



Archivos de Medicina Veterinaria

ISSN: 0301-732X

archmv@uach.cl

Universidad Austral de Chile

Chile

PÉREZ, R.; CABEZAS, I.; GODOY, C.; RUBILAR, L.; DÍAZ, L.; MUÑOZ, L.; ARBOIX, M.; ALVINERIE, M.

Disposición plasmática y fecal de moxidectina administrada por vía oral en caballos

Archivos de Medicina Veterinaria, vol. 33, núm. 1, 2001, pp. 77-88

Universidad Austral de Chile

Valdivia, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=173013744009>

- 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

Disposición plasmática y fecal de moxidectina administrada por vía oral en caballos *

Plasma and faecal disposition kinetic of moxidectin after oral administration in horses

R. PÉREZ ¹, I. CABEZAS ², C. GODOY ¹, L. RUBILAR ¹, L. DÍAZ ¹, L. MUÑOZ ⁴, M. ARBOIX ², M. ALVINERIE ³

¹Laboratorio de Farmacología, Facultad Medicina Veterinaria, Universidad de Concepción, Chillán, Chile.

²Laboratorio de Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

³Laboratoire de Pharmacologie, Toxicologie INRA, 180 Chemin de Tournefeuille, 31931 Toulouse, France.

⁴Regimiento de Caballería N° 7 "Guías", Concepción.

SUMMARY

A study was undertaken with the aim to study the plasma disposition kinetic and the faecal excretion profile of moxidectin after oral administration in horses. Five mixedbred saddle horses of 416.8 ± 49.5 kg body weight and positives to the nematodes' faecal eggs count were treated with an oral gel formulation of moxidectin (Equest[®]) at doses of 0.4 mg/kg. Blood and faecal samples were collected before and at different times after treatment for a period of 75 days. After solid phase extraction and

The limit of quantification of the method was 0.5 ng/mL and the drug was detected in the plasma between 30 min (33.9 ± 17.8 ng/mL) to 75 days post administration (0.3 ± 0.2 ng/mL). The analysis of pharmacokinetic parameters showed a short half life of absorption ($t_{ab} 0.84 \pm 0.5$ h) and values of maximum concentration (C_{max}) of 68.7 ± 24.1 ng/mL obtained at 0.117 ± 0.07 d (T_{max}). The terminal half life of elimination (t_b) was 18.3 ± 3.2 d, which produces a delayed mean residence time (MRT of 19.6 ± 4.6 d). The area under the concentration time curve was 172.3 ± 51.2 ng·d / mL. The mean concentration of moxidectin in faeces ranged between 423.5 ± 570.7 ng/g at 24 h and 0.8 ± 0.8 ng/g 75 d after treatment. The mean maximum faecal concentration (C_{max}) 5204.5 ± 916.5 ng/g was observed at 2.5 d post-treatment. It is concluded that moxidectin has a delayed period of permanency in the organism when it is administered by oral route in horses.

Palabras claves: endectocidas, moxidectina, farmacocinética, fecas, antihelmínticos, caballos.

Key words: endectocides, moxidectin, pharmacokinetics, faeces, anthelmintics, horses.

INTRODUCCIÓN

Las avermectinas y sus análogos estructurales las milbemicinas, son compuestos orgánicos que comparten un origen (*Streptomyces*) y una estructura molecular común denominada "lactona macrocíclica", de la que derivan su mecanismo de acción y propiedades farmacológicas similares, con una elevada eficacia sobre nemátodos y artrópodos (Steel, 1993; Shoop y col., 1995). Estas lactonas macrocíclicas presentan un amplio espectro de actividad contra endo y ectoparásitos de los animales domésticos, razón por la que también se les ha denominado endectocidas (McKellar y Benchaoui, 1996).

Moxidectina (MXD) es una lactona macrocíclica obtenida de la modificación química de la nemadectina, producto natural obtenido de la fermentación del *Streptomyces cyanogriseus subsp. noncyanogenus*. Químicamente corresponde a la 23 metiloxima derivada semisintética de la nemadectina, que difiere estructuralmente de la ivermectina (IVM) por el hecho de que carece de un grupo disacárido en el C13 y por tener insaturado el C25 (Zulalian y col., 1994). Sus propiedades físico-químicas incluyen un alto peso molecular y una alta lipofiliidad, almacenándose principalmente en las grasas, lo que resulta en un mayor tiempo de residencia en el organismo, como ha sido demostrado en bovinos (Lanusse y col., 1997) y en equinos (Afzal y col., 1997). La principal vía de excreción de estos fármacos la representa la vía biliar, desde donde son vaciadas hacia el intestino y eliminados bajo su forma activa a través de las fecas (Chiu y col., 1990; Zulalian y col., 1994).

MXD ha demostrado tener un amplio espectro de actividad antiparasitaria en el control de parásitos internos y externos de los animales domésticos, incluyendo una importante acción contra nemátodos gastrointestinales en caballos (Lyons y col., 1992). Se encuentra disponible en una formulación en gel para uso oral en caballos y ha sido recomendada a dosis entre 200 y 500 µg/kg de peso vivo (p.v.), obteniendo de esta manera una eficacia similar a IVM (Xiao y col., 1994; Monahan y col., 1995). En esta especie se prefiere la ruta oral sobre la parenteral para la administración de estos antihelmínticos puesto que se ha presentado irritación local y edema en el sitio de inyección luego de la administración subcutánea de formulaciones inyectables de IVM (Anderson, 1984).

En caballos, MXD presenta una elevada eficacia sobre estados adultos de *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus*, *Triodontophorus spp.*, *Oesophagodontus robustus*, *Trichostrongylus axei*, *Oxyuris equi*, *Parascaris equorum*, *Habronema muscae* y *Cyathostominae*, en estos últimos presenta también una marcada acción sobre estados larvales. Tanto IVM como MXD son altamente eficaces contra cyathostomas adultos del lumen intestinal, pero IVM carece de eficacia contra larvas enquistadas, esto podría ser un fenómeno farmacológico debido a las diferencias estructurales entre las moléculas (Monahan y col., 1996). También existen diferencias en la duración o persistencia del efecto antiparasitario, comparación en la cual MXD ha presentado un efecto más prolongado que IVM (Taylor y Kenny, 1995). Se ha propuesto que la elevada y sostenida eficacia de avermectinas y milbemicinas sobre parásitos internos y externos, se basa en las características de alta lipofiliidad, lo que da lugar a una amplia distribución tisular y a una prolongada permanencia de estos fármacos en la circulación sistémica, (McKellar y Benchaoui, 1996; Lanusse y col., 1997).

La estrategia de administración de un antiparasitario se basa en la persistencia de concentraciones

uso de estos antihelmínticos ([McKellar y Benchaoui, 1996](#)).

Diversos estudios acerca de los potenciales efectos ecotóxicos de las avermectinas han estimulado el interés en determinar el destino de estos fármacos en las heces de animales tratados con estos compuestos ([Wall y Strong, 1987](#)). Trabajos realizados por [Cook y col., \(1996\)](#), determinaron que la IVM eliminada por las heces de animales tratados ejerce una gran variedad de efectos dañinos sobre los organismos que colonizan las bostas de los animales tratados (principalmente dípteros y coleópteros), con lo cual se afecta el ecosistema de la pradera al impedirse la degradación normal de las heces ([Strong, 1992](#)). A pesar de que los principales estudios se han realizado en bovinos, es muy probable que efectos similares se puedan producir en las heces de caballos tratados con estos compuestos, especialmente cuando se utilizan formulaciones para la administración oral, debido a la adsorción de las moléculas de fármaco a las partículas de alimento y a la elevada eliminación de droga activa, que se excreta por vía biliar hacia las heces. El objetivo del trabajo fue estudiar el perfil farmacocinético y la excreción fecal de moxidectina luego de la administración de una formulación en gel para uso oral en caballos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales. Para el estudio se utilizaron 5 caballos de silla de $416,8 \pm 49,5$ kg. de peso, clínicamente sanos y sin tratamiento antihelmíntico previo durante un período de 4 meses.

El trabajo se realizó en el regimiento de caballería N°7 Guías, de Concepción, durante el período comprendido entre julio y octubre de 1999. Durante la fase experimental los animales fueron mantenidos en estabulación nocturna con ejercicio durante el día. Los caballos fueron alimentados 3 veces al día con heno mixto de trebol/ballica, más 2 kg. avena, además de pastoreo ocasional en las canchas de ejercicio. Todos los animales fueron pesados antes (T0) y después del tratamiento, mediante una balanza digital con capacidad de 1000 kg y una sensibilidad de $\pm 0,5$ kg. (Ruddweig, Australasia, PTY Ltd.).

Previo al tratamiento, los caballos fueron sometidos a examen coprológico para el recuento fecal de huevos mediante la técnica McMaster.

Tratamiento. Los caballos fueron tratados con una dosis de 0,4 mg/kg. de moxidectina en formulación al 2% en gel para uso oral (Equest, , Fort Dodge). El medicamento se administró mediante jeringas graduadas con incrementos cada 25 kg. de peso vivo. Según el peso de cada caballo, se eligió la graduación adecuada en la escala de la jeringa y se procedió a suministrar el antihelmíntico, lo más posterior posible, sobre la superficie dorsal de la lengua. Cada jeringa fue pesada antes y después del tratamiento mediante una balanza analítica (Ainsworth model 1500 Balance, Denver, USA), posteriormente, la cantidad de producto suministrado se determinó por diferencia de peso de cada jeringa. La cantidad total de moxidectina administrada (Q_A), se determinó por regla de tres simple, sabiendo que su concentración en la fórmula farmacéutica es al 2%.

Los animales fueron sometidos a ayuno por un período de 14-16 horas previo al tratamiento mediante la suspensión del suministro de agua y alimento. Los caballos se trataron en la mañana previo al suministro de la primera ración diaria de alimento.

OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Plasma: Muestras de sangre fueron extraídas por punción yugular previo al tratamiento y posteriormente a las 0,5 - 1 - 2 - 4 - 8 - 12 - 24 horas y a los 1,5 - 2,5 - 3 - 4 - 6 - 8 - 12 - 15 - 20 - 25 - 30 - 40 - 50 - 60 y 75 días después del tratamiento. Las muestras fueron depositadas en tubos con heparina, se mantuvieron en frío (4 °C) hasta su arribo al laboratorio, donde fueron centrifugadas a 2500 rpm por 10 min., luego se extrajo el plasma, el que se almacenó a -18 °C hasta su análisis.

Heces: Muestras de heces fueron extraídas manualmente desde el recto antes del tratamiento y luego a los 1.0 - 1,5 - 2,5 - 3 - 4 - 6 - 8 - 12 - 15 - 20 - 25 - 30 - 40 - 50 - 60 y 75 días después del tratamiento. Las muestras fueron almacenadas en envases de plásticos y mantenidas a -18°C hasta su análisis.

Procedimientos analíticos. Las muestras de sangre y heces fueron sometidas a procesos de extracción y posterior derivatización para luego ser analizadas por cromatografía líquida de HPLC con detector de

Extracción: Muestras de plasma libres del fármaco (1 mL) fueron fortificadas para alcanzar las siguientes concentraciones finales: 0,1 - 0,5 - 1 - 5 - 10 - 25 y 50 ng/mL. Las muestras de plasma fortificadas y las experimentales fueron homogeneizadas y sometidas a extracción en fase sólida después de 15 min. de incubación a temperatura ambiente, según los siguientes procedimientos: 1 mL de acetonitrilo y 0,25 mL de agua deionizada fueron agregados a 1 mL de plasma, después de mezclarse por 20 min., las muestras fueron centrifugadas a 12000 rpm por 2 min. El sobrenadante fue transferido manualmente a tubos de ensayos, los que se colocaron en la plataforma de un extractor de fase sólida (Burdick & Jackson)

Muestras fecales libres de droga (1 g) fueron fortificadas con moxidectina para alcanzar las siguientes concentraciones finales: - 0,5 - 1 - 5 - 10 y 50 µg/g. Las muestras fortificadas y las experimentales fueron homogeneizadas por sonicación durante 25 min. después de haberles adicionado 2 mL de agua deionizada y 4 mL de acetonitrilo. Después de centrifugarlas a 12000 rpm por 4 min., el sobrenadante limpio fue transferido hacia un tubo de ensayo y sometido a extracción en fase sólida de acuerdo a los procedimientos descritos para las muestras de plasma.

La preparación de las muestras se realizó de acuerdo a los siguientes procedimientos: a) un cartridge Supelclean LC-18 (100 mg, 1 mL; Supelco Inc., Bellefonte, PA, USA) fue acondicionado con 2 mL de metanol y 2 mL de agua deionizada, luego 2 mL de sobrenadante fueron aplicados al cartridge, el que fue lavado con 2 mL de agua seguido por 1 mL de agua/metanol (75:25 v/v). Antes de la elución, la columna fue secada al vacío por 10 s, luego se aplicaron 1,2 mL de metanol a la columna y el eluyente fue recolectado en tubos de ensayos.

Derivatización: El eluyente de cada muestra fue evaporado colocando cada tubo en un baño termoregulado a 60 °C por 12 min. bajo una corriente suave de nitrógeno. El residuo seco fue disuelto en 100 µL de N-metil imidazol (Aldrich Chemical Co. Inc., Milwaukee, WI, USA) en solución de acetonitrilo. Para iniciar la derivatización, agregaron 150 µL de anhídrido trifluoroacético (Aldrich Chemical Co. Inc., Milwaukee, WI, USA) en solución de acetonitrilo. Después de completar la reacción, se inyectó una alícuota (100 µL) de esta solución directamente al sistema cromatográfico.

Condiciones cromatográficas: Una fase móvil de ácido acético (0,2% en agua), metanol y acetonitrilo (4:32:64:) v/v/v fue bombeada a una velocidad de flujo de 1,5 mL/min. a través de una columna Supelcosil LC-18 de 3 µm (150x4.6 mm; Supelco Inc., Bellefonte, PA, USA) con detección de fluorescencia (detector RF 10AXL, Shimadzu, Kyoto, Japon) a una longitud de onda de excitación de 365 nm y 475 nm de emisión.

Análisis farmacocinético: Las curvas de concentración plasmática versus tiempo fueron analizadas mediante un programa computacional PK Solutions (Farrier, 1997). La bondad de ajuste fue evaluada mediante la comparación de las concentraciones observadas con las concentraciones calculadas y la repartición de los residuos. La cinética de la concentración plasmática fue mejor descrita por una ecuación exponencial:

$$C_t = A_1 \cdot a^{-t} + A_2 \cdot b^{-t} - A_3 \cdot ka^{-t}$$

donde: A1, A2 y A3 son los interceptos, C_t es la concentración en el plasma en el tiempo t, k_a es la constante de absorción de primer orden, mientras que a y b son las constantes de primer orden de distribución y eliminación respectivamente. Las vidas medias de eliminación (t_{1/2b}), de distribución (t_{1/2a}) y absorción (t_{1/2ab}), fueron calculadas como ln 2/b, ln 2/a y ln 2/K_{ab}, respectivamente. La concentración máxima (C_{max}) y el tiempo en que se alcanza la concentración máxima (T_{max}), fueron leídos directamente desde la curva concentración versus tiempo correspondiente a cada animal. El área bajo la curva (ABC) fue calculada desde el tiempo cero hasta el último tiempo t usando el método de los trapecoides, mientras que el tiempo medio de residencia (TMR) fue calculado por la regla trapezoidal sin extrapolación al infinito.

Tasa de excreción fecal (% E_f): Para determinar la cantidad de moxidectina que se elimina diariamente, se consideró que un caballo excreta aproximadamente un equivalente al 3% de su peso corporal. Por lo tanto, la concentración de moxidectina en fecas se multiplicó por el peso estimado de las fecas, obteniéndose el total de droga eliminada por día (Q_f). La tasa de excreción fecal se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$\% E_f = \frac{Q_A}{Q_f} \times 100$$

Análisis estadístico: Los parámetros farmacocinéticos se expresan como promedios \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Los métodos analíticos utilizados para extraer, derivatizar y cuantificar las concentraciones plasmáticas y fecales de moxidectina fueron validadas adecuadamente. El porcentaje de extracción promedio fue de $78,4 \pm 4,5$ % en plasma y de $70,2 \pm 5,3$ % en fecas. El límite de cuantificación del método fue de 0,5 ng/mL de plasma y 0,5 ng/g de materia fecal.

La [figura 1](#), muestra la curva de concentración plasmática versus tiempo para moxidectina. El fármaco fue detectado en el plasma desde los 30 minutos post administración ($33,9 \pm 17,8$ ng/mL) hasta los 75 días después del tratamiento ($0,3 \pm 0,2$ ng/mL). En la [tabla 1](#), se muestran los promedios de los parámetros farmacocinéticos de moxidectina en plasma, que demuestran una rápida absorción (t_{ab} de $0,84 \pm 0,5$ horas), valores de concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de $68,7 \pm 24,1$ ng/mL obtenidos a los $0,117 \pm 0,07$ días ($T_{m\acute{a}x}$). El área bajo la curva fue de $172,3 \pm 51,2$ ng•mL/día, con un tiempo de vida media $18,3 \pm 3,2$ días, mientras que el tiempo medio de residencia fue de $19,6 \pm 4,6$ d.

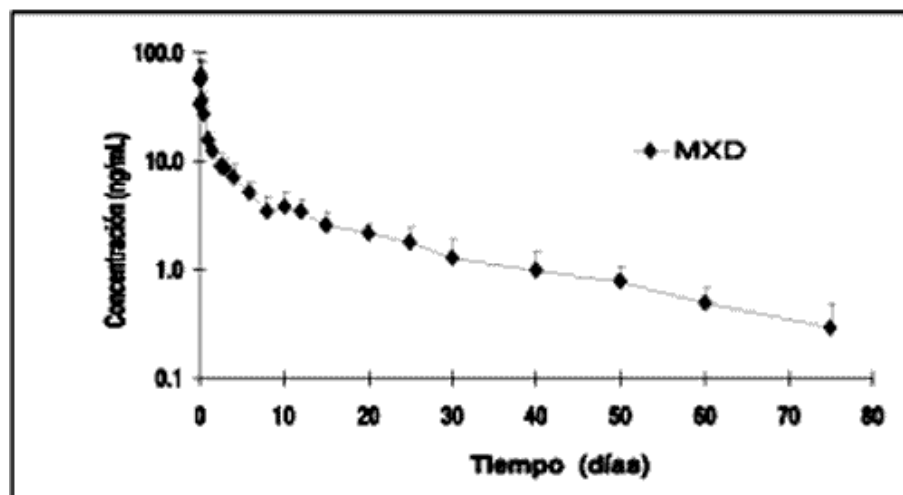


Figura 1. Curva de concentración plasmática de moxidectina administrada por vía oral en caballos.

Plasma concentrations of moxidectin after oral administration in horses.

Cuadro 1. Parámetros farmacocinéticos de moxidectina en el plasma después de la administración oral en caballos.

Pharmacokinetic parameters of moxidectin in plasma after oral administration in horses.

Parámetro	Moxidectina
$t_{1/2\text{ ab}}$ (h) [§]	$0,84 \pm 0,5$
C _{max} (ng/ml)	$68,7 \pm 24,1$
T _{max} (días)	$0,117 \pm 0,07$
ABC (C ₀ -última) ng•día/mL	$172,3 \pm 51,2$
$t_{1/2\text{ } \alpha}$ (días) [§]	$0,52 \pm 0,32$
$t_{1/2\text{ } \beta}$ (días) [§]	$18,3 \pm 3,2$
TMR (días)	$19,6 \pm 4,6$

§: Los valores representan la media armónica para $t_{1/2\text{ a b}}$, $t_{1/2\text{ a}}$ y $t_{1/2\text{ b}}$ (días).

$t_{1/2\text{ ab}}$: tiempo medio de absorción; C_{max}: concentración máxima; T_{max}: tiempo en que se alcanza la C_{max}; ABC: área bajo la curva; $t_{1/2\text{ a}}$: tiempo medio de distribución; $t_{1/2\text{ b}}$: tiempo medio de eliminación; TMR: tiempo medio de residencia.

La [figura 2](#), muestra la curva de concentración fecal versus tiempo en los caballos tratados con moxidectina. Los promedios de concentración fecal de moxidectina fluctúan entre $423,5 \pm 570,7$ ng/g a las 24 horas y los $0,8 \pm 0,8$ ng/g a los 75 días post-tratamiento. La [tabla 2](#) muestra los promedios de los parámetros C_{max}, T_{max} y área bajo la curva determinados para las concentraciones de moxidectina en fecas.

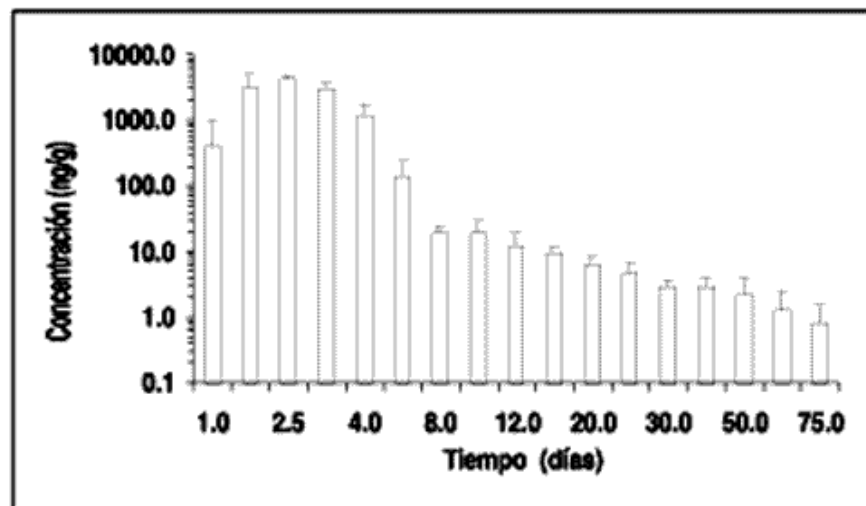


Figura 2. Nivel de excreción fecal de moxidectina administrada por vía oral en caballos.

Faecal excretion of moxidectin after oral administration in horses.

Cuadro 2. Parámetros farmacocinéticos de moxidectina en materia fecal después de la administración oral en caballos.

00000000Pharmacokinetic parameters of moxidectin in faeces after oral administration in horses.

MOXIDECTINA			
Caballo	Cmax (ng/g)	Tmax (días)	ABC (ng•día/g)
1	6613	3	11758
2	4685	2,5	9553
3	5173	1,5	10133
4	4085	2,5	10258
5	5287	1,5	11902
promedio	5204,5	2,2	10818,2
d.s.	916,5	0,7	1182,6

Ver [cuadro 1](#) para definicion de Cmax, Tmax y ABC.

El [cuadro 3](#) muestra los promedios de concentración fecal y el porcentaje de excreción acumulada, expresada como fracción de la dosis total que se administró a los caballos. Se observa que a 24 h post-tratamiento la concentración de moxidectina presente en las heces representa el $2,9 \pm 3,8\%$ de la dosis; mientras que al final del período de muestreo esta representa el $53,4 \pm 7,6\%$ del total de moxidectina presente en el organismo de los caballos.

Cuadro 3. Concentración fecal y excreción acumulada, expresada como porcentaje de la dosis total de 00000000moxidectina administrada, por vía oral de una formulación comercial en caballos.
00000000Mean daily concentrations and cumulative faecal elimination, expressed as percentage of the total dose in the
00000000body of moxidectin (MXD), after oral administration of a commercial formulation in horses.

tiempo (días)	Concentración fecal (ppb)	Excreción acumulada (%)
1	423,5 ± 570,7	2,9 ± 3,8
1.5	3297,8 ± 1818,3	13,7 ± 10,2
2.5	4330,7 ± 578,6	28,6 ± 11,1
3	3162,5 ± 2006,7	38,9 ± 6,2
4	1211,8 ± 642,3	47,3 ± 4,9
6	145,5 ± 106,2	52,2 ± 7,3
8	19,5 ± 5,8	53,1 ± 7,6
10	19,3 ± 11,1	53,2 ± 7,6
12	12,3 ± 7,2	53,3 ± 7,6
15	9,9 ± 2,1	53,3 ± 7,6
20	6,4 ± 2,5	53,3 ± 7,6
25	4,8 ± 1,9	53,3 ± 7,6
30	3,0 ± 0,8	53,3 ± 7,6
40	3,0 ± 1,1	53,3 ± 7,6
50	2,3 ± 1,8	53,4 ± 7,6
60	1,3 ± 1,2	53,4 ± 7,6
75	0,8 ± 0,8	53,4 ± 7,6

DISCUSIÓN

Cinética en plasma: La disposición cinética de moxidectina en plasma fue evaluada después de la administración de una formulación en gel para uso oral en caballos, de acuerdo a las dosis recomendadas en esta especie. El análisis de la disposición plasmática versus tiempo indica que los valores observados, después de la fase de absorción, se ajustan a un modelo bicompartimental consistente con un compuesto que se distribuye a un compartimento central y otro periférico, como ha sido descrito en ovejas ([Shoop y col., 1997](#)) y en bovinos ([Lanusse y col., 1997](#)).

Los resultados muestran que moxidectina presenta una rápida absorción, lo que permite alcanzar su concentración máxima a las 2,8 horas con $t_{1/2ab}$ de 0,84 h. Los valores reportados aquí son similares a los descritos por [Lanusse y col. \(1997\)](#) en terneros tratados con moxidectina en dosis de 0,2 mg/kg vía subcutánea. Estos autores concluyen que moxidectina presenta una mayor tasa de absorción que ivermectina o doramectina, en base a un estudio comparado entre los tres fármacos endectocidas administradas por vía subcutánea en bovinos.

Estudios realizados por [Marriner y col. \(1987\)](#), en caballos, demostraron que ivermectina es mas rápidamente absorbida cuando se administra por vía oral que por vía subcutánea. Sin embargo, a pesar de la mayor velocidad de absorción, los valores de ABC fueron significativamente menores en los animales tratados por vía oral, indicando con ello que la administración oral determina una menor biodisponibilidad de estos endectocidas. Por lo tanto, la vía de administración puede afectar considerablemente la disposición cinética de estos fármacos.

El tiempo de vida media de 18.3 días indica una lenta eliminación del fármaco desde el organismo. El valor encontrado en los caballos del presente estudio es muy superior al descrito por [Afzal y col. \(1997\)](#) de 81 h (3,37 días) en caballos tratados con una formulación en gel, similar a la empleada en el presente trabajo, en la que se administró moxidectina marcada con ^{14}C . Sin embargo, la duración del citado estudio solo fue de 7 días, lo que explica estas diferencias y destaca la importancia de realizar estudios cinéticos por periodos prolongados en orden a tener una visión más amplia de la persistencia de las concentraciones del fármaco presentes en el organismo de los animales tratados.

Los resultados del presente trabajo demuestran una persistencia prolongada de las concentraciones de moxidectina en el plasma, lo que indica una lenta eliminación desde el organismo de los caballos. Esta larga persistencia de las concentraciones plasmáticas parece estar relacionada principalmente con las características de alta liposolubilidad descrita para este fármaco ([Zulalian y col., 1994](#)), lo que determina una amplia distribución en los tejidos. Valores de volumen de distribución de 4,1 L/kg han sido descritos por [Afzal y col. \(1997\)](#) en caballos tratados con moxidectina por vía oral. Mientras que [Lanusse y col. \(1997\)](#), describen valores de 13,6 L/kg, en terneros tratados con moxidectina por vía subcutánea. Se ha demostrado que moxidectina, es una molécula altamente lipofílica y que en virtud de esta característica se favorece su depósito en las grasas del animal, las que actúan como reservorio del fármaco ([Zulalian y col., 1994](#)) y que permiten una lenta liberación hacia el plasma. Estos antecedentes explicarían la prolongada persistencia de las concentraciones de moxidectina en el plasma. Al parecer, el amplio volumen de distribución y su unión selectiva a las grasas corporales, parecen ser los principales factores que reducen la tasa de eliminación debido a que se limita la disponibilidad del fármaco a los órganos responsables de la biotransformación y excreción.

Los valores de ABC encontrados en los caballos del presente estudio, son mayores a los descritos por [Afzal y col. \(1997\)](#) para moxidectina y por [Marriner y col. \(1987\)](#) para ivermectina, en caballos tratados con sus respectivas formulaciones para uso oral. La mayor persistencia de las concentraciones de moxidectina en el plasma explican los valores de ABC encontrados en los caballos del presente estudio; ésta mayor persistencia estuvo asociada a una mayor distribución del fármaco en el organismo y a una prolongada vida media de eliminación.

Excreción fecal: Las concentraciones de moxidectina en heces indican que el fármaco es eliminado principalmente por esta vía, como ha sido descrito por otros autores, quienes señalan que por tratarse de una molécula altamente lipofílica, ella es almacenada en las grasas corporales, metabolizada en el hígado, excretada hacia la bilis y finalmente eliminada por las heces ([Zulalian y col., 1994](#); [Afzal y col., 1997](#)). En caballos, solo una fracción muy pequeña (0,3%) del total de la dosis administrada se excreta

Los valores de concentración máxima encontrados en este estudio, de 5,2 mg/kg de materia fecal húmeda, son muy superiores a los valores reportados en bovinos por [Cook y col. \(1996\)](#) de 0,36 mg/kg (peso húmedo) obtenidos 6 días después de la administración de ivermectina en dosis de 0,2 mg/kg vía subcutánea. Diferencias en la dosis, la vía de administración, la consistencia y el contenido de humedad de las heces, junto con las diferencias en la fisiología digestiva entre los equinos y los rumiantes deben ser consideradas para comparar estos resultados.

Los niveles de moxidectina obtenidos junto con la persistencia de sus concentraciones en las fecas se relacionan en forma importante con los valores de concentración plasmática obtenidos, lo que indica una adecuada transferencia del fármaco desde el plasma hacia el tracto digestivo para su eliminación. Luego de ser absorbido, el fármaco es eliminado de la circulación mediante la distribución a los tejidos, el metabolismo y la excreción. El nivel en el cual estos procesos contribuyen al término de la acción del fármaco está determinado por sus propiedades fisicoquímicas y la interacción con tejidos especializados responsables de su eliminación ([Goldstein y col., 1974](#)). La prolongada permanencia de moxidectina en las fecas, indica una transferencia permanente de droga desde el plasma hacia el intestino para su eliminación, fenómeno que está en estrecha relación con el prolongado tiempo de vida media encontrado en estos animales. Estos resultados concuerdan con los descritos por [Afzal y col. \(1997\)](#) en caballos, quienes concluyen que moxidectina presenta un clearance relativamente bajo, el cual es consistente con valores altos de tiempo de vida media y un gran volumen de distribución.

Según las estimaciones realizadas en el presente estudio y considerando que los caballos eliminan una cantidad diaria de heces equivalentes al 3% de su peso corporal, se determinó que el 53,4% del total de la dosis administrada se recuperó como droga activa en las heces. Estos valores son inferiores al 77% descrito por [Afzal y col. \(1997\)](#) en caballos tratados con moxidectina marcada con ^{14}C administrada en forma de gel por vía oral. Valores de 58,1% son reportados por [Zulalian y col. \(1994\)](#) luego de la administración subcutánea de ^{14}C -moxidectina marcada en bovinos en dosis de 0,2 mg/kg. Sin embargo, es necesario destacar que los resultados reportados en la literatura, corresponden al total de la radioactividad emitida por las moléculas administradas, es decir, la droga madre y sus metabolitos, mientras que en los resultados de este estudio los valores corresponden solo a la molécula original, ya que los metabolitos no fueron cuantificados, lo cual explicaría el menor porcentaje de concentración fecal de moxidectina obtenido en los caballos del presente estudio.

El porcentaje de moxidectina en heces indica que una fracción importante de la cantidad total de fármaco suministrado fue metabolizado y que otra fracción de dosis aún permanece en el organismo al final del período experimental, ya que las concentraciones del fármaco se mantienen en valores de 0,3 ng/mL en plasma y de 0,8 ng/g en heces. Se describe que moxidectina experimenta una mayor tasa de metabolización que ivermectina ([Zulalian y col., 1994](#); [Chiu y col., 1990](#)) y que al menos el 13,8% del total de fármaco presente en el plasma puede corresponder a los metabolitos derivados de su biotransformación ([Lanusse y col., 1997](#)).

La importancia de medir las concentraciones de moxidectina en las heces, radica en el hecho de que además de conocer sus características de eliminación, su presencia significa un aporte continuo de fármaco activo hacia el ambiente, el cual es necesario cuantificar con el fin de evaluar sus potenciales riesgos sobre la fauna de nemátodos y artrópodos que colonizan las heces y que favorecen su degradación. En el caso de ivermectina, se ha demostrado que concentraciones tan bajas como 0,001 µg/g (1 ng/g) de heces (peso húmedo), pueden ejercer efectos letales o subletales sobre diversos organismos que degradan la materia fecal y que por lo tanto son beneficiosos para el ecosistema ([Herd, 1995](#); [Strong, 1992](#)).

Aunque las concentraciones de moxidectina obtenidas en el presente estudio son iguales o superiores a las descritas de producir efectos ecotóxicos para ivermectina, junto a la mayor persistencia de sus concentraciones en plasma y heces, hacen pensar que su utilización en las condiciones descritas en el presente estudio debieran ser más perjudiciales para el ambiente. Sin embargo, los antecedentes analizados parecen indicar que no es esta la situación, una revisión realizada por [Herd \(1995\)](#) señala que experiencias descritas en Australia, Inglaterra y Estados Unidos, indican que moxidectina parece ser ecológicamente más segura que ivermectina. Por ejemplo, se ha reportado que la administración de moxidectina en dosis de 0,2 mg/kg no produce efectos adversos sobre el desarrollo de los escarabajos de las heces *Onthophagus gazella* y *Euoniticellus intermedius*, mientras que los residuos fecales de ivermectina reducen la emergencia de escarabajos adultos ([Fincher y Wang, 1993](#)). Aunque la mayoría

1999), también existen trabajos en los cuales se demuestra que la administración oral de ivermectina, en forma de pasta, en caballos, logra concentraciones lo suficientemente altas para producir un retardo en la degradación y dispersión de las heces con pérdida de importantes áreas de pastoreo ([Herd y col., 1996](#)).

Por tratarse de un fármaco de introducción más reciente en el mercado internacional que ivermectina, los estudios acerca de los potenciales efectos ecotóxicos de moxidectina son escasos. Sin embargo, las diferencias estructurales determinan importantes diferencias físico-químicas entre las moléculas, las que condicionan características farmacocinéticas diferentes, sobretudo en las tasas de biotransformación del fármaco activo, hacen pensar que moxidectina pudiera ser más inestable a las condiciones ambientales facilitando una degradación más rápida de esta molécula. Estos antecedentes concuerdan con los reportados por [Wardhaugh y col. \(1996\)](#) y [Lumaret \(1997\)](#) en estudios comparados sobre el efecto de residuos fecales de animales tratados con moxidectina e ivermectina sobre larvas de moscas y otros ácaros de las bostas, demostrando que el efecto de moxidectina era de menor intensidad y duración que el producido por ivermectina. De todas maneras, se requieren estudios adicionales con el fin confirmar estas especulaciones, sobre todo si se considera la prolongada eliminación del fármaco a través de las heces que determina una mayor y prolongada exposición al ambiente.

Los resultados del estudio permiten concluir que moxidectina presenta una prolongada permanencia en el organismo de los caballos, la cual es superior a la descrita para ivermectina en la misma especie. Esta mayor permanencia explicaría una acción antihelmíntica y una eliminación por las heces más prolongada.

RESUMEN

Con el objetivo de estudiar la cinética plasmática y el perfil excreción fecal de moxidectina luego de la administración oral en caballos, se utilizaron 5 caballos mestizos de silla de $416,8 \pm 49,5$ kg de peso, con recuentos fecales positivos a huevos de nemátodos. Los caballos fueron tratados con una formulación oral de moxidectina en gel (Equestâ) en dosis de 0,4 mg/kg. Muestras de sangre fueron extraídas por punción yugular previo al tratamiento y posteriormente a las 0,5 - 1 - 2 - 4 - 8 - 12 - 24 horas y a los 1,5; 2,5; 3, 4, 6, 8, 12, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 y 75 días después del tratamiento. Muestras de fecas fueron extraídas antes del tratamiento y a intervalos regulares por un período de 75 días. Las muestras de plasma y fecas fueron sometidas a extracción y posterior derivatización para ser analizadas por cromatografía líquida de HPLC con detector de fluorescencia. Se realizó un análisis farmacocinético mediante un programa computacional.

El límite de detección del método utilizado para la determinación de moxidectina fue de 0,5 ng/mL, lo que permitió detectar la molécula desde los 30 minutos post administración ($33,9 \pm 17,8$ ng/mL) hasta los 75 días de tratamiento ($0,3 \pm 0,2$ ng/mL). El análisis de los parámetros farmacocinéticos, demuestran una corta vida media de absorción (t_{ab} de $0,84 \pm 0,5$ horas), una concentración máxima (C_{max}) de $68,7 \pm 24,1$ ng/ mL. Los valores de área bajo la curva (ABC) y del tiempo medio de residencia (TMR) son superiores a los descritos para ivermectina en caballos. Los promedios de concentración fecal de moxidectina fluctúan entre $423,5 \pm 570,7$ ng/g a las 24 horas y los $0,8 \pm 0,8$ ng/g a los 75 días post-tratamiento con un valor máximo (C_{max}) de $5204,5 \pm 916,5$ ng/g a los 2,2 días (T_{max}). Estos resultados permiten concluir una prolongada permanencia de moxidectina en el organismo de los caballos.

Financiado por: Proyecto FONDECYT 1990397.

BIBLIOGRAFÍA

- Afzal, J., A. B. Burke, P. L. Batten, R. DeLay, PH. Miller. 1997. Moxidectin: Metabolic fate and blood pharmacokinetics of ^{14}C -labeled moxidectin in horses. *J. Agric. Food Chem.* 45: 3627-3633.
- Alvinerie, M., J. F. Sutra, M. Badri, P. Galtier. 1995. Determination of moxi-dectin in plasma by high-performance liquid chromatography with automated solid-phase extraction and fluorescence detection. *J. Chromat. B* 674: 119-124.
- Alvinerie, M., J. F. Sutra, , P. Galtier, A. Lifschitz, G. Virkel, J. Sallowitz, C. Lanusse. 1999. Persistence of ivermectin in plasma and faeces following administration of a sustained-release bolus to cattle. *Res. Vet. Sc.* 66: 57-61.

Compendium Cont. Educ. 6: S517-S520.

Baggot, J. D., Q. A. McKellar. 1994. The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs: the role of pharmaco-kinetics. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 17: 409-419.

Cook, D. F., I. R. Dadour, D. N. Ali, 1996. Effect of diet on the excretion profile of ivermectin in cattle faeces. *Internat. J. Parasitol.* 26: 291-295.

Corba, J., J. Praslicka, M. Varady, H. Andrasko, P. Holakovský. 1995. Efficacy of moxidectin 2% Equine gel and Equalan 1% paste against naturally acquired internal parasite infections in horses. *Helminthologia* 32: 215-218.

Chiu, S., M. Green, F. Baylis, D. Eline, A. Rosegay, H. Meriwether, T. Jacob. 1990. Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep, and rat. *J. Agric. Food Chem.* 38: 2072 - 2078.

Farrier, D. 1997. PK Solutions. Non Compartmental Pharmacokinetics Data Analysis. User Guide. Summit Research Services. Ashland, OH, USA. pp. 50

Fincher, G. T., G. T. Wang. 1993. Injectable moxidectin for cattle: effects on two species of dung-burying beetles. *Southwestern Entomol.* 17: 303-306.

Goldstein, A., L. Aronow, S. M. Kalman. 1974. *Principles of drug action. The basis of pharmacology*, 2nd Ed. John Wiley & Sons, N.Y. pp. 301-355.

Herd, R. 1995. Endectocidal drugs: Ecological risks and counter-measures. *Internat. J. Parasitol.* 25: 875-885.

Herd, R. P., R. A. Sams, S. M. Ashcraft. 1996. Persistence of ivermectin in plasma and faeces following treatment of cows with ivermectin sustained-release, pour-on or injectable formulations. *Internat. J. Parasitol.*, 26: 1087-1093.

Lanusse, C., A. Lifschitz, G. Virkel, L. Alvarez, S. Sánchez, J. F. Sutra, P. Galtier, M. Alvinerie. 1997. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 20: 91-99.

Lumaret, J.P. 1997. Ecological disturbance of endectocides on non-target fauna in pasture. Proceedings of 16th International Conference of World Association for the Advancement of veterinary Parasitology, Sun City, South Africa. pp: 54.

Lyons, E. T., J. H. Drudge, S. C. Tolliver, D. E. Granstrom, S. Staper. 1992. Evaluation of exclusive use of ivermectin vs alternation of antiparasitic compounds for control of internal parasites of horses. *Am. J. Vet. Res.* 53: 97-104.

Marriner, S. E., Y. McKinnon, J. A. Bogan, 1987. The pharmacokinetics of ivermectin after oral and subcutaneous administration to sheep and horses. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 10: 175-179.

McKellar, Q. A, H. A. Benchaoui, 1996. Avermectins and milbemycins. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 19: 331-351.

Monahan, C. M., M. R. Chapman, D. D. French, H. W. Taylor, T. R. Klei. 1995. Dose titration of moxidectin oral gel against gastrointestinal parasites of ponies. *Vet. Parasitol.* 59: 241-248.

Monahan, C. M., M. R. Chapman, H. W. Taylor, D. D. French, T. R. Klei. 1996. Comparison of moxidectin oral gel and ivermectin oral paste against a spectrum of internal parasites of ponies with special attention to encysted cyathostome larvae. *Vet. Parasitol.* 63: 225-235.

Shoop, W. L., H. Mrozik, M. H. Fisher. 1995. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet. Parasitol.* 59: 139-156.

Shoop, W. L., B. F. Michael, H. W. Haines, T. P. Murphy, T. D. Faidley, R. Hajdu, D. R. Thompson. 1997. Moxidectin and ivermectin in lambs: plasma depletion and efficacy against helminths. *J. Vet.*

- Steel, J. W. 1993. Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock. *Vet. Parasitol.* 48: 45-57.
- Strong, L. 1992. Avermectins: a review of their impact on insects of cattle dung. *Bulletin Entomol. I Res.* 82: 265-267.
- Taylor, S. M., J. Kenny. 1995. Comparison of moxidectin with ivermectin and pyrantel embonate for reduction of fecal egg counts in horses. *Vet. Rec.* 137: 516-518.
- Xiao, L., R. P. Herd, G. A Majewski, 1994. Comparative efficacy of moxidectin and ivermectin against hypobiotic and encysted cyathostomes and other equine parasites. *Vet. Parasitol.* 53: 83-90.
- Wardhaugh, K. G., P. G. P. Holter, W. A. Whitby, K. Shelley. 1996. Effects of drug residues in the feces of cattle treated with injectable formulations of ivermectin and moxidectin on larvae of the bush fly, *Musca vetustissima* and *M. domestica*. *Australian Vet. J.* 74: 370-374.
- Wall, R., L. Strong. 1987. Environmental consequences of treating cattle with antiparasitic drug ivermectin. *Nature* 324: 418-420.
- Zulalian, J., S. J. Stout, A. R. da Cunha, T. Garcés, P. Miller. 1994. Absorption, tissue distribution, metabolism and excretion of moxidectin in cattle. *J. Agric. Food Chem.* 42: 381-387.

Aceptasdo: 17.04.2001