

BIODISPONIBILIDAD COMPARATIVA DE LA MEZCLA SULFACLOROPIRIDACINA-TRIMETOPRIM Y OTRAS 2 COMBINACIONES DE SULFONAMIDA CON TRIMETOPRIM EN CERDOS.

Héctor Sumano López

Luis Ocampo Camberos

Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, D.F. 04510, México.

Introducción

En virtud del éxito terapéutico y comercial de la mezcla de sulfacloropiridacina-trimetoprim, han proliferado en el mercado nacional diversas marcas de mezclas que intentan repetir la sinergia. Sin embargo, como a menudo sucede, la farmacocinética de estas nuevas marcas es a menudo distinta de la del producto original, esto es, no son bioequivalentes. Algunas razones para que un producto no sea bioequivalente pueden ser: (a) Mayor proporción de fármaco racémico (dextro o levo) de un producto con una actividad definida en dextro o levo; (b) Diferencias en el vehículo que pueden conducir a distintos grados de: solubilidad, dispersibilidad, cohesión al vehículo, resistencia a la presencia de aguas duras, diferencias notables en el control de calidad, como: uso de otra sulfonamida más económica, proporciones inadecuadas de trimetoprim-sulfonamida. En función de lo anterior se consideró como relevante llevar a cabo un estudio comparativo de la farmacocinética/biodisponibilidad de la mezcla de sulfacloropiridacina-trimetoprim (SCP-TMP) con respecto a sulfamonometoxina-trimetoprim (SMM-TMP) y sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP). Para ello se consideró importante realizar una comparación de la actividad antimicrobiana y no de concentración química *per se*. Esto se puede lograr mediante la determinación cuantitativa-cualitativa diseñada por Bennet *et al.* (1), quienes sugieren la utilización de la actividad antimicrobiana contenida en el plasma como la mejor forma de evaluar la utilidad de un antimicrobiano, sobre todo si se considera que la presencia de fluidos orgánicos (en este caso sangre-plasma), modifica notablemente la capacidad antibacteriana de muchos compuestos.

Material y Métodos

Se utilizaron 7 cerdos criollos de aproximadamente 20 kg de peso cada uno. Se les aplicó a cada uno por vía endovenosa una dosis bolo de 100 mg/kg de SCP-TMP. El TMP se diluyó en etanol y la SCP-Na en agua bidestilada. Posterior a su aplicación se tomaron muestras sanguíneas por punción de las venas auriculares a los siguientes tiempos: 10 min., 45 min., 1.5 horas, 3 horas 6 horas 9 horas. Se centrifugaron las muestras de sangre a 5000 g por 10 minutos. El plasma se congeló a -4 C, hasta su análisis. El método de determinación usado fue el de difusión en placa, bajo los lineamientos sugeridos por Bennett *et al.* (1), estandarizando las curvas basales con el suero de cerdos y utilizando a una cepa sensible de *Escherichia coli* como microorganismo estándar. Se encontró una capacidad de detección límite de 0.1 µg/ml. Las variables farmacocinéticas se calcularon mediante análisis compartimental utilizando las relaciones de concentración plasmática vs. tiempo y el programa de computación PKAnalyst[®]. Utilizando el mismo procedimiento descrito se determinaron las variables cinéticas para las otras dos combinaciones de sulfonamida trimetoprim (SMM-TMP y SMX-TMP), utilizando 4 cerdos por sulfonamida, cinco días después se aplicó una dosis bolo de los productos a base SCP-TMP, de SMM-TMP y de SMX-TMP a igual número de cerdos por vía oral y a la misma dosis ya especificada, y nuevamente se determinaron las concentraciones plasmáticas, obteniendo muestras sanguíneas a los tiempos: 0.5 hora, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas. Se establecieron las variables farmacocinéticas orales de la forma ya descrita.

Resultados

Las concentraciones plasmáticas después de la administración oral se presentan en la figura. En el cuadro 1 se presentan los valores farmacocinéticos obtenidos, incluyendo su biodisponibilidad. El análisis de las concentraciones séricas mediante pruebas de *t* de Student indica que existe una diferencia significativa en las concentraciones plasmáticas solamente después de la administración oral ($P < 0.05$).

Discusión y conclusiones

Son muy escasos los trabajos que detallan la biodisponibilidad de las sulfonamidas en cerdos. La literatura indica para retiro de rastro, en cerdos medicados con sulfacloropiridacina un total de 4 días (4). Adicionalmente y con base en lo expuesto en el artículo correspondiente, Sumano y Ocampo (5), consideran que si la vida media de la sulfacloropiridacina se multiplicada por 20 veces, se tendrá un tiempo de retiro de rastro de solamente 22.8 horas. En contraste, Prescott y Baggot (3), especulan que es necesario añadir a este tiempo, el equivalente al reciclaje de los metabolitos urinarios por el animal, en virtud de que los cerdos vuelven a ingerirlos. De tal suerte, es poco predecible el tiempo de retiro, basándose únicamente en la vida media del medicamento. Esto hace necesario un estudio de la determinación de la persistencia de residuos (segunda fase de este ensayo a determinarse), mediante técnicas rutinarias en los países a los que se exportan los productos cárnicos del cerdo. Esto se puede explicar en función de que muchas sulfonamidas presentan dos o tres vidas medias dependiendo de la fase en la que se encuentre el fármaco, por ejemplo la de distribución, la de postdistribución o la de eliminación de residuos en la que se hagan los cálculos (2). Un punto que cabe destacar de este estudio comparativo es la mayor biodisponibilidad de la SCP-TMP con respecto a las otras dos sulfonamidas. Esto significa en términos terapéuticos una gran ventaja dado que las curvas de recuperación se realizaron independientemente para cada combinación de sulfonamida trimetoprim. Esto es, existe una clara ventaja de la sulfacloropiridacina-trimetoprim por sobre las otras dos combinaciones evaluadas. Esto necesariamente deberá reflejarse en la eficacia clínica.

Cuadro 1. Variables farmacocinéticas de tres sulfonamidas (sulfacloropiridacina-trimetoprim SCP-TMP, sulfametoxazol-trimetoprim SMZ-TMP, sulfamonometoxina-trimetoprim SMM-TMP, posterior a la aplicación intravenosa (en bolo) de 100 mg/kg, en cerdos.

VARIABLE	SCP-TMP; SMZ-TMP, SMM-TMP			
	VIA INTRAVENOSA		VIA ORAL	
	X	± DE	X	±1
AUC (µg·h/ml)	135, 144, 188	24, 15, 14	107, 85, 118	15, 12
AUMC (µg·h ² /ml)	175, 264, 446	32, 23, 36	139, 154, 286	23, 21
V _d (L/kg)	1.5, 1.65, 1.73	0.3, 0.2, 0.23	0.7, 1.5, 1.6	0.03, 0.18
V _d (0-1) (L/kg)	1.2, 0.9, 0.72	0.2, 0.10, 0.12	1.0, 0.7, 0.69	0.05, 0.3
V _d (∞) (L/kg)	0.97, 1.26, 1.3	0.05, 0.8, 0.12	0.75, 1.2, 1.05	0.10, 0.7
t _{1/2} (hr-1)	0.60, 0.42, 0.31	0.04, .05, 0.02	0.590, 0.36, 0.28	0.05, 0.05
T _{1/2} (hr)	1.14, 1.6, 2.21	0.2, 0.2, 0.1	1.22, 1.8, 2.65	0.12, 0.134
Cl _r (ml/min/kg)	0.74, 0.7, 0.54	0.2, 0.2, 0.06	0.43, 0.62, 0.41	0.10, 0.109
C _p (µg/ml)	66.23, 52.21, 56.8	8.6, 5, 7.5	53.0, 0.39, 0.4	12, 5.7, 5
T _{max} (hrs)			2.45, 3.16, 3.35	0.32, 0.75
Biodisponibilidad SCP-TMP (%)			78.9 a 79.25	
Biodisponibilidad SMZ-TMP (%)			58.7 a 59.0	
Biodisponibilidad SMM-TMP (%)			63.7 a 64.1	

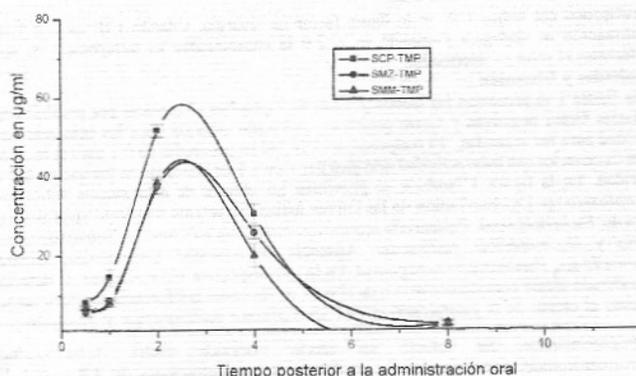


Figura 3. Concentraciones plasmáticas de tres sulfonamidas con trimetoprim (sulfacloropiridacina, sulfametoxazol, sulfamonometoxina), en cerdos medicados por vía oral con una dosis bolo de 100 mg/kg.

Referencias

- Bennet, J.B., Brodie, J.L., Benner, E. J. & Kirby, W.M. (1966) Simplified accurate method for antibiotic assay. Clinical specimens. *American Society of Microbiology*, 14, 170-177
- Booth, N.H., and McDonald L. E.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa State University Press Sixth Edition p. 1166, 1988.
- Prescott, J.F. and Baggot, J.D. *Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine*. Iowa State University Press/Ames, 1993
- Riviere, E., Craigmill, A.L. and Sundlof, S.F.: *Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary antimicrobials*. CRC Press Inc. Boca Raton, Florida, 1991.
- Sumano I.H. y Ocampo C.I. (1995) Bases farmacológicas de la vigilancia de residuos de fármacos en productos de origen animal. *Vet. Mex.* 26: 175-182.