

Farmacocinética y eficacia clínica del tianfenicol en pollo de engorda

Luis Ocampo Camberos*
Héctor Sumano López*
David Páez Esquiliano*

Abstract

Pharmacokinetic variables of thiamphenicol (TF) were studied, as well as the clinical efficacy in field outbreaks of chronic respiratory disease (CRD) in poultry. To estimate the pharmacokinetics of TF, 60 Arbor Acres broilers with an average weight of 500 g were used. Animals were divided in 3 groups: Group 1, received iv a single bolus dose of 20 mg/kg of TF; Group 2, 20 mg/kg of TF mixed with food; and Group 3, 20 mg/kg of TF dissolved in the drinking water. All groups were bled at different times to determine TF in plasma according with a standardized agar diffusion microbiological test. The comparative clinical efficacy of TF was evaluated in field outbreaks of CRD complicated with *E. coli* vs the standard treatment administered in the corresponding farm. All 49 000 3 week old broilers were treated either with TF in the water or with other antimicrobials. Productive parameters were recorded. Pharmacokinetic values revealed both high bioavailability (80%) and apparent volume of distribution area under curve (AUC) (2.8 l/kg). This latter feature ensures high tissue penetration. $C_{p_{max}}$ values were: 2.8 mg/mL in the group medicated with TF in water, and 9.7 mg/mL in the group medicated with TF in water, and 9.7 mg/mL in the feed-treated group. Terminal half life ($T_{1/2b} = 1.7$ h) suggests that a 24 hour dosing interval could be appropriate, and therefore, suggest a minimum of 48 h of a withdrawal period.

Key words: PHARMACOKINETICS, THIAMPHENICOL, POULTRY.

Resumen

Se determinaron las variables farmacocinéticas y la eficacia clínica del tianfenicol (TF) en pollo de engorda, para lo cual se utilizaron 60 pollos Arbor Acres de 500 g de peso corporal, divididos en tres grupos: Grupo 1, al que se le administró una dosis bolo única de 20 mg/kg de TF vía intravenosa, para obtener muestras sanguíneas a diferentes tiempos, y determinar la concentración sérica del TF por el método microbiológico de Bennet. Al segundo grupo se le administró TF en el alimento (20 mg/kg), y el tercer grupo recibió TF en el agua de bebida a razón de 400 ppm (20 mg/kg). En la fase clínica, se utilizaron brotes clínicos de la enfermedad crónica respiratoria complicada por *Escherichia coli* y *Mycoplasma* en tres casetas de 49 000 pollos cada una, de tres semanas de edad, a los que se trató con TF en el agua de bebida de manera comparativa con otros antibacterianos; se estimó la ganancia de peso, conversión alimentaria y análisis de supervivencia. Los resultados revelaron que el TF posee un excelente volumen de distribución 2.8 l/kg, con una $C_{p_{max}}$ de 2.8 mg/mL en el grupo medicado en el agua de bebida, y de 9.7 mg/mL el del alimento. En relación con su eficacia, ésta fue favorable al TF, sin haber diferencias significativas en las variables productivas respecto de los otros antibacterianos; por lo que se postula al TF como una excelente alternativa para la avicultura nacional.

Palabras clave: TIANFENICOL, AVES, FARMACOCINÉTICA.

Introducción

Recibido el 10 de marzo de 1999 y aceptado el 13 de diciembre de 1999.

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

Aunque la industria del pollo tiende a utilizar cada día más medidas preventivas como las vacunas, el control de *E. coli* y *Salmonella* sp mediante el rocío de aerosoles de biocompetidores, en las medidas de bioseguridad e higiene, y la búsqueda de inmunoes-timulantes universales, así como de líneas genéticas altamente resistentes a las enfermedades, aún resulta inevitable el uso de antibacterianos para el control de brotes de enfermedades de origen bacteriano. La presión productiva y la falla en los sistemas de higiene y bioseguridad permiten la presentación de diversos brotes de enfermedades bacterianas. Así, entre las medidas que se han procurado destaca la aplicación de dosis de ataque, particularmente en el agua de bebida. Entre las opciones más utilizadas se cuentan a las fluoroquinolonas, la mezcla de lincomicina con espectinomycin, la oxitetraciclina, etcétera. Una nueva opción para este fin puede ser el tianfenicol, derivado sulfonado del cloranfenicol, que por haber sustituido el grupo nitrogenado en la posición *Orto* del benzeno por un azufre, pierde toda actividad tóxica para el hombre en términos de la anemia aplásica que podría llegar a inducir el cloranfenicol.¹ En función de lo anterior, se consideró de interés y utilidad llevar a cabo estudios tendientes a definir la farmacocinética de tianfenicol en aves, mediante la aplicación de este antibacteriano en el agua de bebida y en el alimento.

Material y métodos

Se utilizaron 60 pollos de 500 g de peso, Arbor Acres machos, a los cuales se les mantuvo por una semana antes del inicio del experimento sin medicación antibacteriana alguna. Los pollos se vacunaron contra Marek únicamente. Se les dividió en tres grupos: El primero, grupo intravenoso (TFIV), que, previa anestesia con ketamina (20 mg/kg), recibió una dosis bolo única de 20 mg/kg de tianfenicol* y posteriormente se obtuvieron muestras sanguíneas por punción cardiaca de 2 o 3 pollos en los siguientes tiempos: 10 y 30 minutos, y 1, 3, 5, 8 y 12 horas. Las muestras sanguíneas se procesaron para la determinación de la concentración del tianfenicol mediante el método microbiológico de Bennett *et al.*,² y su farmacocinética compartamental se definió utilizando el software PK Analyst.**

En el segundo grupo (TFOR) se administró el

* Los preparados con tianfenicol fueron proporcionados por los Laboratorios Vrot, S. A. de C. V.

** MicroMath Sci. Salt Lake City Utah, USA.

Cuadro 1
MEDIDAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LAS VARIABLES FARMACOCINÉTICAS PARA EL TIANFENICOL, ADMINISTRADO A POLLO DE ENGORDA POR VÍA ORAL EN EL ALIMENTO Y POR VÍA ORAL EN DOSIS BOLO EN EL AGUA DE BEBIDA, PROCURANDO LOGRAR UNA DOSIS DE 20 MG/KG EN LOS TRES CASOS

Variable	Iv	En el agua	
		de bebida	En el alimento
AUC (mg·h/mL)	146.5 ± 12.11	117 ± 21.2	84.68 ± 12.8
AUMC (mg·h/mL)	254.3 ± 16.31	202 ± 22.54	147.42 ± 23.5
Vdc (L/kg)	3.70 ± 1.22	—	—
Vd _{Area} (L/kg)	2.58 ± 0.3	2.65 ± 0.92	—
Vd _{ss} (L/kg)	3.67 ± 0.15	—	—
(hr ⁻¹)	4.5 ± 1.0	—	—
B (hr ⁻¹)	0.46 ± 0.2	0.32 ± 0.04	—
A (mg/mL)	149.20 ± 4.1	—	—
B (mg/mL)	52.34 ± 3.0	—	—
T _{1/2} (h)	0.15 ± 0.10	T _{1/2} 0.72 ± 21	—
T _{1/2} B (h)	1.7 ± 0.25	—	15.23 ± 2.56
Cl _s (mL/min/kg)	1.18 ± 0.51	1.01 ± 0.42	—
Cp _o (mg/mL)	202.0 ± 16.19	Cp _{max} 8.8 ± 3.22	Cp _{max} 9.7 ± 5.2
K ₁₂ (hr ⁻¹)	1.5 ± 0.3	3.22	—
K ₂₁ (hr ⁻¹)	1.3 ± 0.04	—	—
K ₁₀ (hr ⁻¹)	—	—	—
Biodisponibilidad oral = 80%			

n = 20 pollos por vía; AUC = Área bajo la curva por integral trapezoidal; AUMC = Área bajo la curva momento; Vdc = Volumen de distribución aparente del comportamiento central; Vd = Volumen de distribución aparente de la posdistribución; Vd_{ss} = Volumen de distribución aparente en la fase estable; B = Constantes de distribución y posdistribución, respectivamente; A = Extrapolación a tiempo cero de la fase de distribución; B = Extrapolación a cero de la fase de posdistribución; T_{1/2} = Vida media de distribución; T_{1/2}B = Vida media de la fase de posdistribución; T_{1/2}abs = Vida media de absorción; Cl_s = Depuración durante el estado estable; Cp_o = Concentración máxima plasmática extrapolada al momento cero; Cp_{max} = Concentración plasmática máxima después de la aplicación oral; K₁₂ = Constante de difusión del comportamiento central al periférico; K₂₁ = Constante de redistribución del comportamiento periférico al central; K₁₀ = Constante de eliminación; Biodisponibilidad = AUC i.m / AUC i.v. · 100.

tianfenicol en el alimento durante todo el día, en condiciones normales de crianza, con una cantidad del fármaco equivalente a 20 mg/kg/día, considerando el consumo de alimento medido el día anterior (entre 86 y 96 gramos/día, esto representa un promedio de 110 ppm).

El tercer grupo (TFAG) se constituyó con animales

Cuadro 2

MORTALIDADES EN VALORES ABSOLUTOS Y PORCENTAJE N% EN POLLO DE ENGORDA DESPUÉS DE UN BROTE DE ENFERMEDAD CRÓNICA RESPIRATORIA COMPLICADA. LOS DATOS CORRESPONDEN A LOS VALORES ANTES (BASALES), DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TIANFENICOL EN EL AGUA DE BEBIDA (Mg/kg/día) Y CON ALGUNO DE TRES TRATAMIENTOS ELEGIDOS POR EL MÉDICO VETERINARIO ENCARGADO DE LA CASETA

Valores basales N%	Durante tratam./tianfen.	Durante tratam. 1	Durante tratam. 2	Durante tratam. 3	Después de tratam./tianfen.	Después de tratam. 1	Después de tratam. 2	Después de tratam. 3
7/14	31/64	34/70	48/99	26/53	13/27	11/23	39/80	23/47
19/39	10/21	36/74	56/115	26/53	9/19	11/23	36/74	20/41
14/29	10/21	28/58	52/107	24/49	27/56	11/23	38/78	33/68
20/41	15/31				12/25	9/19	44/91	31/64
14/29	7/14				12/25	10/21	40/82	29/60
20/41	7/14				9/19	12/25	42/86	44/91
25/51					11/23	18/37	45/93	40/82
43/88								
20/41								
25/51								
25/51								
39/80								

a los que se les privó de agua durante una hora y posteriormente se les dosificó tianfenicol en el agua de bebida a razón de 400 ppm, calculando un consumo de agua en esas condiciones de 25 mL por ave y, por tanto, una dosificación de 20 mg/kg. En estos dos últimos grupos los tiempos de toma de muestras en 3 aves por tiempo fueron a las 1, 2, 3, 6, 9 y 12 horas. La determinación del tianfenicol y el procesamiento de datos se realizó conforme a lo señalado y de acuerdo con las siguientes fórmulas:

Volumen de distribución por área:

$$Vd = A/\text{área} \cdot B$$

Volumen de distribución central:

$$Vdc = \text{Dosis IV}/C_{po}$$

Volumen de distribución área:

$$Vd_{\text{area}} = \text{Dosis IV}/(A/ + B/b) \cdot b$$

Volumen de distribución en el estado estable:

$$Vd_{ss} = \text{Dosis IV} \cdot AUMC/AUC_2$$

Depuración sistémica:

$$CIS = \text{Dosis IV}/AUC$$

Concentración del tianfenicol en plasma al momento cero: $C_0 = A + B$, donde A = concentración de tianfenicol al momento cero, extrapolado por linealidad de residuales y B = concentración de la fase terminal.

$$K_{21} = \frac{A \cdot b + B}{A + B}, K_{10} = \frac{-b}{K_{21}}, k_{12} = \frac{+b}{K_{21}}, K_{10}^3$$

Para la fase clínica se utilizaron brotes clínicos de

enfermedad crónica respiratoria complicada por *Escherichia coli* en 3 casetas comerciales de aproximadamente 49,000 pollos, cada una entre la tercera y cuarta semanas de edad, a las que se les trató con tianfenicol en el agua de bebida a razón de 20 mg/kg de peso/5 días, o con otro antibacteriano (uno en cada tinaco) seleccionado por el encargado de la granja, y que varió en las 3 casetas. Se midió la ganancia de peso, conversión alimentaria durante tres semanas después del tratamiento, y se realizaron análisis de supervivencia comparativos y de varianza en cada caso.⁴

Resultados

En el Cuadro 1 se presentan las variables farmacocinéticas obtenidas para las tres formas de dosificación empleadas. Evidentemente, el grupo TFIV se utilizó como referencia para compararlo con las otras formas de dosificación en términos de biodisponibilidad. En el Cuadro 2 se presentan los datos de los brotes en tres casetas con una media de 49,000 pollos, de edades que comprendieron parte de la tercera y cuarta semanas de edad; en los Cuadros 3 y 4, se enlistan las comparaciones para las variables de ganancia de peso, conversión alimentaria, mortalidad, número de tratamientos y su significado estadístico, tanto de los pollos tratados con tianfenicol, como de los pollos tratados con otros fármacos.

Discusión

Cuadro 3
MEDIAS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA GANANCIA DE PESOS EN G Y CONVERSIÓN ALIMENTARIA (GP/CA)
EN LAS CASETAS TRATADAS CON TIANFENICOL* Y CON OTROS TRATAMIENTOS**
PARA UN BROTE DE ENFERMEDAD CRÓNICA RESPIRATORIA COMPLICADA

				$\pm DE (GP)$	$\pm DE (CA)$
Tianfenicol 33 días	1072/1.62	1087/1.63	1082/1.63	1076.5	1.62
				9.41	0.01
Tianfenicol 37 días	1340/1.64	1320/1.65	1329/1.62	1332.5	1.62
				8.09	0.01
Tianfenicol 41 días	1530/1.65	1542/1.64	1531/1.66	1530.1	1.65
				9.0	0.01
Tianfenicol 45 días	1690/1.66	1678/1.65	1687/1.67	1701.3	1.65
				21.17	0.01
Tianfenicol 49 días	1830/1.65	1847/1.67	1837/1.67	1836	1.66
				6.09	0.01
Otro tratamiento 33 días	1080/1.64	1093/1.63	1076/1.62	1081.3	1.62
				7.6	0.01
Otro tratamiento 37 días	1330/1.64	1342/1.65	1327/1.65	1333.8	1.62
				5.84	0.01
Otro tratamiento 41 días	1543/1.65	1528/1.62	1536/1.64	1536.5	1.63
				6.1	0.01
Otro tratamiento 45 días	1675/1.65	1694/1.67	1705/1.64	1649.3	1.65
				10.7	0.01
Otro tratamiento 49 días	1842/1.66	1827/1.67	1836/1.69	1837.8	1.67
				5.39	0.01

Cuadro 4
ANÁLISIS DE VARIANZA PARA CONTRASTAR
MORTALIDADES, GANANCIA DE PESO Y CONVERSIÓN
ALIMENTARIA TRATADO CON TIANFENICOL Y TRATADO
CON OTROS TRATAMIENTOS

	<i>F</i>	<i>P</i>
Mortalidad durante tratamiento	15.67678	0.001632 < 0.05*
Mortalidad después de tratamiento	7.606388	0.010501 < 0.05*
Ganancia de peso	0.001621	0.968873 > 0.05
Conversión alimentaria	0.02439	0.879765 > 0.05

*Estadísticamente significativo considerando que $\alpha =$ límite de confiabilidad = 0.05

todo el día, se obtiene una AUC con una reducción de tan sólo 42.26% en relación con la vía IV, y de 20.1% respecto de la vía oral en el agua de bebida. Esto último permite explicar la eficacia con la que el tianfenicol resultó capaz de resolver los brotes de enfermedad crónica respiratoria complicada y la manera en que las variables determinadas evaluaron favorablemente al tianfenicol con dos de los tres antibacterianos con los que se les comparó. En el tercer caso no se detectaron diferencias significativas en ninguna de las variables. Un punto importante a destacar es que el volumen de distribución de tianfenicol es muy elevado (2.8 l/kg), lo que permite penetrar a tejidos inflamados y poco perfundidos, su pH casi neutro le permite acumularse en tejidos acidificados por la proliferación bacteriana y ejerce su efecto de manera muy eficiente. La $C_{p_{max}}$ fue mucho más elevada (28.8 mg/mL) en el grupo tratado con TF en el agua de bebida, que en el grupo con TF en el alimento (9.7 mg/mL); en este sentido, se recomienda el tratamiento en el agua de bebida como la mejor opción de TF en aves. Las vidas medias que se obtuvieron hacen necesario un tiempo de retiro de rastro de no más 48 horas^{5,6} al administrar TF en el

Por referencia al Cuadro 1, es evidente que el tianfenicol es un fármaco con excelente biodisponibilidad (80%), ya que aún después de la aplicación durante

agua de bebida a razón de 0.41 g/l con la seguridad de que este antibacteriano no causará efectos indeseables como la anemia aplásica irreversible que se observa en el hombre por el cloranfenicol.⁵ El tianfenicol se ha usado durante aproximadamente 25 años en Europa, sin que a la fecha se haya registrado toxicidad en el humano.¹ Se pondera en este ensayo al tianfenicol como una magnífica opción en la avicultura nacional.

Referencias

1. Prescott JF, Baggot JD. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 2nd ed. Ames (Io): Iowa State University Press, 1993.
2. Bennet JB, Brodie JL, Benner EJ, Kirby WM. Simplified accurate method for antibiotic assay. Clinical specimens. Am Soc Microbiol 1996;14:170-177.
3. Rowland M, Tozer TN. Variability. In: Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989:97-211.
4. Kogut MH, Tellez GI, McGruder DE, Hargis BM, Williams JD, Corrier DE, Deloach JR. Heterophils are decisive components in the early responses of chickens to *Salmonella enteritidis* infections. Microbiol Pathogens 1994;16:141-151.
5. Tocchini M, Capello G, Degl'Innocenti D. Use of thiamphenicol in rearing of poultry. Pharmacokinetics and residuals. Ana Fac Med Vet Pisa (Italy) 1995;48: 181-192.