



Archivos de Medicina Veterinaria

ISSN: 0301-732X

archmv@uach.cl

Universidad Austral de Chile

Chile

Díaz, D.; Picco, E.J.; Encinas, T.; Rubio, M.; Litterio, N.J.; Boggio, J.C.
Residuos tisulares de nicotinato de norfloxacin administrado por vía oral en cerdos
Archivos de Medicina Veterinaria, vol. 33, núm. 1, 2001, pp. 37-42
Universidad Austral de Chile
Valdivia, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=173013744004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org





redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Archivos de medicina veterinaria

ISSN 0301-732X *versión impresa*

-  Como citar este artículo
-  Agregar a favoritos
-  Enviar a e-mail
-  Imprimir HTML

Arch. med. vet. v.33 n.1 Valdivia 2001

Residuos tisulares de nicotinato de norfloxacin administrado por vía oral en cerdos

Norfloxacin nicotinate tissue residues after oral administration to pigs

D. DÍAZ ¹, M.V.; E.J. PICCO ¹, M.V.; T. ENCINAS ², M.V. Dr. M.V.; M. RUBIO ¹, M.V.; N.J. LITTERIO ¹ M.V.; J.C. BOGGIO ¹, M.V. PhD

¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Litoral. R.P.Kreder 2805 (3080) Esperanza. Pcia.Santa Fe, Argentina.

² Cátedra de Farmacología, Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. España.

SUMMARY

Norfloxacin nicotinate (NN) is a fluoroquinolone antibacterial agent with a high antimicrobial activity against a very wide range of gram negative and a number of gram positive aerobes as well as most pathogenic mycoplasmas.

Tissular and blood concentrations of a comercial preparation of NN (Vetantril-N", Vetanco) in pigs after oral administration were determined. The drug was diluted in distilled water and administered to ten healthy male pigs through a naso-esophagic tube at a daily dose of 18 mg/kg by five consecutive days. To adjust the dose each individual was weighed out before every administration.

Animals were sacrificed in pairs at 24, 48, 96, 144 and 192 hours after last administration. Tissular (included fat, muscle, liver and kidney) and plasma samples were collected from each pig.

NN concentrations were determined by high performance liquid chromatography using UV detection.

Results demonstrate good NN gastrointestinal absorption, with shorter persistence in plasma and fat

Palabras claves: porcinos, norfloxacin, residuos.

Key words: pigs, norfloxacin, residues.

INTRODUCCIÓN

Norfloxacin [1-etil-6-fluoro-1,4dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-ácido quinolincarboxílico] es una de las primeras modernas fluoroquinolonas antimicrobianas que, a diferencia de otras quinolonas originadas anteriormente como el ácido nalidíxico o el ácido oxolínico, contiene un átomo de flúor en la posición 6 y sustituyentes piperazinilo o pirrolidinilo en la posición 7 del anillo principal ([Gips y Soback, 1996](#)).

Nicotinato de norfloxacin (NN) es una fluoroquinolona hidrosoluble aducto (1:1) de norfloxacin y ácido nicotínico. Está registrada para uso veterinario en varios países, y se encuentra disponible como polvo soluble para medicación en agua de bebida (destinada a porcinos y aves de corral) y como solución inyectable para animales mayores ([Lavy y col., 1995](#)).

Como los demás representantes de su grupo, NN actúa principalmente mediante la inhibición de la ADN-girasa, la cual es necesaria para el superenrollamiento del ADN, el que a su vez permite su adecuado arreglo espacial dentro de la célula bacteriana. Actúa, por lo tanto, como fármaco bactericida ([Shem-Tov y Ziv, 1994](#)).

Las fluoroquinolonas de segunda generación, grupo al cual pertenece norfloxacin y sus derivados, son especialmente activas frente a bacterias gram negativas, pero también ejercen considerable efecto sobre las gram positivas ([Gips y Soback, 1999](#)). En Medicina Veterinaria, y específicamente en porcinos, este antimicrobiano posee un buen potencial para el tratamiento de infecciones comunes como la neumonía enzootica ([Hannan y Goodwin, 1990](#)). Se ha reportado una excelente actividad in vitro de norfloxacin contra *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* y *Haemophilus* spp. ([Hannan y col., 1989](#)). Además, en cerdos está indicada en infecciones producidas por gérmenes Gram (+) aerobios, tales como *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pyogenes*; aerobios Gram (-) como *Escherichia coli*, *Haemophilus pleuropneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* spp., y anaerobios Gram (-) como *Bacterioides* spp. ([Neu y Labthavikul, 1982](#)).

Desde el punto de vista de la salud pública, es importante conocer la persistencia de una droga a nivel de tejidos comestibles cuando se administra con propósitos terapéuticos en animales de consumo humano. El objetivo del presente trabajo fue determinar y cuantificar la presencia de residuos de nicotinato de norfloxacin en tejidos de cerdos cuando fue administrada por vía oral en dosis repetidas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron 10 cerdos machos clínica-mente sanos que, al comenzar el ensayo, promediaron un peso de $11 \pm 1,2$ kg. Los mismos fueron alojados al azar (en dos grupos de 5 individuos cada uno) en boxes de piso y paredes de cemento de una superficie de 9 m², y fueron alimentados con balanceado comercial libre de drogas y agua a discreción. La comida se retiraba 2 h antes de cada administración de NN, y se volvía a suministrar 1 h luego de la misma. El preparado comercial utilizado (Vetantril-N", Vetanco) es un polvo hidrosoluble blanco e inodoro. Para su administración se lo diluyó en agua destilada hasta una concentración de 1% y se dosificó a todos los animales a la misma hora del día (12 h), mediante sonda naso-esofágica, a una dosis de 18 mg/kg/día, previo pesaje individual para ajustar las dosis. La terapia se repitió durante 5 días consecutivos.

Los animales fueron sacrificados en grupos de dos, mediante electrocución seguida de exanguinación por corte de grandes vasos cervicales, a las 24, 48, 96, 144 y 192 h. posteriores a la última administración de NN. De cada animal se tomaron muestras de sangre con anticoagulante, grasa, músculo, riñón e hígado. La sangre fue centrifugada a 3500 r p m durante 15 min. y se recuperó el plasma que fue congelado a -20°C hasta su procesamiento. Las muestras de tejido fueron pesadas luego de su obtención y congeladas a -20°C hasta su procesamiento.

alta performance según método descrito por [Forchetti \(1984\)](#).

Las muestras individuales de plasma y tejidos homogeneizados se mezclaron con una solución de diclorometano (8 ml) y buffer de fosfato sódico 0,5 M pH 7,5 (0,5 ml). Luego del agitado y centrifugado (2500 g, 10 min.) se recolectó la fase orgánica y se mezcló con hidróxido de sodio (0,5 M, 0,5 ml). Posteriormente se volvió a centrifugar (2500 rpm 10 min.) y la fase acuosa se colectó y congeló (-20°C) hasta el análisis cromatográfico. 20 μ l de esta solución se inyectaron en un cromatógrafo líquido de alta precisión (Konik 500 B), con detector ultravioleta situado a una longitud de onda de 280 nm. La fase móvil consistió en una mezcla de acetonitrilo y buffer de fosfato 0,05 M pH 7,0 (20:80 v/v), con flujo de 1,2 ml/min. La cuantificación de las áreas de los picos cromatográficos se realizó mediante la técnica del estándar externo, utilizando soluciones de concentración conocida de NN en metanol. La droga demostró comportamiento lineal entre 0,003 y 6 μ g/ml.

Para plasma y tejidos, el límite de detección de NN fue de 0,003 y 0,005 μ g/ml, respectivamente, mientras que el porcentaje de recuperación fue de 85% y 73%, respectivamente.

RESULTADOS

En el [cuadro 1](#) se muestran las concentraciones medias plasmáticas y tisulares de nicotinato de norfloxacin determinados.

Cuadro 1. Residuos de Nicotinato de Norfloxacin (ng/g o ng/ml*) en sangre y tejidos de cerdos tratados

0000000000por vía oral (18 mg/kg) durante 5 días consecutivos.

0000000000HORAS: Horas tras la última administración

0000000000ND: No detectado.

0000000000Norfloxacin Nicotinate residues (ng/g o ng/ml*) in blood and tissues of oral treated pigs (18 mg/kg by 5

0000000000consecutive days)

0000000000HORAS: Hours behind last administration.

0000000000ND: Undetected.

	SANGRE	RIÑÓN	HIGADO	MÚSCULO	TEJ. ADIPOSO
24	53 ± 10	2500 ± 100	1700 ± 100	320 ± 60	180 ± 10
48	ND	1170 ± 80	900 ± 50	120 ± 80	ND
96	ND	210 ± 10	300 ± 10	70 ± 10	ND
144	ND	50 ± 10	150 ± 10	ND	ND
192	ND	ND	ND	ND	ND

* Cada valor representa la media aritmética \pm un desvío estandar de 2 animales.

Values in table are mean \pm SD of 2 animals.

A las 24 h posteriores a la última administración en todos los tejidos muestreados se detectaron niveles superiores a los plasmáticos. En plasma y tejido adiposo se hallaron niveles detectables solamente a las 24 h posteriores a la última dosificación, en músculo hasta las 96 h y en riñón e hígado hasta las 144 h.

DISCUSIÓN

De los datos obtenidos se desprende que NN presenta buena absorción gastrointestinal y elevada capacidad de penetración en tejidos. Lo cual se demuestra por las concentraciones tisulares mayores a

([Neuman, 1987](#); [Anadón y col., 1992](#)). Se reporta que la biodisponibilidad de NN administrada oralmente es mayor en cerdos (51 a 64 %) que en burros (6,4 a 9,6 %), humanos (30 a 40 %) y perros (35 a 46 %) ([Shem-Tov y Ziv, 1994](#); [Lavy y col., 1995](#)).

Es conocido que uno de los principales factores que regulan el pasaje de un fármaco a través de las membranas biológicas es su carga iónica. Las moléculas no ionizadas suelen ser liposolubles y atraviesan fácilmente las membranas para alcanzar idéntica concentración a ambos lados de las mismas ([Baggot, 1986](#)). NN es un fármaco que se comporta como base orgánica débil ($pK_a = 9,2$), el cual en el medio ácido del tracto gastrointestinal del porcino tiende a presentar un grado considerable de ionización (molécula disociada), lo cual explicaría en parte la pérdida de droga no absorbida. Sin embargo, el porcentaje de fármaco que llega al torrente sanguíneo se convierte en alta proporción a la forma no ionizada (molécula no disociada) debido al pH más alcalino presente en el mismo. Esto le da elevada liposolubilidad y explica el alto volumen de distribución característico de las bases débiles ([Shem-Tov y Ziv, 1994](#)).

Los diversos tejidos y órganos tienen capacidades particulares para fijar drogas del tipo de las quinolonas. Algunos autores confirman que la distribución tisular y en fluidos biológicos de norfloxacin es similar en porcinos y roedores. En ratones tratados por vía subcutánea u oral, las concentraciones hepáticas, renales y pulmonares determinadas entre 1 y 4 horas luego de la dosificación excedieron 1,5 a 4 veces las plasmáticas, mientras que en ratas tratadas por vía subcutánea o endovenosa, las concentraciones tisulares hepáticas, renales y pulmonares fueron entre 1,5 y 7 veces mayores a las plasmáticas, cuando se determinaron entre 1 y 5 horas posteriores a la administración ([Shem-Tov y col., 1994](#)).

Las fluoroquinolonas generalmente no alcanzan elevados niveles en tejido adiposo ([Shem-Tov y col., 1994](#)). En nuestro ensayo se detectaron concentraciones mayores a las plasmáticas en la grasa de los animales sacrificados solamente a las 24 hs posteriores a la última administración. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por [Anadón y colaboradores \(1995\)](#), quienes hallaron concentraciones detectables de norfloxacin en grasa de cerdos hasta el día 1 luego de su administración intramuscular (IM) a una dosis de 8 mg/kg por 4 días consecutivos. En otros ensayos se habían encontrado concentraciones elevadas de NN en grasa subcutánea y perirrenal de cerdos tratados por vía intramuscular, pero únicamente cuando las muestras eran analizadas por un método microbiológico, lo cual podría explicarse por la presencia de factores inhibitorios inespecíficos ([Shem-Tov y col., 1994](#)). [Anadón y colaboradores \(1992\)](#) determinaron niveles detectables de norfloxacin en tejido adiposo hasta el día 12 posterior a la última administración oral en pollos parrilleros, lo cual significaría que en esta especie la droga tiene diferente distribución tisular.

En nuestro estudio las concentraciones de NN a nivel de tejido hepático y renal determinadas a las 24, 48 y 96 hs. fueron mayores que las halladas en tejido muscular, adiposo y plasma. En el día octavo (192 h), luego de la última administración de NN, no se encontraron concentraciones detectables en ninguno de los tejidos muestreados, así como tampoco en plasma. [Gips y col. \(1994\)](#) determinaron que la presencia de residuos de NN en tejido hepático de terneros que habían recibido una dosis de 10 mg/kg IM se extendía hasta el día 5, luego de la dosificación, en concentraciones que oscilaron entre 50 y 100 ng/g. [Anadón y col. \(1995\)](#) reportan la presencia de norfloxacin y sus metabolitos hasta el día 8° en tejido muscular y hasta el día 12° en tejidos hepático y renal de cerdos. En dicho trabajo se utilizó la sal sódica de la droga, la cual se aplicó por vía intramuscular (IM, 8 mg/kg) durante 4 días seguidos. Una posible explicación para estas diferencias de persistencia en porcinos es la distinta vía de administración utilizada, ya que la IM ha demostrado un tiempo de vida media prolongado y un lento retorno de la droga desde el compartimiento periférico hacia el central ([Shem-Tov y Ziv, 1994](#)).

Para enrofloxacin el límite máximo de residuos permitido por la Unión Europea en tejido hepático, renal y muscular de bovinos, porcinos y pollos es de 30 ng/g, mientras que para sarafloxacin se reportan concentraciones seguras de 17,5, 10,5 y 5,25 ng/g en músculo, grasa e hígado de pollos, respectivamente ([Brown, 1996](#)). Los principales organismos internacionales de control de residuos alimenticios no se han pronunciado, hasta el momento, sobre los tiempos de resguardo pre-faena y niveles máximos de residuos para nicotinato de norfloxacin en porcinos. Sin embargo, considerando los datos mencionados para otras fluoroquinolonas y el límite de detección obtenido en el presente ensayo, los resultados permiten sugerir que, para cerdos tratados con norfloxacin nicotinato por un período de 5 días consecutivos por vía oral a la dosis de 18 mg/kg, un período de retirada pre-faena de 8 días puede considerarse seguro.

Nicotinato de norfloxacin (NN) es una fluoroquinolona antibacteriana de elevada actividad antimicrobiana sobre un amplio rango de gérmenes gram negativos y ciertos gram positivos aeróbicos, así como también micoplasmas patógenos. Se determinaron las concentraciones plasmáticas y tisulares de una preparación comercial de NN (Vetantril-N". Vetanco) en cerdos administrada por vía oral. La droga se diluyó en agua destilada y fue administrada a diez cerdos machos clínicamente sanos mediante sonda naso-esofágica a una dosis diaria de 18 mg/kg. Cada individuo fue pesado antes de cada administración para ajustar la dosis.

Los animales fueron sacrificados de a pares, a las 24, 48, 96, 144 y 192 horas posteriores a la última administración. Muestras de tejido (incluyendo grasa, músculo, hígado y riñón) y plasma se recogieron luego de la muerte de cada cerdo.

Las concentraciones de NN fueron determinadas por cromatografía líquida de alta performance con detector UV.

Los resultados demostraron buena absorción gastrointestinal de NN, con corta persistencia en plasma y grasa, intermedia en músculo y prolongada en hígado y riñón, lo cual debería considerarse para determinar tiempos de retirada para consumo en esta especie doméstica.

BIBLIOGRAFÍA

ANADÓN, A., M. R. MARTÍNEZ LARRAÑAGA, C. VELEZ, M. J. DÍAZ, P. BRINGAS. 1992 Pharmacokinetics of norfloxacin and its N-desethyl- and oxo-metabolites in broiler chickens. *Am. J. Vet. Res.* 53: 2084-2088.

ANADÓN, A.; M. R. MARTÍNEZ LARRAÑAGA, M. J. DÍAZ, R. FERNÁNDEZ, M. A. MARTÍNEZ, M. C. FERNÁNDEZ. 1995 Pharmacokinetics and tissue residues of norfloxacin and its N-desethyl- and oxo-metabolites in healthy pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 18: 220-225.

BAGGOT, J. D. 1986. Principios de farmacología clínica veterinaria. 1^{ra} ed. en español. Editorial Acribia S.A., Zaragoza, España.

BROWN, S. A. 1996. Fluoroquinolones in animal health. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 19: 1-14.

FORCHETTI, C. 1984. High-performance liquid chromatographic procedure for the quantitation of norfloxacin in urine, serum and tissues. *J. Chromatogr.* 309: 177-182.

GIPS, M., BAREL, S., S. SOBACK. 1994. Norfloxacin disposition kinetics and residues in calves after intramuscular administration of norfloxacin nicotinate. Proceedings of the Sixth Congress of the European Association of Veterinary Pharmacology and Toxicology. Edinburgh, Scotland, p. 77.

GIPS, M., S. SOBACK. 1996. Norfloxacin nicotinate pharmacokinetics in weaned and unweaned calves. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 19: 130-134.

GIPS, M., S. SOBACK. 1999. Norfloxacin pharmacokinetics in lactating cows with sub-clinical and clinical mastitis. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 22: 202-208.

HANNAN, P. C. T., P. J. O'HANLON, N. H. ROGERS. 1989. *In vitro* evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary Mycoplasmas and porcine respiratory bacterial pathogens. *Res. Vet. Sci.* 46: 202-211.

HANNAN, P. C. T., R. F. W. GOODWIN. 1990 Treatment of experimental enzootic pneumonia of the pig by norfloxacin or its 6-chloro analogue. *Res. Vet. Sci.* 49: 203-210.

LAVY, E., G. ZIV., A. GLICKMAN. 1995. Intravenous disposition kinetics, oral and intramuscular bioavailability and urinary excretion of norfloxacin nicotinate in donkeys. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 18: 101-107.

NEU, H. C., P. LABTHAVIKUL. 1982. In vitro activity of norfloxacin, a quinolinecarboxylic acid, compared with that of β -lactams, aminoglycosides, and trimethoprim. *Antimicrob. Agents. Chemoter.* 21: 670-672.

SHEM-TOV, M., G. ZIV. 1994. Clinical pharmacokinetic characterization of Norfloxacin Nicotinate in Swine Following Sistemic Administration. *J. Vet. Med.* 41: 60-70.

SHEM-TOV, M., G. ZIV., M. GIPS. 1994. Tissue distribution and binding to plasma proteins of norfloxacin nicotinate after intramuscular administration to pigs. *J. Vet. Med.* 41: 257-263.

Aceptado: 17.10.2000