

ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE LA OXITETRACICLINA EN OVEJA Y CABRA

Pharmacokinetics of oxytetracycline in sheep and goats

Escudero, E.*; Ponferrada, C.**; Guimera, E.**; Serrano, J.M.**; Cárceles, C.M.*

* Departamento de Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad de Murcia, Campus de Espinardo, 30071 Murcia.

** Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba, Avda. Medina Azahara, 14005 Córdoba.

Recibido: 5 Noviembre 1993

Aceptado: 24 Mayo 1994

RESUMEN

Se ha estudiado el comportamiento farmacocinético de una formulación convencional de oxitetraciclina por vía intravenosa, en cinco ovejas y diez cabras, para determinar posibles diferencias interespecíficas en la disposición de la misma.

En ambas especies, el antibiótico se distribuye según un modelo bicompartimental abierto. La curva de concentración plasmática vs tiempo tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg de oxitetraciclina se ajusta a las ecuaciones biexponenciales siguientes: $C = 16'389 e^{-1'603t} + 5'853 e^{-0'109t}$ en la cabra, y $C = 18'658 e^{-1'713t} + 6'158 e^{-0'116t}$ en la oveja. Los tiempos de vida media obtenidos para la cabra y la oveja no difieren significativamente y son, respectivamente, 6 h 28 min y 6 h 9 min. La depuración plasmática, medida por el aclaramiento corporal es semejante en ambas especies alcanzando un valor en la cabra de 0'156 L/kg/h, y en la oveja de 0'154 L/kg/h. Se detectan diferencias significativas en el volumen aparente de distribución en el compartimento periférico (Vp).

Palabras clave: Farmacocinética, oxitetraciclina, cabra, oveja.

SUMMARY

The pharmacokinetic behavior of a conventional formulation of oxytetracycline was studied after intravenous administration to five sheep and ten goats to determine if there are species differences in

disposition. The antibiotic is distributed according to an open two-compartment model in both species. The plasma drug concentration vs time following intravenous administration of 10 mg/kg were best described by the biexponential equations $C = 16.389 e^{-1.603t} + 5.853 e^{-0.109t}$ for goats, and $C = 18.658 e^{-1.713t} + 6.158 e^{-0.116t}$ for sheep. The half-lives for goats and sheep were 6 h 28 min and 6 h 9 min respectively and were not significantly different. The total body clearances for sheep and goats were 0.154 and 0.156 L/kg/h respectively. There were significant differences between the apparent volumes of the peripheral compartment (V_p).

Keywords: Pharmacokinetics, oxytetracycline, goats, sheep.

INTRODUCCIÓN

La oxitetraciclina (OTC) es un antibiótico de amplio espectro de actividad primariamente bacteriostática perteneciente al grupo de las tetraciclinas. Su eficacia, fácil administración y bajo costo contribuyen a que su uso esté generalizado en el medio ganadero, tanto en la preparación de premezclas para incorporar a piensos como en distintas formulaciones para el tratamiento de procesos infecciosos.

La capacidad de la OTC para alcanzar concentraciones eficaces en casi todos los tejidos, excepto en aquéllos que están aislados por barreras celulares especializadas, junto con su amplio espectro de actividad, hace que sea especialmente útil en el tratamiento de infecciones bacterianas mixtas, además de infecciones producidas por clamidias, rickettsias y algunos micoplasmas.

El comportamiento farmacocinético de distintas preparaciones ha sido ampliamente estudiado por diferentes autores, tanto en la especie humana (KUNIN et al., 1959) como en animales (PILLOUD, 1973; TESKE et al., 1973; FORTILLAN y DUBOURGH, 1982; TOUTAIN y RAYNAUD, 1983; XIA et al., 1983 b; BAGGOT et al., 1977; VARMA y PAUL, 1983; XIA et al., 1983 a; TEARE et al., 1985; McELROY et al., 1987), incluso se han elaborado estudios interespecíficos (KIRKWOOD y WIDDOWSON, 1990), pero son escasas las referencias en el ganado ovino (ZIV y SULMAN, 1974; PONFERRADA, 1987) y en el caprino (ANIKA et al., 1986).

Los estudios farmacocinéticos son esencia-

les para establecer regímenes posológicos correctos de cualquier fármaco en cada especie. Por ello, y debido al vacío de información que afecta a estos rumiantes, en el presente trabajo se ha propuesto como objetivo el estudio farmacocinético comparativo de la OTC en la cabra y en la oveja tras su administración intravenosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. *Animales:* Se han utilizado 5 ovejas de la raza Manchega/Segureña con un peso medio de 43.3 ± 5.97 kg y 10 cabras de la raza Murciano-Granadina con un peso medio de 40.5 ± 2.5 kg. Los animales estuvieron en régimen de estabulación con alimento y bebida *ad libitum* durante toda la experiencia. Todos ellos se encontraban en buen estado de salud y en fase de lactación, y no recibieron ningún producto medicamentoso desde 30 días antes del inicio de esta experiencia.

2. *Protocolo experimental:* Cada uno de los 15 animales recibió una administración intravenosa de OTC, bajo la presentación comercial de Terramicina 100^R (Pfizer S.A.), mediante inyección en la vena yugular izquierda a la dosis de 10 mg/kg. Las extracciones de sangre se les realizaron a los siguientes tiempos tras la administración del producto: 0 (blanco), 0'15, 0'25, 0'50, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 30, 36 horas en las cabras y, 0, 0'25, 0'50, 1, 2, 4, 6, 9, 12, 24, 36 horas en las ovejas. La sangre (5 mL) se recogía, de la vena yugular derecha, en tubos Vacutainer^R heparinizados y, a continuación, se centrifugaba durante 15 min a 3000 rpm, para separar el plasma. Seguidamente éste se conge-

laba a -20°C , hasta el momento de realizar la determinación de las concentraciones de OTC.

3. *Técnicas analíticas*: La determinación de OTC en plasma se ha realizado mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) según el método de KNOX y JURAND (1979), en el que, a $100\ \mu\text{L}$ de plasma, se le añaden $25\ \mu\text{L}$ de ácido tricloroacético al 15 % para desproteinizar la muestra. El plasma así tratado se centrifuga durante 60 seg y se introduce en hielo durante 15 min, para volver a centrifugarlo durante 10 min. Las muestras ($20\ \mu\text{L}$ del líquido sobrenadante) se analizaron en un equipo Gilson compuesto por un módulo manométrico mod. 805, una bomba mod. 305, un detector espectrofotométrico mod. UV-115 y un integrador-registrador Spectra-physics. La columna y precolumna utilizadas fueron microbondapack C18, el detector ultravioleta se ajustó a 365 nm y la fase móvil estaba compuesta por 30 % de N,N-dimetilformaldehído y 70 % de una mezcla de citrato sódico $0.013\ \text{M}$, nitrato potásico $0.01\ \text{M}$, EDTA disódico $0.001\ \text{M}$ y ácido cítrico monohidratado $0.05\ \text{M}$ ajustada a pH 3.5. El tiempo de retención obtenido era de 7.5 min. La ley de Beer se cumplía en rangos de concentración comprendidos entre 0.05 y $50\ \mu\text{g/mL}$. El porcentaje de recuperación fue $99.68\ \% \pm 0.16\ \%$.

4. *Análisis farmacocinético*: Una vez obtenidas las concentraciones de OTC en plasma a los diferentes tiempos de extracción, se han ajustado los datos a ecuaciones mono, bi y triexponenciales por el método de retroproyección (GIBALDI y PERRIER, 1982), utilizando el programa PKCALC (SHUMAKER, 1986).

El ajuste definitivo a las ecuaciones correspondientes se realizó por el programa MULTI, propuesto por YAMAOKA et al. (1981), empleando el algoritmo DAMPING GAUSS-NEWTON. Para calcular los coeficientes de ponderación se ha seguido el criterio de WAGNER (1983), utilizando la siguiente expresión:

$$2 \cdot \log (S.D.) = \log a + W \log C$$

ponderando con respecto al inverso de las concentraciones elevadas al valor de W obtenido ($1/Cp^*$).

La selección de la ecuación que mejor se ajusta a los datos experimentales (mono, bi, triexponencial) se ha realizado atendiendo al criterio de información de Akaike (AIC) (YAMAOKA et al., 1978).

A partir de las ecuaciones finales, ajustadas por los procedimientos mencionados, se han calculado los diferentes parámetros farmacocinéticos (GIBALDI Y PERRIER, 1982).

5. *Métodos estadísticos*: En la realización de esta experiencia se han efectuado estudios estadísticos, destinados a obtener los estadígrafos más importantes y a evaluar la homogeneidad de los datos utilizados. Así, para verificar la homogeneidad de las distintas concentraciones a los diversos tiempos de extracción y de los parámetros farmacocinéticos hallados se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov, mediante el cual se ha comprobado el ajuste de tales datos a la distribución normal. El test de Mann Whitney y la t de Student se han utilizado para discernir las posibles diferencias que existen entre los distintos parámetros farmacocinéticos obtenidos en ambas especies, oveja y cabra.

RESULTADOS

En los Cuadros 1 y 2 aparecen los valores medios experimentales de concentración plasmática de OTC, junto con la media, el error estándar (S.E.) y los coeficientes de variación (C.V.), en cabra y oveja, tras la administración intravenosa de una dosis de $10\ \text{mg/kg}$. Dichos valores son homogéneos pues los coeficientes de variación oscilan en la oveja entre $5.77\ \%$ y $42.13\ \%$ y en la cabra entre $7.70\ \%$ y $38.75\ \%$ (WAGNER, 1968). Además, tras la realización de un test de Kolmogorov-Smirnov se comprueba el ajuste de los mismos a una distribución normal. Por ello todas las concentraciones plasmáticas obtenidas son válidas para realizar los análisis farmacocinéticos correspondientes. Por

CUADRO I
Concentraciones plasmáticas de OTC, en mg/L, en cada cabra tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/Kg.

Tiempo (horas)	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
0'15	16'93	21'71	18'07	17'85	16'94	20'10	17'69
0'25	15'88	18'57	16'08	15'27	14'88	17'10	16'00
0'50	11'42	15'31	12'94	10'19	11'97	13'01	11'93
1'00	8'18	10'25	7'96	7'85	8'19	8'08	9'76
2'00	4'93	5'99	5'81	4'99	4'94	5'01	5'58
4'00	3'84	4'44	3'99	3'88	3'83	3'58	3'81
6'00	3'04	3'13	3'09	3'08	3'08	2'52	2'92
8'00	2'04	3'01	2'25	2'15	2'01	2'14	1'98
10'00	1'85	2'53	1'68	1'98	1'95	1'78	1'74
12'00	1'07	2'02	1'40	1'68	1'57	1'19	1'44
18'00	0'58	1'20	0'87	0'88	0'98	0'65	0'63
24'00	0'32	0'67	0'40	0'56	0'65	0'37	0'37
30'00	0'13	0'34	0'28	0'27	0'34	0'18	0'14
36'00	0'06	0'19	0'11	0'14	0'16	0'07	0'06
Tiempo (horas)	C-8	C-9	C-10	Media	S.E.	C.V.	
0'15	19'12	20'03	18'98	18'74	0'49	8'22	
0'25	17'69	18'34	17'56	16'74	0'41	7'70	
0'50	13'14	13'32	14'21	12'75	0'46	11'37	
1'00	8'78	9'01	8'98	8'70	0'25	9'28	
2'00	6'21	5'77	5'58	5'48	0'15	8'72	
4'00	4'57	4'00	3'76	3'97	0'10	7'73	
6'00	3'53	3'05	3'11	3'05	0'08	7'99	
8'00	3'01	2'53	2'58	2'37	0'12	16'55	
10'00	2'23	2'01	2'00	1'97	0'08	12'75	
12'00	1'90	1'57	1'53	1'54	0'09	18'87	
18'00	1'00	0'73	1'00	0'85	0'06	23'27	
24'00	0'57	0'39	0'50	0'48	0'04	26'39	
30'00	0'32	0'20	0'32	0'25	0'03	32'83	
36'00	0'16	0'08	0'15	0'12	0'01	38'75	

otra parte el número de extracciones realizadas en este estudio es suficiente ya que en la última extracción se ve reducida la concentración inicial en más del 90 % (99'3 % en la cabra y 97'2 % en la oveja).

A partir de los datos de concentración y tras realizar el pertinente ajuste de los mismos a modelos farmacocinéticos compartimentales, se verificó que el modelo que mejor describe la desaparición de OTC del plasma en ambas es-

CUADRO 2

Concentraciones plasmáticas de OTC, en mg/L, en cada oveja tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/Kg

Tiempo (horas)	O-1	O-2	O-3	O-4	O-5	Media	S.E.	C.V.
0'25	21'41	21'41	16'68	15'65	18'74	18'78	1'67	12'61
0'50	15'30	12'63	11'34	12'21	13'02	12'90	0'94	10'26
1'00	10'34	7'82	8'86	8'47	8'86	8'88	0'58	9'33
2'00	5'99	6'68	6'79	6'07	6'34	6'41	0'26	5'77
4'00	4'39	4'28	4'73	4'24	3'82	4'29	0'21	6'81
6'00	3'24	2'79	3'24	2'63	2'40	2'86	0'24	11'68
9'00	2'29	1'68	2'25	1'53	1'83	1'92	0'21	15'89
12'00	1'56	0'80	1'53	0'80	0'88	1'11	0'25	31'71
24'00	0'34	0'76	0'80	0'38	0'30	0'52	0'15	42'13
36'00	—	—	—	—	—	—	—	—

pecies es el modelo bicompartimental, cuyas ecuaciones en cada caso son las siguientes:

$$\text{Oveja: } C = 18'658 e^{-1'713t} + 6'158 e^{-0'116t} \text{ mg/L}$$

$$\text{Cabra: } C = 16'389 e^{-1'603t} + 5'853 e^{-0'109t} \text{ mg/L}$$

De estas ecuaciones se han deducido los correspondientes parámetros farmacocinéticos más importantes, cuyos datos se reflejan en los Cuadros 3 y 4.

Los tiempos de vida media ($t_{1/2\alpha}$) obtenidos para la cabra y la oveja son, respectivamente, 6 h 28 min y 6 h 9 min. Hay, por tanto, una fase de eliminación más prolongada (19 min) en la cabra.

El volumen de distribución aparente, calculado en función del área bajo la curva de concentración plasmática (V_z), adquiere un valor ligeramente superior en la cabra (1'443 L/kg) que en la oveja (1'366 L/kg).

El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) en ambas especies es semejante con valores en cabra y oveja de 65'695 y 64'788 mg·h/L respectivamente.

La representación gráfica de la evolución de las concentraciones plasmáticas de OTC tras su

administración intravenosa en la cabra y en la oveja aparecen en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

DISCUSIÓN

A partir de los datos del análisis cinético se ha comprobado en ambas especies que el proceso global de desaparición de la OTC del plasma se ajusta a una ecuación biexponencial y, por lo tanto a un modelo bicompartimental abierto. Este modelo de distribución concuerda con los obtenidos por PILLOUD (1973) en équidos y bóvidos, ZIV y SULMAN (1974) en óvidos y bóvidos, BRETZLAFF et al. (1982), FOURTILLAN y DUBOURG (1982) y TOUTAIN y RAYNAUD (1983) en bóvidos. En cambio, BAGGOT et al. (1977) en perros encuentran un mejor ajuste al modelo tricompartmental abierto.

Una vez hallados los valores de los distintos parámetros farmacocinéticos en cada especie se comprobó mediante un test de Kolmogorov-Smirnov que eran homogéneos y, por tanto, que se ajustaban a una distribución normal. Esto indica que la media de los mismos es plenamente representativa y puede ser tomada como referencia.

CUADRO 3
 Parámetros farmacocinéticos bicompartimentales deducidos tras la administración intravenosa de OTC, a la dosis de 10 mg/Kg, en cada una de las diez cabras a partir de sus correspondientes ecuaciones de ajuste.

Parámetros	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	Media	S.E.
C_1 (mg/L)	14'633	18'927	15'546	16'024	14'562	18'743	13'870	16'546	17'896	17'141	16'389	0'562
C_2 (mg/L)	6'113	6'100	5'784	5'610	4'953	5'402	5'919	6'776	6'426	5'446	5'853	0'168
λ_1 (h-1)	1'763	1'426	1'555	2'024	1'394	1'728	1'280	1'767	1'708	1'385	1'603	0'073
λ_2 (h-1)	0'129	0'093	0'109	0'102	0'093	0'116	0'123	0'105	0'118	0'098	0'109	0'004
$C(0)$ (mg/L)	20'746	25'027	21'330	21'634	19'514	24'145	19'790	23'322	24'322	22'587	22'242	0'614
$t_{1/2\beta 1}$ (h)	0'393	0'486	0'456	0'342	0'497	0'401	0'541	0'392	0'406	0'500	0'441	0'020
$t_{1/2\beta 2}$ (h)	5'361	7'409	6'351	6'808	7'550	5'956	5'627	6'624	5'861	7'076	6'462	0'239
K_{12} (h-1)	0'909	0'782	0'825	1'182	0'761	0'945	0'598	0'969	0'913	0'742	0'863	0'050
K_{21} (h-1)	0'611	0'418	0'501	0'600	0'422	0'477	0'469	0'587	0'538	0'408	0'503	0'024
K_{10} (h-1)	0'373	0'319	0'338	0'343	0'303	0'421	0'336	0'315	0'375	0'332	0'346	0'011
V_c (L/Kg)	0'482	0'400	0'469	0'462	0'512	0'414	0'505	0'429	0'411	0'442	0'453	0'013
V_p (L/Kg)	0'717	0'747	0'771	0'910	0'923	0'821	0'644	0'707	0'697	0'805	0'774	0'029
V_z (L/Kg)	1'392	1'362	1'455	1'558	1'692	1'500	1'379	1'289	1'305	1'502	1'443	0'039
CL (L/Kg/h)	0'180	0'127	0'159	0'159	0'155	0'175	0'170	0'135	0'154	0'147	0'156	0'005
AUC (mg.h/L)	56'387	79'671	63'843	64'054	65'909	58'027	60'016	74'823	65'423	68'792	65'695	2'289

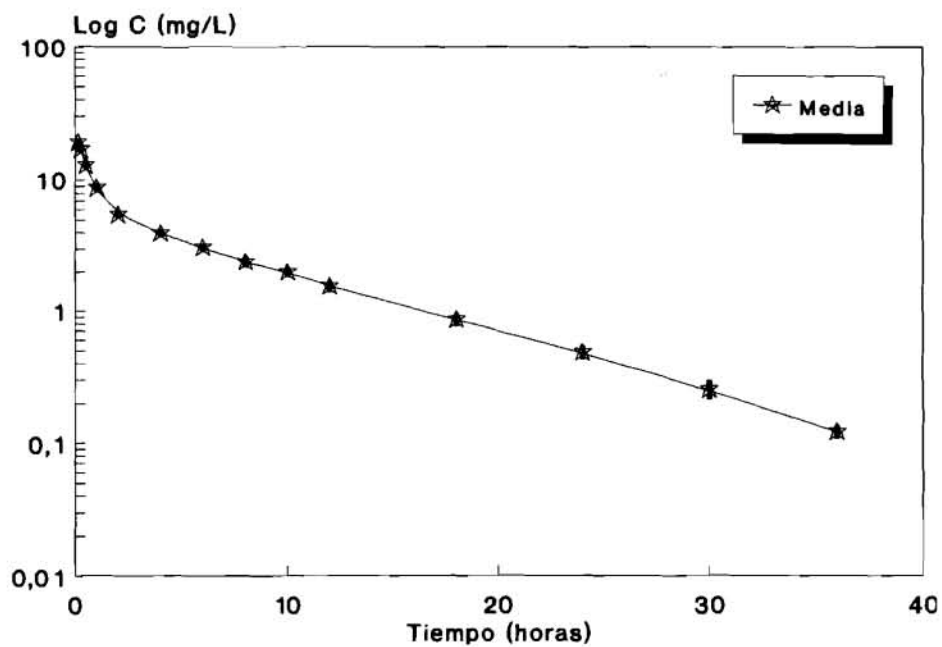


FIGURA 1. Representación gráfica semilogarítmica de los valores medios de concentración plasmática (\pm S.E.) en la cabra, tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg de OTC.

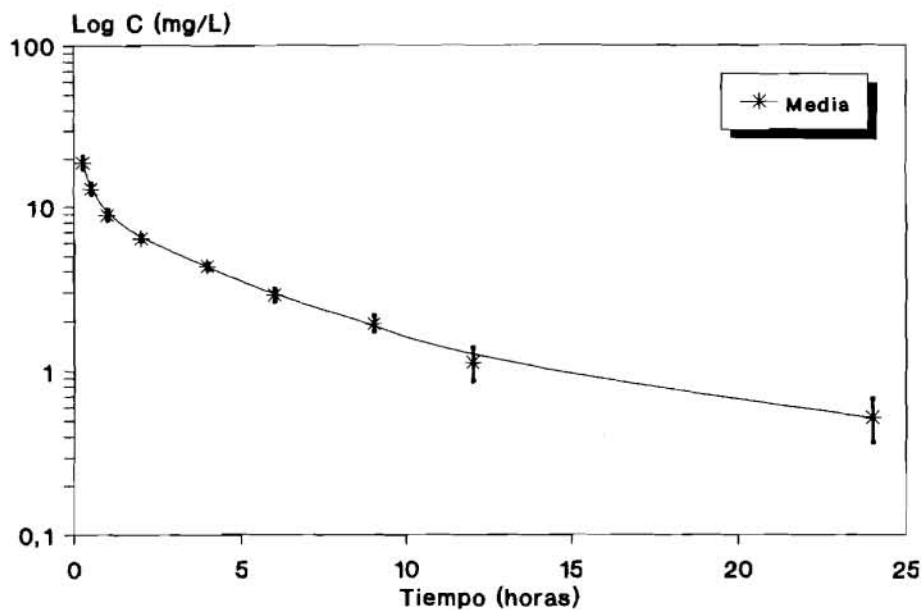


FIGURA 2. Representación gráfica semilogarítmica de los valores medios de concentración plasmática (\pm S.E.) en la oveja, tras la administración intravenosa de una dosis de 10 mg/kg de OTC.

CUADRO 4

Parámetros farmacocinéticos bicompartimentales deducidos tras la administración intravenosa de OTC, a la dosis de 10 mg/Kg, en cada una de las cinco ovejas a partir de sus correspondientes ecuaciones de ajuste.

Parámetros	O-1	O-2	O-3	O-4	O-5	Media	S.E.
C_1 (mg/L)	21'045	25'719	13'768	14'301	18'457	18'658	2'219
C_z (mg/L)	7'359	5'239	6'260	5'691	6'244	6'158	0'355
λ_1 (h-1)	1'715	2'169	1'531	1'431	1'719	1'713	0'127
λ_z (h-1)	0'129	0'097	0'094	0'124	0'134	0'116	0'008
$C(0)$ (mg/L)	28'409	30'958	20'030	19'992	24'701	24'818	2'201
$t_{1/2\lambda_1}$ (h)	0'404	0'319	0'453	0'484	0'403	0'413	0'028
$t_{1/2\lambda_z}$ (h)	5'383	7'140	7'386	5'560	5'162	6'126	0'470
K_{12} (h-1)	0'895	1'348	0'817	0'700	0'887	0'929	0'110
K_{21} (h-1)	0'540	0'448	0'543	0'496	0'535	0'512	0'018
K_{10} (h-1)	0'409	0'470	0'264	0'359	0'432	0'387	0'035
V_c (L/Kg)	0'352	0'321	0'501	0'498	0'397	0'414	0'037
V_p (L/Kg)	0'768	1'241	0'915	0'937	0'898	0'952	0'078
V_z (L/Kg)	1'121	1'564	1'409	1'442	1'303	1'366	0'074
CL (L/Kg/h)	0'139	0'148	0'131	0'178	0'168	0'154	0'009
AUC (mg.h/L)	69'452	65'801	75'719	55'738	57'230	64'788	3'750

Posteriormente, para detectar posibles diferencias significativas entre dichos parámetros en ambas especies, se han realizado pruebas paramétricas (t de Student) y no paramétricas (test de Mann Whitney) llegándose a la conclusión de que tras la administración de OTC por vía intravenosa, a igualdad de dosis (10 mg/kg) en cabra y oveja, existe un comportamiento farmacocinético semejante. No existen diferencias significativas ($P > 0'01$) en los parámetros farmacocinéticos obtenidos para la OTC en ambas especies, excepto en el volumen de distribución aparente del compartimento periférico (V_p). Dicho V_p es significativamente superior ($P < 0'01$) en la oveja que en la cabra, lo que indica un mayor acceso de la OTC a los diferentes territorios periféricos, aunque el volumen de distribución en función de área bajo la curva (V_z) y por tanto, la distribución global de OTC en el organismo de ambas especies no difiere significativamente (1'366 L/kg en la oveja y 1'443 L/kg

en la cabra. Estos valores de V_z son comparables a los obtenidos por MERCER *et al.* (1978), 1'26 L/kg y XIA *et al.* (1983 a), 1'38 L/kg en porcino. Valores inferiores han sido indicados en vacuno (0'53 L/kg por BRETZLAFF *et al.*, 1982 y 0'75 L/kg por XIA *et al.*, 1983 b) y superiores en perro (2'1 L/kg BAGGOT *et al.*, 1977). Por otra parte, en ambas especies se observa, al comparar el volumen de distribución aparente del compartimento central (V_c) con el obtenido en el compartimento periférico (V_p), que este último es superior (1'4 veces en la cabra y 2'3 veces en la oveja), lo que es un hecho frecuente en fármacos que se distribuyen según un modelo bicompartimental (JANKU, 1971; WEPIERRE, 1977).

Los valores obtenidos para las microconstantes de transferencia (K_{12}) y retorno (K_{21}) en ambas especies, muestran que existe cierta retención de OTC en el compartimento periférico, ya que la relación K_{12}/K_{21} es superior a la uni-

dad (1'8 en oveja y 1'7 en la cabra). Por ello, el acceso al compartimento periférico se realiza más fácilmente que el retorno, debido probablemente a una desaparición de OTC del agua intracelular y su fijación a determinados componentes tisulares. La acumulación de OTC en el compartimento periférico indicada, es en ambas especies, un proceso reversible, ya que el retorno no dificulta en gran medida la eliminación. Esto se infiere del cociente K_{21}/K_{10} que toma un valor de 1'45 en la cabra y 1'32 en la oveja, que indica que conforme retorna OTC al compartimento central se va eliminando, quedando un remanente del antibiótico en dicho compartimento. Por tanto, esto demuestra que la transferencia del compartimento periférico al central no es el factor limitante de la eliminación.

La relación λ_z/K_{10} es inferior a la unidad en ambas especies (0'31 en la cabra y 0'30 en la oveja) lo que señala una eliminación global desde todo el organismo, reflejada por λ_z , inferior a la verdadera constante de eliminación, K_{10} , lo que confirma la adecuación de la disposición de la OTC a un modelo bicompartimental.

Se ha demostrado que existe una gran variabilidad interespecífica en la vida media plasmática de la OTC durante la fase de eliminación, se han registrado valores desde 1'32 h en el conejo (McELROY et al., 1987) hasta 15'7 h en el caballo (TESKE et al., 1982), incluso dentro de una misma especie existen diferencias, como así lo evidencian los datos señalados en el cerdo por MERCER et al. (1978) de 3'87 h y los detectados por MEVIUS et al. (1986) de 14'1 h. Por lo tanto, en la vida media de cualquier fármaco además de la especie también influyen otros factores como el peso, edad, diferencias en el metabolismo, grado de unión a proteínas,... En el caso que nos ocupa el valor del tiempo de vida media ($t_{1/2\lambda_z}$) no difiere significativamente, pero es ligeramente superior en la cabra (6 h y 28 min) que en la oveja (6 h y 9 min), lo que supone que la eliminación de OTC del plasma de la cabra se produce más lentamente. Estos valores son comparables a los ob-

tenidos por otros autores como BRETZLAFF et al. (1982), de 6'5 h en la vaca; HJERPE y ROUTEN (1977), de 6'5 h en el vacuno de carne; BAGGOT et al. (1977), de 6'02 h en el perro; ANIKA et al. (1986), de 6'1 h en la cabra. También se ha detectado que en cabras infectadas la vida media se prolonga a 7'3 h (ANIKA et al., 1986).

La depuración plasmática de OTC, medida por el aclaramiento plasmático es similar en la oveja y en la cabra con valores de 0'154 y 0'156 L/kg/h respectivamente. Por lo tanto, el aclaramiento plasmático de la OTC en ambas especies es más lento que en el perro (0'254 L/kg/h, BAGGOT et al., 1977), cerdo (0'259 L/kg/h, XIA et al., 1983 b), conejo (0'434 L/kg/h, McELROY et al., 1987) y vaca (0'588 L/kg/h, NOUWS et al., 1983); comparable al detectado en vacuno de carne (0'16 L/kg/h, SCHIFFERLI et al., 1982) y cabra (0'13 L/kg/h, ANIKA et al., 1986); y, más rápido que el señalado en búfalo (0'06 L/kg/h, VARMA y PAUL, 1983).

La evolución de las concentraciones plasmáticas de OTC caen por debajo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la mayoría de gérmenes patógenos, 0'5 $\mu\text{g/mL}$, a las 24 h en la cabra y a las 30 h en la oveja, aproximadamente.

Por tanto, podemos concluir que el comportamiento farmacocinético de la OTC en cabra y oveja es similar tras la administración intravenosa de una dosis única de 10 mg/kg. No siendo la vía intravenosa la vía de administración utilizada en el tratamiento de procesos infecciosos con OTC en la práctica clínica, resulta conveniente elaborar otros estudios por otras vías de administración extravasculares, para ajustar con los mismos, regímenes posológicos adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

- ANIK, S.M., NOUWS, J.F.M., VAN GOGH, H., NIEUWENHUIJS, J. y VREE, T. B. 1986. Chemotherapy and pharmacokinetics of some antimicrobial agents in healthy dwarf goats and those

- infected with *Ehrlichia phagocytophila* (tick-borne fever). Res. Vet. Sci., 41: 386-390.
- BAGGOT, J.D., POWERS, T.E., POWERS, J.D., KOWALSKI, J.J. y KERR, K.M. 1977. Pharmacokinetics and dosage of oxytetracycline in dogs. Res. Vet. Sci., 24: 77-81.
- BRETZLAFF, K.N., OTT, R.S., KORITZ, G.D., LOCK, T.F., BEVILL, R.F., SAIWLEY, R.V., GUSTAVSSON, B.K. y DAVIS, L.E. 1982. Distribution of oxytetracycline in the genital tract of cows. Amer. J. Vet. Res., 43: 12-16.
- FOURTILLAN, J.B. y DUBOURG, D. 1982. Pharmacocinétiques sanguine et tissulaire de l'oxytetracycline après administration de la terramicine longue action chez la vache. Pharmacologie et Toxicologie Vétérinaire. Les Colloque de l'INRA, 8: 133-134.
- GIBALDI, M. y PERRIER, D. 1982. Farmacocinética. Ed. Reverté, Barcelona. 334 pp.
- HJERPE, C.A. y ROUTEN, T.A. 1977. Practical and theoretical considerations concerning treatment of bacterial pneumonia in feedlot cattle, with special reference to antimicrobial therapy. Proc. Am. Assoc. Bovine. Pract., 9: 97-140.
- JANKU, I. 1971. Pharmacokinetics. En: Fundamental of Biochemical Pharmacology. Ed.: Bacq, Z.M. Pergamon Press. Oxford. United Kingdom. 425 pp.
- KIRKWOOD, J. K. y WIDDOWSON, M. A. 1990. Interspecies variation in the plasma half-life of oxytetracycline in relation to bodyweight. Res. Vet. Sci., 48: 180-183.
- KNOX, J.H. y JURAND, J. 1979. Mechanism of reverse-phase separation of tetracyclines by high-pressure liquid chromatography. J. Chromatogr., 186: 763-782.
- KUNIN, C.M., DORNBUSH, A.C. Y FINLAND, M. 1959. Distribution and excretion of four tetracyclines analogues in normal young men. J. Clin. Invest., 38: 1950-1963.
- McELROY, D.E., RAVIS, W.R. y CLARK, C.H. 1987. Pharmacokinetics of oxytetracycline hydrochloride in rabbits. Am. J. Vet. Res., 48, 8: 1261-1263.
- MERCER, H.D., TESKE, R.H., LONG, P.E. y SHOWALTER, D.H. 1978. Drug residues in food animals. II. Plasma and tissue kinetics of oxytetracycline in young cross bred swine. J. Vet. Pharmacol. Thera., 1: 119-128.
- MEVIUS, D.J., NOUWS, J.F.M., BREUKINK, H.J., VREE, T.B., DRIESSENS, F. y VERKAIK, R. 1986. Comparative pharmacokinetics, bioavailability and renal clearance of five parenteral oxytetracycline-20 % formulations in dairy cows. Veterinary Quarterly, vol. 8, nº 4: 285-294.
- NOUWS, J.F.M., GINNEKEN, C.A.M. y ZIV, G. 1983. Age-dependent pharmacokinetics of oxytetracycline in ruminants. J. Vet. Pharmacol. Therap., 6: 59-66.
- PILLOUD, M. 1973. Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of oxytetracycline in cattle and horses. Res. Vet. Sci., 15: 224-230.
- PONFERRADA, C.J. 1987. Farmacocinética de la oxitetraciclina en ovinos: modificaciones inducidas por los preparados long-acting. Tesis doctoral, Córdoba. 252 pp.
- SCHIFFERLI, D., GALEAZZI, R.L., NICOLET, J. y WANNER, M. 1982. Pharmacokinetics of oxytetracycline and therapeutic implication in veal calves. J. Vet. Pharmacol. Therap., 5: 247-257.
- SHUMAKER, R.C. 1986. PKCALC: a basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data. Drug Metab. Rev., 17: 331-348.
- TEARE, J.A., SCHWARK, W.S., SHIN, S.J. y GRAHAM, D.L. 1985. Pharmacokinetics of a long-acting oxytetracycline preparation in ring-necked pheasants, great horned owls, and Amazon parrots. Am. J. Vet. Res. vol. 46 (12): 2639-2643.
- TESKE, R.H., ROLLINS, L.D., CONDON, R.T. y CARTER, G.G. 1973. Serum oxytetracycline concentrations after intravenous and intramuscular administration in horses. J. Am. Vet. Med. Assn., 162: 119-120.
- TOUTAIN, P.L. y RAYNAUD, J. P. 1983. Pharmacokinetics of oxytetracycline in young cattle: Comparison of conventional vs long-acting formulations. Amer. J. Vet. Res., 44: 1203-1209.
- VARMA, K.J. y PAUL, B.S. 1983. Pharmacokinetics and plasma protein binding (in vitro) of oxytetracycline in buffalo (*Bubalus bubalis*). Amer. J. Vet. Res., 44: 497-499.
- WAGNER, J.G. 1968. Pharmacokinetics. Ann. Rev. Pharmacol., 8: 67-94.
- WAGNER, J.G. 1983. Farmacocinética clínica. Ed. Reverté, S.A. Barcelona. 471 pp.
- WEPIERRE, J. 1981. Abregé de Pharmacologie générale et moléculaire. 2a ed. Masson. París. 203 pp.

- XIA, W., GYRD-HANSEN, N. y NIELSEN, P. 1983 a. Comparison of pharmacokinetics parameters for two oxytetracycline preparations in pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 6: 113-120.
- XIA, W., NIELSEN, P. y GYRD-HANSEN, N. 1983 b. Comparison of pharmacokinetics parameters for two oxytetracycline preparations in cows. *Acta Vet. Scandinavica*, 24: 120-128.
- YAMAOKA, K., NAKAGAWA, T., y UNO, T. 1978. Application of Akaike's Information Criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 6: 165-175.
- YAMAOKA, K., TAMIGAWARA, Y., NAKAGAWA, T., y UNO, T. 1981. A pharmacokinetics analysis program (multi) for mic computer. *J. Pharm. Dym.*, 4: 879-885.
- ZIV, G. y SULMAN, F.G. 1974. Analysis of pharmacokinetic properties of nine tetracyclines analogues in dairy cows and ewes. *Amer. J. Vet. Res.*, 35: 1197-1201.
- ABREVIATURAS¹**
- C_1 : Intersección con el eje de ordenadas de la pendiente correspondiente a la fase de disposición rápida.
- C_z : Intersección con el eje de ordenadas de la pendiente correspondiente a la fase de disposición lenta.
- λ_1 : Constante híbrida correspondiente a la fase de disposición rápida.
- λ_2 : Constante híbrida correspondiente a la fase de disposición lenta.
- $C(0)$: Concentración plasmática inicial extrapolada tras la administración intravenosa.
- $t_{1/2\lambda_1}$: Vida media de la fase de disposición rápida.
- $t_{1/2\lambda_2}$: Vida media de eliminación asociada a la fase de disposición lenta.
- K_{12} : Constante de primer orden de transferencia del compartimento central al periférico.
- K_{21} : Constante de primer orden de transferencia de compartimento periférico al central.
- K_{10} : Constante de primer orden de eliminación desde el compartimento central.
- V_c : Volumen aparente del compartimento central.
- V_p : Volumen aparente del compartimento periférico.
- V_z : Volumen aparente de distribución en función del área bajo la curva de concentración plasmática o de la fase terminal.
- CL: Aclaramiento corporal total del fármaco desde el plasma.
- AUC: Área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo desde cero a infinito.

¹ Extraído de: Aronson, J.K., Dengler, H.J., Dettli, L. y Follath, F., (1988): Standardization of symbols in clinical pharmacology. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 35: 1-7.