcripción que modulan la expresión de ambas isoenzimas. En *slices* hepáticos de ratas, las tasas de formación de los metabolitos ABZSO (1.15 ± 0.16 nmol/h) y ABZSO₂ (0.23 ± 0.07 nmol/h) fueron lineales hasta las 24 h de incubación. Cuando los *slices* hepáticos bovinos fueron cultivados en presencia de MTZ, se observaron menores tasas de aparición de ABZSO total (0.8 ± 0.3 vs. 1.3 ± 0.2 nmol/h, $p < 0.001$) y del enantiómero (+)ABZSO (0.2 ± 0.1 vs. 1.1 ± 0.2 nmol/h, $p < 0.001$) (Figura 2). Por el contrario, la tasa de aparición del enantiómero (-)ABZSO fue mayor (0.52 ± 0.24 vs. 0.14 ± 0.08 nmol/h, $p < 0.05$) mientras que no se modificó la tasa de aparición del metabolito inactivo ABZSO₂. Las diferencias en la modulación de la expresión genética de las isoenzimas CYP3A23 y CYP3A28 ponen de manifiesto las variaciones entre especies en cuanto a la respuesta de los sistemas enzimáticos a la modulación farmacológica inductiva. Además, el modelo *in vitro* permitió evaluar una interacción metabólica de tipo inhibitorio. Mediante el empleo de esta técnica es posible prolongar la viabilidad del tejido hepático manteniendo

la arquitectura tisular. Esto representa una ventaja con respecto a otras técnicas *in vitro* permitiendo una representación más adecuada de los procesos metabólicos que se producen *in vivo*.

Referencias Bibliográficas:

- 1- Ekins, S. (1996). Drug Metabolism Reviews, **28**(4), 591-623.
- 2- Fisher, R.; Vickers, A. (2013). Xenobiotica, **43**(1), 8-14.

Tabla 1: Efecto de la dexametasona (DEX) sobre los niveles relativos de los RNAm de CYP3A23 (ratas), CYP3A28 (bovinos) y de los factores de transcripción implicados en la regulación de la expresión de ambas isoenzimas a nivel hepático en ratas (n=6) y bovinos (n=6).

	CONTROL	DEX	Valor P
RATAS			
PXR	1.00 ± 0.23	1.85 ± 0.26	0.058
RXRα	1.00 ± 0.30	1.76 ± 0.49	0.160
GR	1.00 ± 0.24	1.12 ± 0.11	0.410
CYP3A23	1.00 ± 0.21	3.19 ± 0.86	0.028
BOVINOS			
PXR	1.00 ± 0.16	0.92 ± 0.21	0.580
RXRα	1.00 ± 0.12	1.13 ± 0.33	0.950
GR	1.00 ± 0.15	1.22 ± 0.21	0.710
CYP3A28	1.00 ± 0.11	1.19 ± 0.21	0.660

Slices hepáticos de ambas especies fueron incubados (12 h) en ausencia (controles) y en presencia de DEX (100 µM). Los datos (promedio ± EEM) se expresan como magnitud de cambio con respecto al control. CYP3A23 y CYP3A28: citocromos P450 3A23 (rata) y 3A28 (bovino); GR: receptor de glucocorticoides; PXR: receptor X de pregnanos; RXRα: receptor X de retinoides alfa.

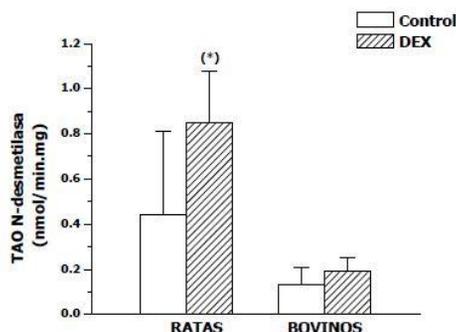


Figura 1: Actividad metabólica CYP3A-dependiente (triacetiloleandomicina N-desmetilasa) medida en fracciones post-mitocondriales de slices hepáticos de ratas (n=6) y bovinos (n=6) y cultivados (12 h) en ausencia (controles) y en presencia de dexametasona (DEX) (100 µM). Datos expresados como promedio ± DE. (*): Significativamente diferente (p<0.05) en comparación con el control.

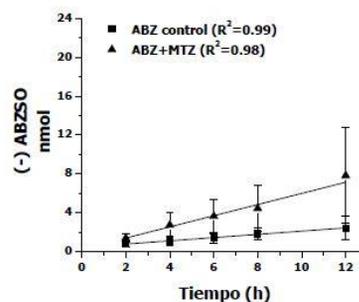
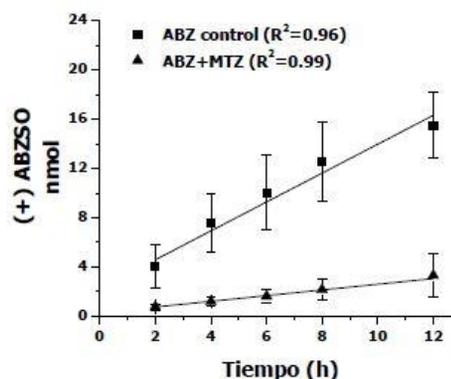
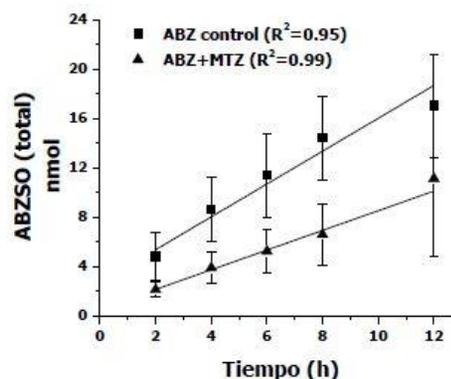


Figura 2: Metabolismo de albendazole (ABZ) en láminas de tejido hepático de bovinos: Cantidad total acumulada en el medio de cultivo de albendazole sulfóxido (ABZSO) y de cada uno de sus enantiómeros [(+) ABZSO y (-) ABZSO] luego de incubar ABZ en ausencia (control) y en presencia de metimazole (MTZ, 100 µM) durante 12 h. Las líneas rectas indican las regresiones lineales utilizadas para determinar las tasas de aparición de cada metabolito. Valores promedio (±DE) de cinco (5) hígados bovinos.

CAMBIOS EN LA BIOQUIMICA SANGUINEA DE RATONES INTOXICADOS CON *Senna Occidentalis* (cafetillo).

Chileski, G.S.; Koudela, J.; Mussart, N.B; Torres, A.M., Pérez Gianicelli, M.R.; Ríos, E.E.; Teibler, G.P.

Facultad de Ciencias Veterinarias-UNNE

Director: pteibler@hotmail.com.ar

Senna sp es una planta reconocida por su potencial tóxico siendo *Senna occidentalis* (SO) la de mayor toxicidad del género, la cual es conocida regionalmente como "Cafetillo". Se caracteriza por ser una planta anual de la familia leguminosae caesalpinosae cuyo efecto tóxico ha sido descrito en EEUU, Francia, Brasil y Argentina. Su hábitat son áreas con pastos bajos en zonas con suelo fértil, campos cultivados y campos con alta carga animal. Las especies susceptibles son bovinos, cerdos, equinos y en forma experimental bovinos, equinos, cerdos, ratas y aves. Se han observado signos de intoxicación por el consumo de todas las partes de la planta, tanto verde como seca, pero las semillas son consideradas particularmente tóxicas. Cabe destacar que SO fue utilizada tradicionalmente como planta medicinal, como tónico, febrífugo, antiespasmódico, purgante y antimalárica. El objetivo de este trabajo es evaluar los cambios bioquímicos sanguíneos de ratones intoxicados con extracto acuoso de semilla y de vaina más semilla de *Senna occidentalis*. El material vegetal seco fue molido y macerado durante 24 hs con solución acuosa 25mM de NaHCO₃ y 250 mM de citrato de sodio. Posteriormente se filtró al vacío y se llevó a sequedad con rotavapor Büchi. Las pruebas fitoquímicas dieron positivas para antranoides-quinonas (reacción en tubo) en solución de NaOH al 5%.y también se encontraron proteínas por electroforesis SDS-PAGE. En el momento de su uso, se prepararon soluciones de los extractos con agua para el consumo de los animales. Se trabajó con dos grupos de ratones de la cepa CF1, de +/-18 a 20 g de peso. Un grupo recibió, extracto acuoso de semilla y el otro grupo extracto acuoso de vaina más semilla. El tiempo de exposición fue de 7 días. Los animales controles recibieron alimento balanceado y agua *ad-libitum*. La obtención de sangre se realizó a través de punción cardiaca, previa anestesia. En este estudio observamos un leve incremento de los valores medios de glóbulos rojos en sangre (hematocrito) con respecto al grupo control, aunque los índices hematimétricos no mostraron diferencia significativa en la concentración corpuscular media de hemoglobina (CHCM) y en el volumen corpuscular medio eritrocitario. Conjuntamente el valor de las proteínas totales y la albumina se encontró levemente aumentada en los ratones intoxicados con extracto de vaina más semilla, estos resultados serían compatibles con el grado de deshidratación que poseían. Con respecto a los valores del leucograma y enzimograma hepático se mantuvieron dentro de rangos normales excepto un animal tratado con extracto de vaina presentó valores elevados de AST. En cuanto a la enzima CK se observó un leve incremento en los animales tratados con extracto de vaina más semilla, estos hallazgos podrían deberse a la miotoxicidad característica de esta intoxicación. Concluimos que *Senna occidentalis* produce modificaciones leve en la bioquímica sanguínea de ratones intoxicados a los 7 días de exposición a la biotoxina y los cuales se manifestaron principalmente en los animales que recibieron extracto de vaina más semilla. Finalmente es importante considerar que dependiendo de la dosis y la forma de consumo muchas plantas pueden resultar tóxicas o medicinales.

Referencias Bibliograficas:

- SOUZA, M.; DOMENICA, P.; PINHEIRO, M.L.; PAULINO, C.; GÓRNIK, S.L. Administration *Senna occidentalis* seeds to juvenile rats. effects in hematological parameters and immune lymphoid organs, 2009. 8th International Symposium on Poisonous Plants, João Pessoa, Paraíba, Brazil.
- ALBARRACÍN D.O.; COSTA E.F.; QUIROGA M.A.; IDIART J.R. Mortandad de bovinos asociada a la ingestión de *Cassia occidentalis* (*Senna occidentalis*). Descripción de un caso. 2008. Rev Med Vet 89: 126.

- BARBOSA-FERREIRA M.; DAGLI M.L.; MAIORKA P.C.; GORNIAC S.L. Sub-acute intoxication by *Senna occidentalis* seeds in rats. 2005. Food & Chem Toxicol 43: 497-503.
- HARAGUCHI M.; GORNIAC S.L.; DAGLI M.L.; RASPANTINI P.C.. Determinação dos constituintes químicos das frações tóxicas de fedegoso (*Senna occidentalis*). 1996. Anais do XIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas (Sao Paulo), p. 96
- NAKAGE A.P.; MACARI M.; NAKAGHI L.S.; MALHEIROS E.B.; VASQUES L.H., SECATO E.R. Estudos hematológico e hormonal de frangos de corte tratados com contaminantes do milho: *Crotalaria spectabilis* e *Senna occidentalis*. 2000. Braz J Vet Res Anim Sci 37: 5. On line: <http://www.revistasusp.sibi.usp.br/scielo> (2012).-

MODIFICACIONES EN EL BAZO DE COBAYOS INTOXICADOS CON *I. CARNEA*

García E.N., Cholich L.A., Pistán M.E., E. Ríos, Noguera M.A.I, Acosta O.C.
Cátedra de Farmacología y Toxicología. Facultad de Ciencias Veterinarias-Universidad Nacional del
Nordeste, Corrientes, Argentina. cholichlu1981@hotmail.com

El cobayo es un modelo apropiado para la reproducción de la intoxicación inducida por *Ipomoea carnea*, planta tóxica que produce en rumiantes, la llamada enfermedad de almacenamiento lisosomal, caracterizada por alteraciones nerviosas, locomotoras, pérdida de peso, anemia entre otros síntomas. Afecta a la mayoría de los órganos del animal, produciendo principalmente vacuolización citoplasmática, lesión caracterizada por la inhibición enzimática producida por Swainsonina, principal alcaloide presente en la planta responsable de la intoxicación. Han sido estudiadas, en los distintos animales afectados, las lesiones orgánicas. El bazo es un órgano linfo-reticular, afectado por la intoxicación, el cual, junto con hígado, páncreas y riñón, son los principales tejidos que acumulan altas concentraciones del alcaloide y en los cuales se produce la característica vacuolización intracelular. Sin embargo, existen pocos estudios referentes al bazo, por lo que se pretende, a partir del cobayo, intoxicado con *I. carnea* durante 20 días, evaluar su celularidad, tamaño y posibles lesiones. Los cobayos (n = 8) fueron divididos en dos grupos iguales, un grupo control alimentado con ración comercial y material verde, y otro grupo tratado durante 20 días con "pellets", éstos contenían 30% de hojas de *I. carnea*. Al final de la experiencia, el bazo fue extraído desde cada animal sacrificado y luego pesado, la mitad del bazo fue procesado, una fracción, histológicamente, según las técnicas clásicas para bloques parafinados, cortados en 5 µm y coloreadas con Hematoxilina-Eosina, la otra fracción fue fijado en tetróxido de osmio, lavado con buffer y agua destilada, deshidratado en acetona en concentraciones crecientes y finalmente secado a punto crítico y posterior bañado con oro de paladio para su observación en microscopía electrónica de barrido (Joel 5800 LV). La otra mitad del órgano fue lavado con solución salina estéril, se comprimió por medio de una gasa estéril, con el fin de extraer todas las células del órgano y realizar el conteo a través de una cámara de Neubauer. Los cobayos tratados presentaron menor ganancia de peso vivo y un incremento del peso relativo del bazo, con respecto a los animales controles. Además se determinó una disminución de la celularidad del órgano en el grupo tratado (Tabla). A la microscopía óptica no se observaron vacuolas intracitoplasmáticas definidas a nivel de pulpa roja y blanca. Por otro lado, mediante microscopía de barrido, la morfología celular mantuvo sus características normales, no observándose alteraciones en el grupo intoxicado. La disminución de la celularidad del órgano, se correlaciona con estudios previos, donde determinamos en estos animales, una hipoplasia medular de tipo eritroide. La morfología celular normal observada mediante MEB y las disminuciones celulares antes mencionadas, posiblemente generen la anemia normocítica, normocromica secundaria. Por otro lado, el bazo, es sumamente importante en la inmunidad tanto humoral como celular, por lo que alteraciones en su celularidad pueden repercutir en sus funciones. Concluimos que el consumo de la planta por los animales ocasiona alteraciones en la producción de la serie roja principalmente, a nivel de órganos hematopoyéticos primarios como la médula ósea y secundaria como el bazo.

Referencias Bibliográficas:

- Hueza I.M., Gorniak S. L. 2011. The immunomodulatory effects of *Ipomoea carnea* in rats vary depending on life stage. Human and Experimental Toxicology 30(10) 1691-1700.
- Bowen D, Adir J, White SL, Bowen CD, Matsumoto K, and Olden K. 1993. A preliminary pharmacokinetic evaluation of the antimetastatic immunomodulator swainsonine: Clinical and toxic implications. Anticancer Res 1993; 13: 841-844.

Bryan L. Stegelmeier, Lynn F. James, Kip E. Panter, Dale R. Gardner, James A. Pfister, Michael H. Ralphs, Russell J. Molyneux. 1999. Dose response of sheep poisoned with locoweed. (*Oxytropis sericea*). *J Vet Diagn Invest* 11:448–456.

García E.N., Cholich L.A., Pistán M.E., Gimeno E.J., Ríos E., Acosta O. 2014. Experimental intoxication of guinea pigs with *Ipomoea carnea*: correlation between effects on peripheral blood and bone marrow. *European Veterinary Pathology Congress*.

Tabla. Efectos de *I. carnea* en cobayos sobre el peso vivo, peso relativo del bazo y su celularidad.

Grupo/Animal	Peso Inicio	Peso final	Peso del bazo	Peso relativo bazo/100 grs de peso corporal	Celularidad X10 ⁴ cel.
CONTROL (n=4)	209,33±1,15	397,33±44,46	0,62±0,11	0,15±0,01	85,00 ±3,14
TRATADOS (n=4)	208,33± 27,93	314,67±63,72	0,75±0,14	0,24±0,05*	29,13±9,03**

Se muestran los valores de ambos grupos, siendo el valor de $p < 0,05$. Los datos son presentados con sus medias \pm DS; siendo significativo los valores de peso relativo del bazo $* < 0,0266$ y la celularidad $** < 0,0005$ en el grupo tratado con respecto al control.

INTOXICACIÓN NATURAL CON *WEDELIA GLAUCA* (YUYO SAPO) EN VAQUILLAS SOBRE PASTOREO INTENSIVO EN LA PROVINCIA DE CHACO

Mussart, N. B.¹; Koza, G. A.¹; Álvarez Chamale, G. M.²; Coppo, J. A.¹; García, E. N.³

1- Cátedra de Fisiología. Servicio de Análisis Clínicos. Facultad de Ciencias Veterinarias – UNNE.

2- M.V. Profesional de Actividad Privada. 3- Cátedra de Farmacología y Toxicología.

Facultad de Ciencias Veterinarias – UNNE.

normamussart@yahoo.com.ar

Wedelia glauca (yuyo sapo, sunchillo, espanta colono) es una planta perenne, herbácea, de 30-80 cm. de altura, que se asocia a la pastura natural o implantada, característica de la región pampeana. La toxicidad reside en las hojas, tallos verdes y corteza de la planta. El principio tóxico es conocido como "wedeliósido o atractilósido", una saponina (glucósido diterpénico), que conserva su toxicidad aún en el material henificado. Afecta a bovinos, equinos, ovinos, cerdos y caprinos. Es intensamente hepatotóxica, dependiendo la agudeza de la dosis ingerida. Según la bibliografía, a la necropsia el hígado se presenta aumentado de tamaño, pálido, graso, icterico, con puntillado rojizo. La marcada ictericia y la profusa hemorragia, pueden observarse también en otros órganos. El cuadro clínico que reflejan los bovinos afectados son: anorexia, depresión, disnea, taquicardia, incoordinación, temblores musculares, decúbito lateral y signos de pedaleo, posiblemente debidos a la encefalopatía concomitante.

El caso reportado, se presentó en un establecimiento ganadero de la Provincia del Chaco, próximo a la localidad de Campo Largo, departamento Independencia, cuyo manejo productivo se centra en el engorde de animales, bajo un sistema de pastoreo rotativo intensivo. Un total de 45 vaquillas de dos años, ingresaron a un potrero de 1½ hectárea, en horas de la tarde. A la mañana siguiente, se encontraron 7 animales muertos y 4 con marcada sintomatología, procediéndose a la toma de muestras sanguíneas por venopunción yugular, para ser remitidas al laboratorio, con el fin realizar análisis bioquímicos. Asimismo se efectuó la necropsia de algunas de las vaquillas que manifestaban cuadros depresivos severos irreversibles.

Los análisis bioquímicos revelaron marcados incrementos de las enzimas fosfatasa alcalina-ALP (860 UI/l) y aspartato amino transferasa-AST (1100 UI/l), como así también de la uremia (0,90 g/l). La colinesterasa-CHE sérica se presentó levemente disminuida (300 UI/l). La enzima gamma glutamil transpeptidasa (22 UI/l), el colesterol (0,67 g/l), las proteínas totales (6,81 g/l), albúminas (3,44 g/l) y globulinas (3,37 g/l) no se vieron modificadas, en relación a los valores de referencia reportados para bovinos, lo que revela la rapidez del curso clínico, de este caso. La observación del hígado y otros órganos de los animales necropsiados, revelaron una marcada coincidencia con los hallazgos manifestados en la bibliografía consultada. Esta planta tóxica, que la revisión bibliográfica centra en la región pampeana, fue reportada en otros casos, en el nordeste del país. La coincidencia se manifiesta sobre todo, en la alta toxicidad y mortalidad, especialmente cuando los animales se ven forzados al consumo (pastoreo intensivo u oferta de rollos o fardos contaminados).

Los resultados de laboratorio reflejan la severidad y agudeza del cuadro hepatotóxico característico de la intoxicación con "yuyo sapo" (elevaciones de ALP y AST, descenso de CHE), alteraciones que correlacionaron con los hallazgos observados a la necropsia.

Este reporte de casuística refrenda la importancia y difusión de esta herbácea, que según información ocupa el segundo lugar en el país en los diagnósticos por consumo de plantas tóxicas.

Referencias Bibliográficas:

Caspe SG, Bendersk D, Barbera P. Plantas tóxicas de la provincia de Corrientes. Estación Experimental Agropecuaria Mercedes, Corrientes. Proyecto Ganadero de Corrientes. Serie técnica n° 43. 2008; 5-7.

Giannitti F, Margineda CA, Cid MA, Montobbio C, Soteras CI, Caffarena RD, Diab SS. Fatal *Wedelia glauca* Intoxication in calves following natural exposure. *Vet Pathol.* 2013; 50: 530-533.

Lértora WJ, Sánchez Negrette, M. Lecciones de anatomía patológica veterinaria con imágenes macroscópicas. Corrientes. Capitulo 4. 2013; 92-117.

Rodríguez Armesto R, Peralta C, Zimmerman R, Ochoteco M, Repetto A, Picco EJ. Mortandad en bovinos atribuible a la ingestión de *Wedelia glauca*. Vet Arg. 2003; 20:745-751.

Residuos de Antibióticos

FARMACOCINÉTICA PLASMÁTICA Y DETERMINACIÓN DEL PERIODO DE RESGUARDO DE MARBOFLOXACINA EN POLLOS PARRILLEROS

Urzúa Pizarro, N.¹; Prieto, G.¹; Tonini, M.¹; Errecalde, C.¹; Lüders, C.²; Picco, E.³

(1) Farmacología, Facultad de Agronomía y Veterinaria, UNRC. Río Cuarto, Córdoba. (2), Farmacología, Universidad Católica de Temuco, Chile, (3) Farmacología, Fac. Cs. Veterinarias, UNL. e-mail: cerrecalde@ayv.unrc.edu.ar

Marbofloxacin es un antimicrobiano sintético del grupo de las fluoroquinolonas utilizado sólo en animales domésticos. Desarrolla acciones bactericidas sobre microorganismos Gram+, Gram- y micoplasmas al interactuar con la enzima ADN girasa. Con el objetivo de establecer parámetros farmacocinéticos y estimar un periodo de resguardo a la faena, se estudio la disposición de marbofloxacin en pollos parrilleros. Como sujetos experimentales se utilizaron pollos de ambos sexos, clínicamente sanos y de 1.08 ± 0.22 kg de peso conformados en lotes de 5 individuos. En el grupo A (N= 45) las aves recibieron 2 mg/kg de marbofloxacin por vía intravenosa mientras en el grupo B (N= 65) se aplicó idéntica dosis por vía oral tras ayuno previo de 12 horas y de 3 horas post administración. De ambos grupos se obtuvieron muestras de sangre por exanguinación y 3 gramos de músculo en distintos tiempos en el grupo A hasta las 24 horas y en el grupo B hasta las 120 horas post aplicación. El ensayo preparativo consistió en la extracción líquido-líquido del analito. La separación y cuantificación se realizó a temperatura ambiente por HPLC mediante una elusión isocrática en fase reversa con flujo de 0.8 ml/minuto utilizando columna octadecilsilano C-18, 5 μ , 25 cm, Hewlett Packard, precolumna Phenomenex y fase móvil compuesta por agua deionizada, acetonitrilo y trietilamina (790:200:10 v/v/v) ajustada a pH 3.0 con ácido ortofosfórico. La elusión generó picos en el cromatograma correspondientes a enrofloxacin, estándar interno y al analito en estudio. En cada vía de administración estudiada los promedios de concentración de marbofloxacin por tiempo en plasma (figura 1) y músculo (figura 2) se analizaron con el programa farmacocinético no compartimental PK Solution 2.0 con el propósito de establecer parámetros cinéticos robustos, indicados en la tabla 1. Los datos conseguidos indican que en pollos ayunados marbofloxacin experimenta absorción oral completa (F= 97%), brinda moderada permanencia en el organismo y según sugiere el Vd obtenido, provee elevada difusión tisular, resultados que concuerdan con el perfil cinético exhibido por el conjunto de fluoroquinolonas en aves. Por aplicación oral, en el tejido muscular el antimicrobiano se determina a los 15 minutos y hasta las 48 horas luego de una dosis única de 2 mg/kg, consigue menor disposición según refiere el cociente ABC tejido/ABC plasma y es menos persistente respecto al plasma. Considerando el músculo como tejido diana, con los datos de depleción obtenidos en este tejido, con el programa Wt 1.4 de la EMEA y según el LMR establecido para marbofloxacin en músculo de pollo de 150 μ g/kg, se estableció un periodo de resguardo a la faena de 2.6 días con un 95% de confianza, compatible con la brevedad de los ciclos de producción de pollos parrilleros.

Referencias Bibliográficas:

- Anadón A, M. Martínez-Larrañaga, M J. Díaz, M A. Martínez, M Frejo, M Martínez, McAllister Tafur; V. Castellano. Pharmacokinetic characteristics and tissue residues for marbofloxacin and its metabolite N-desmethyl-marbofloxacin in broiler chickens AJVR, 2002, 63, 7: 927-933.
- Bottcher S, H Baum, T Hoppe-Tychy, C Benz, H Sonntag. An HPLC assay and a microbiological assay to determine levofloxacin in soft tissue, bone, bile and serum. J Pharm Biomed Anal, 2001, 25: 197-203.
- Haritova A, N Rusenova, P. Parvanov, L Lashev, J Fink-Gremmels. Integration of pharmacokinetic and pharmacodynamic indices of marbofloxacin in turkeys. Antimicrob Agents Chemother 2006, 5 (11): 3779-3785.
- Farrier D. PK Solutions 2.0 Noncompartmental Pharmacokinetics Data Analysis. Summit Research Services. 1999
- Nouws J, Ziv G. The effect of storage at 4 °C on antibiotic residues in kidney and meat tissues of dairy cows. Tijdschr Diegeneesk, 1976; 101 (20): 119-127.

Figura N° 1: Distribución de concentraciones plasmáticas tras la aplicación EV y oral

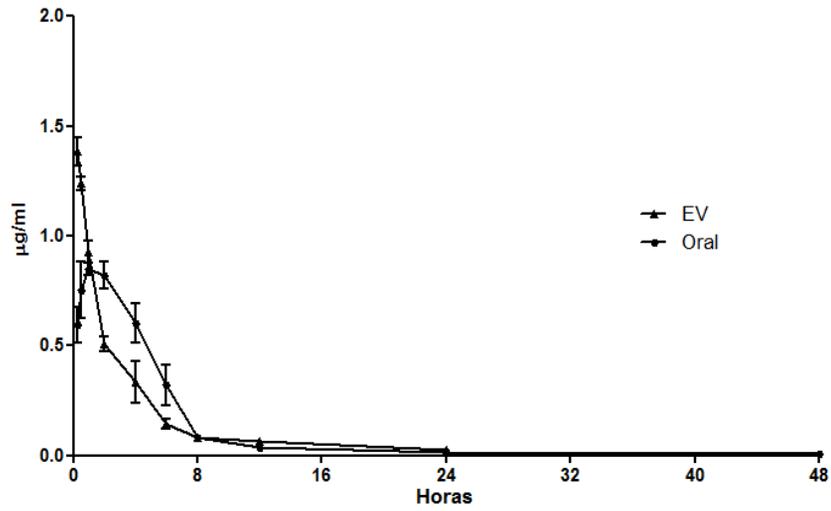


Figura N° 2: Distribución de concentraciones musculares tras la aplicación EV y oral

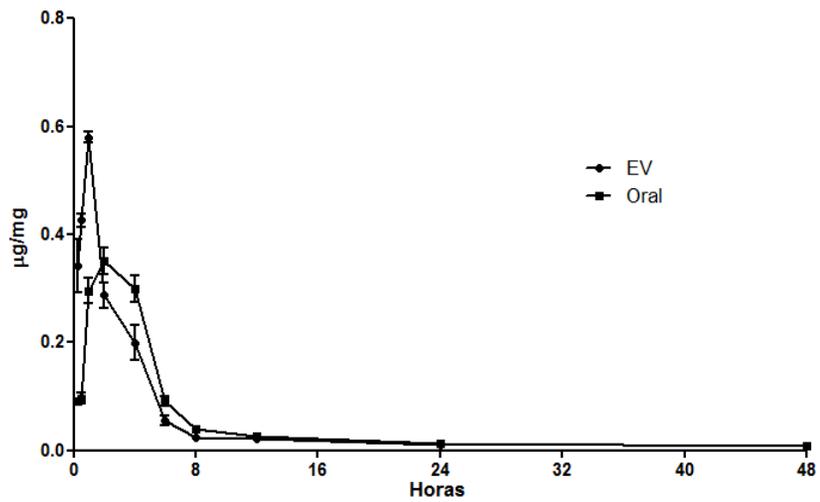


Tabla Nº 1: Parámetros cinéticos en plasma y músculo plasmáticos de marbofloxacina por vía EV y oral

Parámetro	Plasma EV	Plasma oral	Músculo EV	Músculo oral
C _{máx} (µg/gr)	--	0.8	0,6	0,4
T _{máx} (h)	--	1	1,0	2,0
t _{½ abs} (h)	--	0.12	0.14	0.61
t _{½ α} (h)	0.9	2.88	1.23	1.53
t _{½ β} (h)	6.4	4.71	13.62	10.28
Vd área L/kg	3.88	2.81	--	--
TMR (h)	6.9	4.9	8,1	8,1
AUCárea (µg-h/ml)	4.8	4.7	2.2	2.2
Cl (ml/min/kg)	6.94	6.95	--	--
F (%)		97	--	--

Referencias: C_{máx}= concentración máxima alcanzada; T_{máx}= momento en que se logra la C_{máx}; t_{½abs} = vida media de absorción; t_{½α}= vida media de distribución; t_{½β}= vida media de eliminación; Vd área= volumen de distribución; TMR= tiempo medio de residencia; AUCárea= área bajo la curva; Cl= clearance, β=constante de velocidad de eliminación. F=fracción absorbible

Terapéutica

LIMITACIONES DEL USO DE COMBINACIONES NEMATODICIDAS EN UN CONTEXTO DE ELEVADA RESISTENCIA MÚLTIPLE EN OVINOS

Suarez G.^{1*}, Lorenzelli E.², Macchi M.², Salada, D.², Lanusse C.³, Alvarez L.³

¹. Área Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

². Actividad Privada, Salto, Uruguay.

³. Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), FCV, CONICET-UNCPBA, Tandil, Argentina.

gsuarez@adinet.com.uy ; gsuarez@fvvet.edu.uy 1*

El objetivo del presente estudio fue evaluar las potenciales ventajas terapéuticas de utilizar diferentes fármacos nematodocidas en forma combinada, en un establecimiento con presencia de una cepa de *Haemonchus contortus* resistente simultáneamente a múltiples antihelmínticos (multiresistente). Para ello, se evaluó la eficacia de albendazole (ABZ), ivermectina (IVM) y levamisol (LEV), administrados solos o en forma combinada a corderos infectados con *H. contortus* multiresistente. El estudio involucró la participación ciento sesenta y ocho (168) corderos Merino, infectados naturalmente (rango HPG 200-5200) con diferentes nematodos gastrointestinales. Dentro de los mismos y dada la época del año, *H. contortus* fue la especie más prevalente. Los animales fueron asignados al azar en ocho grupos (n= 21). Cada grupo fue tratado por vía oral con uno de los siguientes tratamientos: ABZ(5 mg/kg), IVM (0,2 mg/kg), LEV (8 mg/kg), ABZ+LEV (5 y 8 mg/kg, respectivamente), ABZ+IVM (5 y 0,2 mg/kg, respectivamente), LEV+IVM (8 y 0,2 mg/kg, respectivamente), ABZ+LEV+IVM (5, 8 y 0,2 mg/kg, respectivamente). Un grupo sin tratamiento fue mantenido como control. Muestras fecales fueron obtenidas a los 4 (LEV), 10 (ABZ) y 14 (IVM) días post-tratamiento para la evaluación de la eficacia clínica de los tratamientos por medio de la reducción del conteo de huevos en materia fecal (TRCH). La eficacias obtenidas fueron de 68% (IC95 34:85) para ABZ, 45% (IC95 -0.3:70) para LEV y 0% para IVM. Únicamente la tasa de reducción observada para ABZ (al día 10) fue significativamente mayor a la observada para el grupo de control. Adicionalmente, no se observó una interacción positiva entre los tratamientos combinados, donde eficacias del 73% (IC95 49:86) fueron observadas para la combinación ABZ+LEV, 63% (IC95 31:81) para ABZ+IVM y 71% (IC95 33:87) para ABZ+IVM+LEV. En conclusión, en un contexto de elevada resistencia múltiple, los tratamientos combinados no ofrecieron un incremento clínicamente relevante en la eficacia antihelmíntica en comparación a los tratamientos con un único principio activo.

EFICACIA CLÍNICA DE LA CEFALEXINA ADMINISTRADA POR VÍA ORAL EN FORMA CONJUNTA CON ENALAPRIL A CANINOS ADULTOS

Prados, A.P.; Kreil, V.; Monfrinotti, A.; Paes J.; Porta, N.; Doxandabarat, X.; Rebuelto, M.
Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
Chorroarín 280 (1427) Buenos Aires, Argentina.
E-mail: aprados@fvvet.uba.ar

La cefalexina es un antibiótico betalactámico muy utilizado en la clínica canina. Se ha descrito que algunos fármacos, como los antibióticos betalactámicos y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, son absorbidos mediante el transportador intestinal de dipéptidos PEPT1. Estudios previos han determinado que el tiempo durante el cual la concentración plasmática de los betalactámicos se mantiene por arriba de la CIM ($T > CIM_{90}$) es el indicador farmacocinético/farmacodinámico de su eficacia clínica. El objetivo de este trabajo fue determinar si existen variaciones en el $T > CIM_{90}$ de la cefalexina administrada por vía oral, luego de la administración conjunta de enalapril.

Esta experiencia se realizó en la Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. Se trabajó con 6 perros mestizos sanos. Los animales no recibieron tratamiento con antimicrobianos al menos cuatro semanas antes del estudio y estaban en ayuno sólido desde la noche anterior. Cada perro recibió una dosis única de 25 mg/kg de una suspensión de cefalexina (Cefalexina Argentina®) (Grupo 1) o cefalexina a los 20 minutos de administrada una dosis oral única de 0.5 mg/kg de enalapril (Lotrial®, Roemmers) (Grupo 2), con un período de lavado de 2 semanas entre cada experiencia. Se extrajeron muestras de sangre mediante un catéter colocado en la vena cefálica antebraquial derecha a tiempos predeterminados luego de la administración del antibiótico. Estas muestras fueron centrifugadas y el plasma se conservó congelado a -24°C hasta su procesamiento. Las concentraciones plasmáticas de la cefalexina se midieron mediante el método microbiológico (Bennet y col., 1966), utilizando como microorganismo patrón *Kocuria rhizophila* ATCC 9341, en agar Mueller Hinton, con un período de incubación de 18 hs a 35°C . La curva standard se realizó con plasma canino con un $r^2 = 0.99$. El método fue validado para el rango de concentraciones 1.56 – 50 $\mu\text{g/ml}$. El $T > CIM$ fue determinado para cada animal mediante la observación de la curva de disposición plasmática. La concentración inhibitoria utilizada fue obtenida por bibliografía, considerando 2 $\mu\text{g/ml}$ como punto de corte para bacterias susceptibles como los estreptococos beta-hemolíticos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudointermidius* y *Escherichia coli* (CLSI, 2013).

No se observaron efectos adversos que pudieran relacionarse con el tratamiento. La curva de la concentración plasmática media de los 2 grupos de animales frente al tiempo se muestra en la Figura 1. Las concentraciones plasmáticas de la cefalexina se mantuvieron por encima del punto de corte (2 $\mu\text{g/ml}$) durante al menos 9 horas en los dos grupos estudiados, por lo tanto, bajo las condiciones de este estudio, no se necesitarían cambios en la dosificación del antibiótico cuando se administra en forma conjunta con enalapril.

Subsidio UBACYT 20020100100698 2011-2014

Referencias Bibliográficas:

- Bennet, J.V.; Brodie, J.L.; Benner, E.J.; Kirby, W.M. (1966). Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Applied Microbiology*, 14:170-177.
- CLSI (2013) Vet01-A4. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard. Fourth edition.

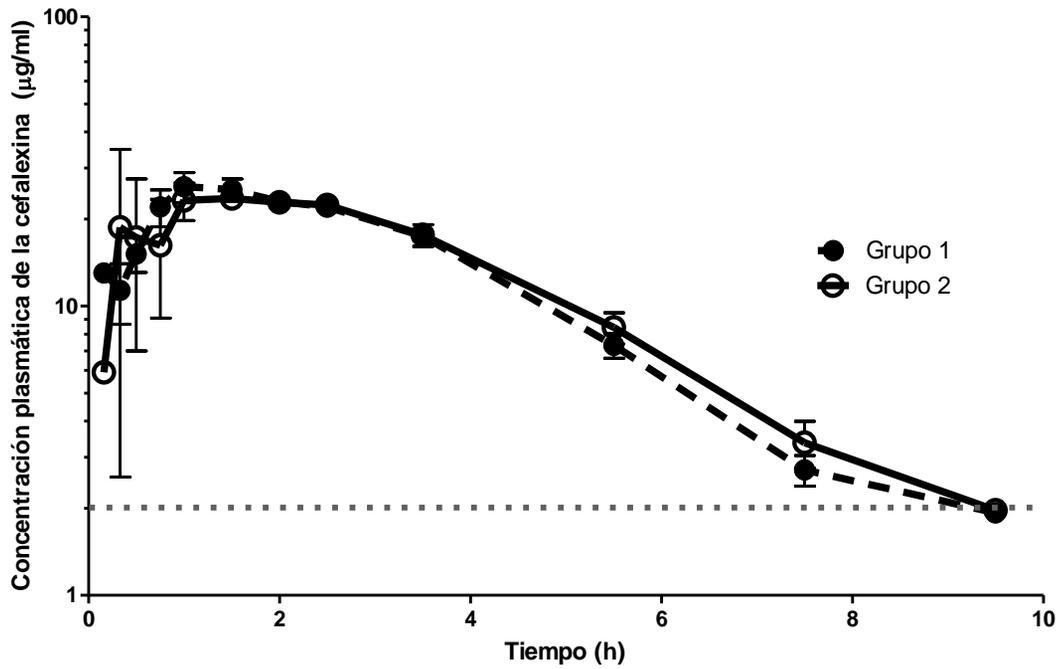


Figura 1: Curvas de disposición (media \pm error estándar) de la cefalexina (25 mg/kg) administrada por vía oral (Grupo 1) y luego de una dosis oral de enalapril (0,5 mg/kg, Grupo 2) a caninos adultos.

RELEVAMIENTO DE LA VENTA DE FIPRONIL 1% PARA USO EXTRA-RÓTULO EN MONTEVIDEO, URUGUAY

Dib, A.; Vergara, C.; Mautone F.
Facultad de Veterinaria, UDELAR. Montevideo, Uruguay.
aliciadib2014@gmail.com

El cumplimiento de las buenas prácticas en el uso y manejo de los medicamentos, es indispensable para una correcta terapéutica. Esto, contribuye a mantener la seguridad y la eficacia de los mismos. El Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP), mediante el Decreto Ley 160/1997, regula el registro y comercialización de todos los productos zooterápicos en Uruguay y mantiene la Farmacovigilancia de los mismos, mediante notificaciones y/o denuncias. El objetivo de este trabajo, fue realizar un relevamiento de la existencia de expendio público de productos zooterápicos, en base a Fipronil 1% (aplicación *pour-on* en rumiantes), en forma fraccionada y/o fuera de sus envases originales, con destino extra-rótulo para caninos y felinos. Se confeccionó un listado de establecimientos (n=238), habilitados por MGAP, para comercializar medicamentos zooterápicos, en Montevideo. En el mismo se incluían: clínicas veterinarias, agro-veterinarias y laboratorios. Se seleccionó en forma aleatoria, clínicas veterinarias (n= 35), pertenecientes a las zonas más carenciadas de la ciudad. Se visitó a cada una de ellas y se consultó sobre el tratamiento de pulgas en perros y gatos. Se compró en forma anónima, en las diferentes clínicas seleccionadas, productos (n=10), envasados en frascos de plástico, con tapa rosca, conteniendo una solución de 30 mL cada uno, sin rótulo ni especificación posológica, acompañados de una jeringa descartable sin aguja. Se recibió instrucciones en forma verbal, de aplicar el producto con la jeringa a cada animal, a una dosis de 1 mL cada 10 kgs p/v. Las muestras adquiridas en estas condiciones, se analizaron mediante Cromatografía Líquida de Alta *Performance* (HPLC/DAD), para la identificación y dosificación de Fipronil a una concentración teórica del 1%. Los resultados demostraron la presencia del ectoparasiticida a la concentración mencionada, con una especificación entre el 90% y 110%, según estándares exigidos por la normativa ministerial. Esto confirmó la existencia de la práctica de fraccionamiento desde el producto madre. Los productos en base a Fipronil, como monodroga de aplicación *spot-on* en caninos y felinos, se formulan a una concentración del 10% y para la aplicación en forma de spray y baños de aspersion en caninos, a una concentración del 0,25%. Cabe destacar, que los vehículos o excipientes que componen las diferentes formulaciones, son diferentes: base oleosa en el *pour-on* y base acuosa en el *spot-on* o baño de aspersion y spray. El uso extra-rótulo de algunos zooterápicos, como el Fipronil 1% *pour-on* y su venta fraccionada para administración en perros y gatos, es una práctica común en nuestro país. Representa, una importante ganancia económica para el expendedor. Cada frasco de 30 mL, se comercializa a la mitad del valor monetario, de un producto en base a Fipronil, debidamente registrado para su administración en pequeñas especies. Los productos fraccionados, se comercializan sin tener en cuenta el rango etario de la población a la cual se expende (niños, adultos mayores), esto sucede principalmente en zonas más carenciadas. Esta práctica, puede implicar la aparición de reacciones adversas inesperadas y/o graves, tanto en los pacientes veterinarios como en los seres humanos expuestos.

Referencias Bibliográficas:

- Anadon A., Gupta RM. (2012). Fipronil. En: Gupta RC (Ed.) Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles, 2° Ed., Oxford. Elsevier Inc, pp 604-608.
- Baynes RE. (2009). Ectoparasiticides. En: Riviere JE, Papich MG (Eds.) Veterinary Pharmacology & Therapeutics. 9° Edición. Iowa. Wiley-Blackwell, pp 1181-1202.
- Bichon E, Richard CA, Le Bizec B. (2008). Development and validation of a method for Fipronil residue determination in ovine plasma using 96-well plate solid-phase extraction and gas chromatography–tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 1201: 91–99.

- Etchegaray JP. (2000). United States Patent. Direct pour on skin solution for antiparasitic use in cattle and sheep.
- Dib A, Fernández E, Aldrovandi A. (2013). What do veterinarians dedicated to small animal practice know about Pharmacovigilance in Uruguay? *Drug Safety*, 36: 693-952.
- Gant D, Chalmers A, Wolff M, Hoffman B, Bushey D. (1998). Fipronil: Action at the GABA receptor. En: Kuhr RJ, Motoyama N (Eds.) *Pesticides and the Future: Minimizing Chronic Exposure of Humans and the Environment*, Amsterdam, IOS Press, pp 147-156.
- Gentile A, Sartini J, Campo M, Sánchez J. (2004). Eficacia del Fipronil en el control del ciclo peridomiciliario de *Triatoma infestans* en un área con resistencia a la Deltametrina. *Cadernos de Saúde Pública*, 20 (5): 1240-1248.
- Gómez W, Gonçalves J. (2008). Toxicidad Aguda y Riesgo Ambiental del Fipronil para Guppy (*Poecilia Reticulata*). *The Biologist* (Lima), 6 (2): 85-93.
- Gunasekara A, Truong T, Goh K, Spurlock F, Tjeerdema R. (2007). Environmental fate and toxicology of Fipronil. *Journal of Pesticide Science*, 32 (3): 189-199.
- Hainzl D, Casida J.. (1996). Fipronil insecticide: Novel photochemical desulfinylation with retention of neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93 (23): 12764–12767. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/93/23/12764.figures-only>. Fecha de consulta: 13/11/2013.
- Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (1997). DECRETO 160/997. Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/DGSG/PNRB/Marco%20Legal/Decreto%20160-997.pdf>. Fecha de consulta: 29/08/13.
- Page S. (2008). Antiparasitic drugs. En: Maddison J., Page S., Church D.. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2da Ed. Philadelphia, Elsevier, pp 198-260.
- Skilton D. (2009). Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products. En: Woodward KN. *Veterinary Pharmacovigilance*. West Sussex, UK. Wiley-Blackwell, pp 1-8.
- Tingle C., Rother J., Dewhurst C., Lauer S, King W. (2003). Fipronil: Environmental Fate, Ecotoxicology, and human Health Concerns. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 176: 1-66.
- Woods D. (2013). Compounding related adverse drug events - the case for reporting. *Uppsala Reports*, 63: 1-23.
- Woodward K. (2005). Veterinary pharmacovigilance: Part 1. Legal basis in the European Union. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28: 131-147.

USO COMBINADO DE RICOBENDAZOLE Y LEVAMISOLE EN BOVINOS COMO ESTRATEGIA PARA RETARDAR EL DESARROLLO DE RESISTENCIA

Cantón, C.^{1,3}; Ceballos, L.^{1,3}; Moreno, L.^{1,3}; Fiel, C.^{2,3}; Domínguez, P.³; Lanusse, C.^{1,3}; Álvarez, L.^{1,3}

¹Laboratorio de Farmacología; ²Laboratorio de Parasitología; ³Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Campus Universitario, 7000 Tandil, Argentina. ccanton@vet.unicen.edu.ar

El uso combinado de fármacos nematodocidas con diferente mecanismo de acción se ha propuesto como una herramienta útil a la hora de disminuir el desarrollo de resistencia. Desde un punto de vista teórico, esta estrategia podría retardar el desarrollo de resistencia si, entre otros factores, los principios activos incluidos en la formulación presentan una eficacia cercana al 100%. Esta situación es más factible en producción bovina, donde el desarrollo de resistencia antihelmíntica no está tan ampliamente difundido como en producción ovina. Sin embargo es necesario conocer las potenciales interacciones farmacocinéticas-farmacodinámicas entre las drogas empleadas, antes de proponer su uso efectivo. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la eficacia clínica y las posibles interacciones farmacocinéticas, tras la administración subcutánea (SC) en forma única o combinada de ricobendazole (RBZ) y levamisole (LEV) en bovinos. Sesenta terneros naturalmente infectados con cepas de nematodos gastrointestinales sensibles a ambas drogas, se dividieron en cuatro grupos (n=15): Grupo control: sin tratamiento antihelmíntico; Grupo RBZ: tratados por vía SC con RBZ (3.75 mg/kg); Grupo LEV: tratados por vía SC con LEV (8 mg/kg); Grupo RBZ+LEV: tratados por vía SC con RBZ y LEV (3.75 y 8 mg/kg, respectivamente). De cada grupo tratado, se seleccionaron ocho animales al azar para el estudio farmacocinético. De los mismos se obtuvieron muestras de plasma previo al tratamiento y hasta 24 hs post-tratamiento. La cuantificación de RBZ y LEV se realizó por HPLC. La eficacia clínica de los tratamientos se determinó a los 7 días post-tratamiento a través del test de reducción del conteo de huevos en materia fecal (TRCH). Se observaron eficacias de 97.9% (RBZ), 100 % (LEV) y 100% (RBZ+LEV). No se observaron diferencias en el conteo de huevos entre los grupos RBZ, LEV y RBZ+LEV (P>0.05). Por otro lado, no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre RBZ y LEV. En las condiciones experimentales descriptas, no se observó ventaja terapéutica al utilizar la combinación de RBZ+LEV en comparación al tratamiento único.

ADMINISTRACIÓN Y VALORACIÓN DE BENEFICIOS TERAPÉUTICOS DE ANTIANÉMICOS EN EQUINOS DE TRABAJO DE LA CIUDAD DE CORRIENTES

Montes, A.; Canteros, S; Pistan, M.E.; González, C.D.; Bogado, E.F.; Ríos, E.E.; Lozina, L.A. Cátedra de Farmacología y Toxicología. Facultad de Ciencias Veterinarias-Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina. Email: lozinalaura@gmail.com

El equino constituye una herramienta de trabajo de mucha importancia para el hombre y su rendimiento está condicionado a su estado de salud. Muchas enfermedades pueden afectar a la especie equina, pero las más frecuentes en la región noreste de Argentina son las anemias, que generalmente conviven con el animal, causando síntomas subclínicos cuya única evidencia es la falta de rendimiento en el trabajo. La anemia en el equino puede ser secundaria a múltiples causas, entre las más frecuentes se hallan las causadas por enfermedades parasitarias, destrucción de eritrocitos por hemoparásitos, intoxicaciones e insuficiente producción de glóbulos rojos (Stephen, 1998), además de las ocasionadas por enfermedades virales (Lokhorst et al., 1975; Meyer y Harvey, 2007). En este contexto el objetivo del presente trabajo fue evaluar los beneficios terapéuticos de formulaciones antianémicas en equinos de trabajo de la División de Caballería, Policía de Corrientes.

Este trabajo se desarrolló con un lote de equinos, constituidos por un total de 27 animales, repartidos en tres grupos designados aleatoriamente. De los cuales, nueve (9) conformaron el grupo 1, animales tratados con el producto A, nueve (9) constituyeron el grupo 2, animales tratados con un producto B y los últimos nueve (9) el grupo 3 que constituyeron el grupo control y recibieron un placebo. La composición cuali-cuantitativa de los tratamientos A y B se detallan en la tabla 1 y 2, respectivamente.

Previo al inicio de los tratamientos, los animales fueron desparasitados con Ivermectina 2% (200 µg/Kg) + Praziquantel 10% (1 mg/Kg). El análisis copro-parasitológico evidenció resultados positivos a nematodos de la familia Strongylidae y negativos a cestodos. El conteo de huevos por gramo de heces (hpg) oscilaron entre 10 a 880 al inicio del tratamiento, luego de tres días hubo una reducción del 95%. Las formulaciones antianémicas fueron administradas por vía oral, todos los días por las mañanas, durante 21 días consecutivos. Una vez incluidos los animales en el ensayo, se tomaron muestras de sangre y se realizaron hemograma completo a los 0, 30 y 60 días posteriores a los tratamientos.

Los resultados obtenidos evidenciaron un 52% de equinos anémicos, los que principalmente presentaron al día 0, valores bajos en los parámetros Hto y Hb, (Tabla 3), el resto de los parámetros se encontraron dentro del rango de valores normales.

Luego de 30 y 60 días los valores de Hto y Hb se incrementaron en todos los casos, tanto en los grupos que recibieron los tratamientos antianémicos como en los controles que solo recibieron antiparasitarios. Al terminar el estudio los equinos que recibieron el tratamiento antianémico, habían mejorado su estado general, pelaje, estado anímico y fuerza en el trabajo, lo que fuera evidenciada por sus propietarios en un mayor rendimiento en las actividades cotidianas.

Referencias Bibliográficas:

- Meyer D. J.; Harvey J. W. Medicina Laboratorial Veterinaria. Tercera edición. Multimedia Ediciones Veterinarias. 2007. pp. 424-427.
- Lokhorst HM; Breukink HJ. Auto-immune hemolytic anemia in two horses. Tijdschr Diergeneeskde, 1975; 14: 752-757.
- Reed SM; Bayly WM; Sellon D. Equine Internal Medicine, Tomo II. Copyright © W. D. Saunders company, 199

Tabla 1: Composición cuali-cuantitativa del tratamiento A

Vitamina A	25 mg.
Vitamina B12	1.000 mg.
Vitamina C	1.000 mg.
Vitamina E	30 mg.
Coruro de Calcio	100 mg.
Ácido fólico	2 mg.
Metionina	400 mg.
Cloruro de Calcio	4.000 mg.
Cafeína	3.000 mg.
Fumarato ferroso	200 mg.
Sulfato de Zinc	20 mg.
Ioduro de Potasio	100 mg.
Cloruro de Sodio	100 mg.
Ácido cítrico	200 mg.
Glucosa	1000 mg.
Miel C.S.P	100 ml.

Tabla 2: Composición cuali-cuantitativa del tratamiento B

Vitamina A	25 mg.	Asparatato de Magnesio	500 mg.
Vitamina B1	100 mg.	Aspartato de Potasio	500 mg.
Vitamina B2	30 mg.	Lisina	400 mg.
Vitamina B6	20 mg.	Metionina	4.000 mg.
Vitamina B12	1.000 mg.	Lactato de Calcio	4.000 mg.
Vitamina B13	50 mg.	Fosfato monocálcico	2.000 mg.
Vitamina B15	3 mg.	Gluconato de magnesio	2.500 mg.
Vitamina C	1.000 mg.	Sulfato de manganeso	30 mg.
Vitamina D2	1 mg.	Sulfato de cobre	20 mg.
Vitamina E	30 mg.	Cloruro de cobalto	30 mg.
Vitamina H	0,1 mg.	Sulfato ferroso	20 mg.
Nicotinamida	75 mg.	Sulfato de Zinc	20 mg.
Pantotenato de Calcio	50 mg.	Ioduro de Potasio	100 mg.
Ácido fólico	2 mg.	Cloruro de Sodio	100 mg.
Asparatato de Magnesio	500 mg.	C.S.P	100 ml.

Tabla 3: Valores de parámetros hematológicos (Hto y Hb) de equinos de trabajo

DIAS	PARAMETROS	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
0	Hb	9,81±1,51	10,78±0,70	11,18±1,71
	Hto	28,33±2,78	32,33±2,12	33,56±5,10
30	Hb	10,01±1,20	11,10±0,50	11,20±1,95
	Hto	32,00±3,04	33,00±3,97	35,78±4,87
60	Hb	11,34±1,16	13,88±1,58	13,26±1,41
	Hto	35,33±3,74	37,78±3,77	38,44±3,40

G1: Tratamiento A; G2: Tratamiento B; G3: tratamiento control

HERRAMIENTAS FARMACOLÓGICAS CONTRA LA RESISTENCIA ANTIPARASITARIA: COMBINACIONES DE ANTHELMÍNTICOS CON INCREMENTO DE LA DOSIS

Luque S.¹; Lloberas M.²; Entrocasso C.²; Lanusse C.¹; Virkel, G. ¹; Lifschitz, A.¹; Alvarez L.¹

¹Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA. Tandil, ARGENTINA.

²Estación Experimental INTA, Balcarce, Argentina.

lalvarez@vet.unicen.edu.ar

Las combinaciones de antihelmínticos de diferentes grupos químicos se han propuesto como una estrategia para retardar el desarrollo de resistencia (Anderson *et al.*, 1988; Bartram *et al.*, 2012; Geary *et al.*, 2012). Estudios previos demostraron que la mayor exposición sistémica obtenida luego de la administración de diferentes dosis (dosis terapéutica, 5 ó 10 veces la dosis) de albendazol (Alvarez *et al.*, 2012) o ivermectina (IVM) (Alvarez *et al.*, 2013) se correlacionó con un incremento significativo de la eficacia antihelmíntica. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia clínica de fenbendazol (FBZ) e IVM administrados individualmente o combinados a 5 veces la dosis terapéutica en corderos parasitados con una cepa de *Haemonchus contortus* altamente resistente a ambas moléculas. Se utilizaron cuarenta (40) corderos naturalmente infectados con nematodos gastrointestinales resistentes. Los animales fueron divididos en cuatro (4) grupos experimentales (n=10): control sin tratamiento y tratados con IVM (1 mg/kg); FBZ (25 mg/kg) o con la combinación de IVM+FBZ (1 y 25 mg/kg, respectivamente). Todos los tratamientos se efectuaron por vía oral. Se evaluó la eficacia antihelmíntica a los 14 días post tratamiento por medio del test de reducción del conteo de huevos TRCH. La identificación de las especies parasitarias se realizó mediante coprocultivos de cada grupo. Para la comparación estadística entre los grupos se utilizó el test Kruskal-Wallis (P<0.05) (tabla 1). La eficacia de los tratamientos obtenida por medio del TRCH fue de 55% (IVM), 41% (FBZ) y 69% (IVM+FBZ). La reducción del conteo de huevos en el grupo tratado con el tratamiento combinado resultó diferente a la observada en el grupo control (P<0.05). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas (P>0.05) en los conteos de huevos entre los diferentes grupos tratados. *H. contortus* fue la especie predominante en los coprocultivos obtenidos de todos los grupos tratados. A diferencia de lo observado en trabajos anteriores, la administración combinada de antihelmínticos (IVM+FBZ a 5 veces la dosis terapéutica) no mejoró la eficacia clínica contra una cepa de *H. contortus* altamente resistente.

Referencias Bibliográficas:

- Alvarez, L.; Suarez, G.; Ceballos, L.; Moreno, L.; Lanusse, C. Dose-dependent systemic exposure of albendazole metabolites in lambs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 35: 365-372.
- Alvarez, L.; Suarez, G.; Lifschitz, A.; Cantón, C.; Ceballos, L.; Moreno, L.; Lanusse, C. Pharmacokinetics and efficacy of large ivermectin doses in lambs parasitized with resistant *Haemonchus contortus*. 24th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Perth, Australia. 2013.
- Anderson, N.; Martin, P.; Jarrett, R. Mixtures of anthelmintics: a strategy against resistance. *Australian Veterinary Journal*. 1988; 65: 62-64.
- Bartram, D.; Leathwick, D.; Taylor, M.; Geurden, T.; Maeder, S. the role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes. *Veterinary Parasitology*. 2012; 186: 151-158.
- Coles, G.; Bauer, F.; Borgsteede, S.; Geerst, T.; Klei, T.; Taylor, M.; Waller, P. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W. A. A. V. P.). Methods for detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*. 1992; 44: 35-44.
- Geary, T.; Hosking, B.; Sauce, P.; von Samson-Himmelstjerna, G.; Maeder, S.; Holdsworth, P.; Pomroy, W.; Vercruyse, J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W. A. A. V. P.) Guideline:

Anthelmintic combination products targeting nematode infections of ruminants and horses. *Veterinary Parasitology*. 2012; 190: 306-316.

Tabla 1: Promedio de huevos de nematodos por gramo de materia fecal y eficacia (TRCH) luego del tratamiento con ivermectina (IVM) y fenbendazol (FBZ) administrados individualmente o en forma combinada a 5 veces la dosis terapéutica (1 y 25 mg/kg, respectivamente).

Tratamiento	Media huevos por gramo (rango)				TRCH %
	Día 0		Día 14		
Control	7821	(1320-28320)	12942	(3840-24100) ^a	-
IVM	7146	(1380-20880)	5769	(120-14520) ^{ab}	55
FBZ	6936	(1620-16920)	7602	(3000-17400) ^{ab}	41
IVM+FBZ	8529	(1620-21720)	4065	(720-10200) ^b	69

Letras diferentes indican diferencias significativas ($P < 0.05$). El test de reducción del conteo de huevos (TRCH) se estimó según Coles *et al.* (1992).