



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA DE LAS SULFAS EN LA LECHE DE CABRAS EN PRODUCCION

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

BENJAMIN ALEJANDRO LUNA PEREZ

ASESOR: M.V.Z. VICTOR O. FUENTES H.
COASESOR M.V.Z. EMILIO SUBERBIE A.



MEXICO, D. F.

JULIO DE 1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA
DE LAS SULFAS
EN LA LECHE DE CABRAS EN PRODUCCION**

BENJAMIN ALEJANDRO LUNA PEREZ.

ASESOR: M.V.Z. VICTOR O. FUENTES H.

COASESOR: M.V.Z. EMILIO SUBERBIE A.

I N D I C E

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODO	4
RESULTADOS	8
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFIA	15

R E S U M E N

TITULO. CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA
DE LAS SULFAS EN LA LECHE DE CABRAS EN PRODUCCION.

ASESOR. M.V.Z. VICTOR O. FUENTES HERNANDEZ.

COASESOR.M.V.Z. EMILIO SUBERBIE AGUIRRE.

Cuatro cabras clinicamente sanas, recibieron -- una dosis de sulfadimetilpirimidina (SULMET) por vía intravenosa, en una concentración de 40 mg. por Kg. de peso. La vida media determinada en el plasma fué de 5.32 horas. El volumen de distribución fué de 1.70 lt por Kg. de peso. La disposición de la droga fué de .212 mg. por Kg. de peso. - En cuatro horas se recuperan 219.7 mg/ Kg. de la sulfa en la leche, equivalente al 12% de la dosis inicial. De acuerdo a los resultados se puede sugerir que la administración terapéutica de sulfadimetilpirimidina sódica en las cabras se realice cada cinco horas para mantener niveles sanguineos.

Julio de 1983

I N T R O D U C C I O N

El tratamiento terapéutico de las mastitis constituye parte importante en el control de esta enfermedad, pero no siempre resuelve el problema, sin embargo, existen múltiples factores a los que se enfrenta el médico veterinario - para recomendar tratamientos en las diferentes especies con las que trabaja, debido a que cada especie presenta características específicas para la distribución y eliminación de - los medicamentos, tal es el caso de los sulfamídicos. (6)

En la actualidad, para el tratamiento de la mastitis causadas por diferentes especies de Estafilococos y Es--trptococos (13,16) se utilizan los sulfamídicos en combina--ción con otros fármacos, con la finalidad de aprovechar su - efecto supraditivo y disminuir la posibilidad de formación - de resistencia bacteriana (4,5,6,7) además la aplicación de los sulfamídicos en el tratamiento de mastitis crónica y pu--rulenta pueden dar buenos resultados, ya que se ha demostra--do una distribución uniforme en el tejido de la glándula a--fectada. (10)

Estos estudios se han realizado preferentemente en bovinos (2,9,11,12,14,15), en consecuencia los resultados -

así obtenidos no son aplicables a los caprinos, puesto que la capacidad de biotransformación en cada especie varía. - (6,13) Es frecuente comparar a la cabra con la vaca, error que provoca fallas terapéuticas importantes, es por esto, que al estudiar el paso de los sulfamídicos hacia la leche en la cabra lactante nos ayudaría a saber el grado de difusión del fármaco hacia la leche. (14)

Este conocimiento del paso de sulfas hacia la ubre permitirá establecer criterios de tipo terapéutico contra las mastitis bacterianas sensibles a las sulfas y nos permitirá conocer tiempos de eliminación y eficiencia terapéutica probable de las sulfas en la leche caprina.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Cuatro cabras de raza nubia, de tres años de edad aproximadamente, con 46 Kg. de peso y en aparente buen estado de salud, se les administró una dosis de sulfadimetilpirimidina sódica en una concentración de 40 mg / Kg. por vía intravenosa en la yugular.

Se tomaron muestras de sangre y leche en los siguientes tiempos; -30 minutos, al momento de la aplicación y cada treinta minutos durante cuatro horas, continuando cada doce horas por tres días.

Las muestras de sangre fueron oxalatadas y centrifugadas para separarles el plasma, el plasma que se obtuvo se congeló hasta el momento de usarlo, las muestras de leche también se congelaron.

El plasma fué analizado usando un proceso autoanalítico basado en el método de Bratton y Marshall, este método tiene un límite mínimo de sensibilidad de .2 mg /%, usando una muestra de .5 ml. (3)

Para poder realizar ciertas aproximaciones fué ne-

cesario determinar una curva de calibración en donde se -
 eliminaron datos que se encontraban por arriba de 14 mg/%
 y datos por debajo de .390 mg/%. La curva se muestra en la
 gráfica No. 1.

El método que se utilizó para determinar la vida
 media fué por el llamado cálculo gráfico de la vida media
 que consiste en lo siguiente. (6)

Primero se tienen que graficar los datos de las -
 concentraciones en el plasma (en forma logarítmica) contra
 el tiempo (en forma aritmética).

El siguiente paso es obtener la tangente del án--
 gulo de la curva. Dicho valor se obtiene dividiendo el ca-
 teto opuesto (eje de las Y) sobre el cateto adyacente (eje
 de las X).

Por tanto utilizamos la siguiente fórmula;

$$\text{Beta} = \frac{\log A}{X}$$

En donde A es el valor de la intersección con el
 eje de la Y y en donde X es el valor de la intersección con
 el eje de la X.

Después usamos el valor constante de la T 1/2 que
 es de .693 dividido entre el resultado de Beta.

$$T \ 1/2 = \frac{.693}{\text{beta}}$$

Para obtener el volumen de distribución se usa -
la siguiente fórmula;

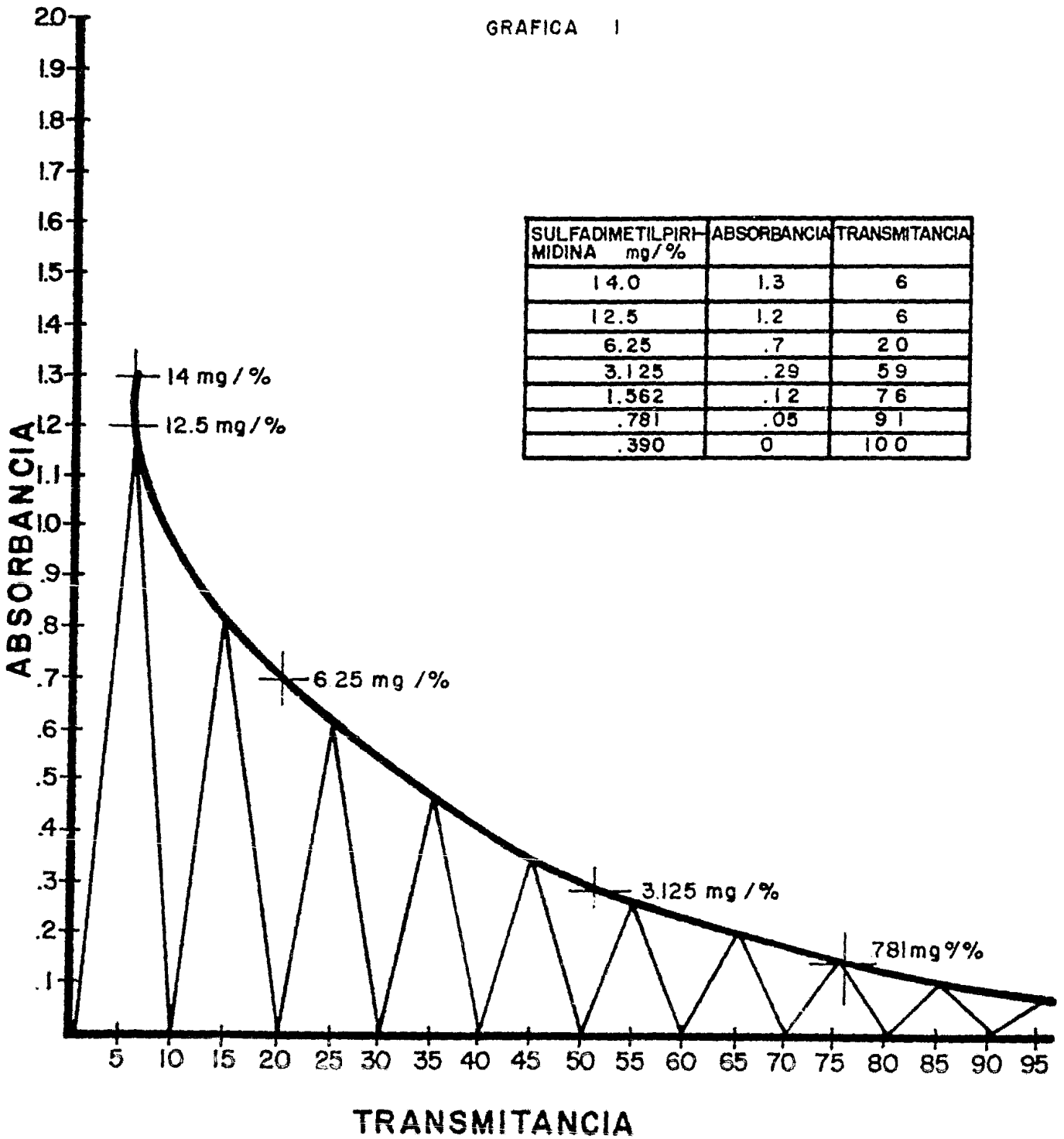
$$Vd = \frac{\log A}{\text{área} \cdot \text{beta}}$$

Para obtener el volumen de disposición de la droga se usa la siguiente formula;

$$D = \text{beta} \cdot Vd$$

CURVA DE CALIBRACION

GRAFICA 1



R E S U L T A D O S

Los resultados de la concentración de la sulfadimetilpirimidina en el plasma y la leche se presentan en los siguientes cuadros.

CONCENTRACION DE SULFADIMETILPIRIMIDINA EN PLASMA

TIEMPO	CABRA 1	CABRA 2	CABRA 3	CABRA 4	\bar{x}	D. S.
-30	—	—	—	—	—	—
0	—	—	—	—	—	—
30	13.54	12.5	12.5	11.45	12.49	.66
60	10.41	11.45	11.45	9.4	10.67	.85
90	9.1	11.45	12.5	8.8	10.46	1.56
120	7.1	11.45	11.45	7.8	9.45	2.01
150	4.7	7.3	10.5	6.9	7.35	2.07
180	4.0	7.5	9.8	5.9	6.8	2.12
210	2.7	6.2	10.1	5.2	6.05	2.66
240	1.9	5.4	9.8	3.9	5.25	2.90
12 h	0	0	1.6	.41	.50	.65
24 h	0	0	TRAZA	TRAZA	TRAZA	
36 h	0	0	0	0	0	
48 h	0	0	0	0	0	
60 h	0	0	0	0	0	
72 h	0	0	0	0	0	

CONCENTRACION DE SULFADIMETILPIRAMIDINA EN LECHE

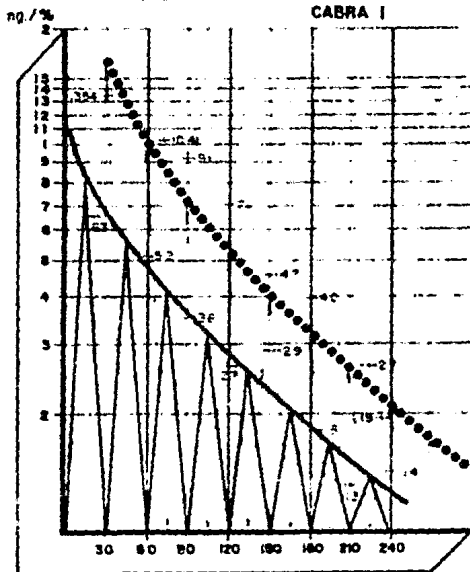
TIEMPO	CABRA 1	CABRA 2	CABRA 3	CABRA 4	\bar{x}	D. S.
-30	0	0	0	0	0	—
0	7.5	—	.31	—	1.85	3.15
30	6.7	2.6	1.3	2.4	3.25	2.05
60	5.2	2.6	2.1	2.7	3.15	1.20
90	3.6	3.2	2.5	2.9	3.05	.40
120	2.7	2.6	2.6	2.7	2.65	.03
150	2.9	2.6	2.5	2.2	2.55	.25
180	1.8	2.2	2.8	1.4	2.05	.51
210	1.3	1.8	2.3	1.6	1.75	.36
240	1.4	1.6	2.5	1.2	1.67	.49
12 h	TRAZA	TRAZA	.60	—	.15	.25
24 h	0	0	0	0	0	—
36 h	0	0	0	0	0	—
48 h	0	0	0	0	0	—
60 h	0	0	0	0	0	—
72 h	0	0	0	0	0	—

D. S. = DESVIACION STANDARD

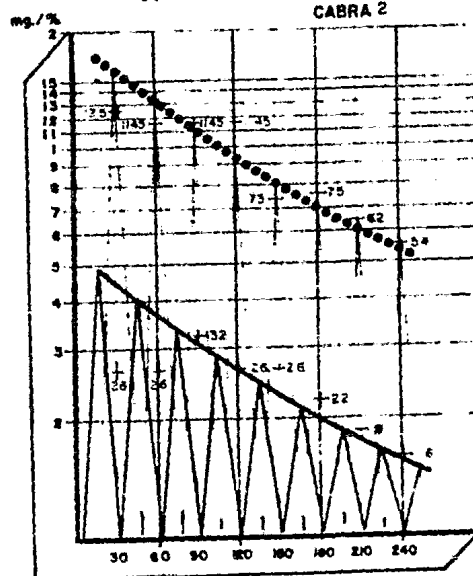
21.97 mg. / %
A LAS 4 hs.

Estos datos se representan en papel semilogarítmico para cada animal, con la finalidad de hacer una comparación entre el tiempo que permanece en el plasma y su paso a la leche.

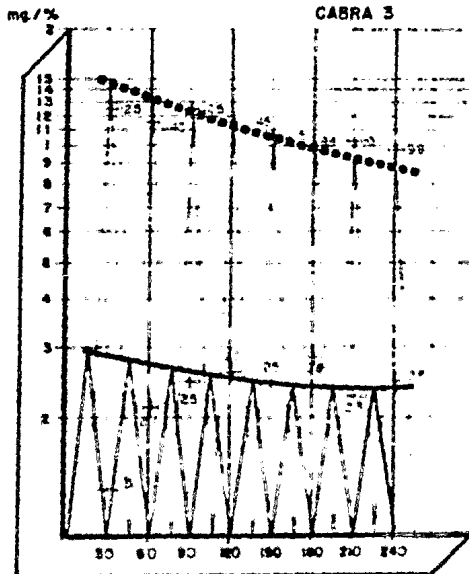
RELACION DE LA CONCENTRACION DE LA SULFADIMETILPIRIMIDINA EN PLASMA Y LECHE



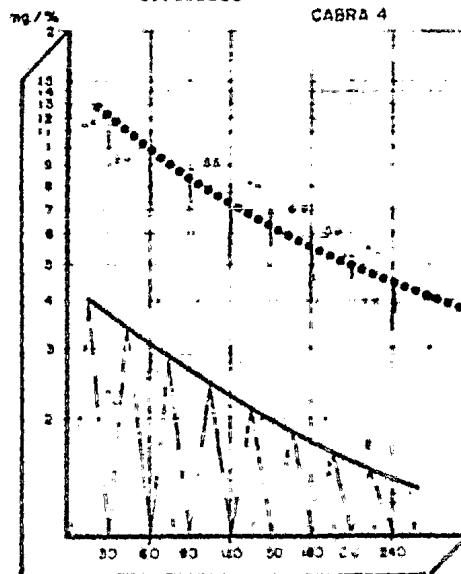
RELACION DE LA CONCENTRACION DE LA SULFADIMETILPIRIMIDINA EN PLASMA Y LECHE



RELACION DE LA CONCENTRACION DE LA SULFADIMETILPIRIMIDINA EN PLASMA Y LECHE

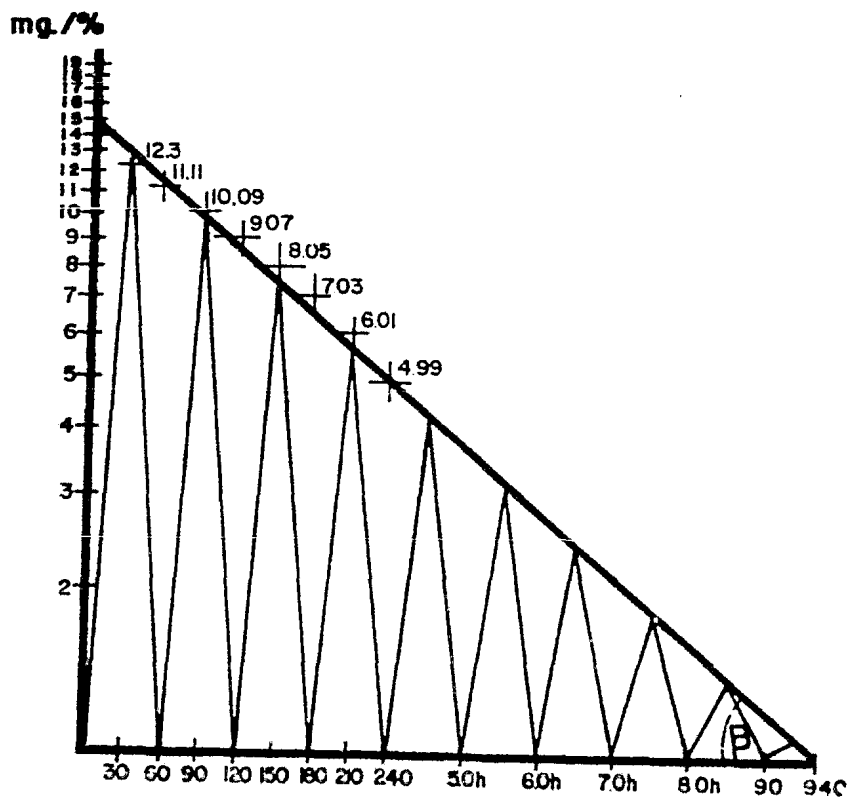


RELACION DE LA CONCENTRACION DE LA SULFADIMETILPIRIMIDINA EN PLASMA Y LECHE



Para poder obtener los datos de la vida media - se recurrió a la media de los datos de la concentración en el plasma y hacer un análisis de regresión tomando en cuenta; concentración / tiempo, proporcionando los siguientes resultados y graficandolos en papel semilogarítmico.

VIDA MEDIA $T_{1/2}$



D I S C U S I O N

Los datos de vida media no representan un criterio para establecer el interválo entre dosis, sin embargo, sí nos dá una estimación real de la permanencia de la droga en el cuerpo, así como la capacidad del organismo para eliminarla, lo que nos permite establecer un criterio de la acumulación medicamentosa y su toxicidad. (6)

De acuerdo con nuestro resultado el volumen de distribución fué de 1.70 lt / Kg, debemos tomar en cuenta que este tipo de estimación no relaciona el resultado con el volumen corporal, sino que se compara con otros volúmenes de distribución por lo que se considera un dato relativo, pero más veraz, puesto que se toma en cuenta todo el tiempo de eliminación del medicamento.

Con respecto a la disposición de la droga, se obtiene para definir el volumen de sangre que queda libre de medicamento en una unidad de tiempo, en nuestro estudio fué a las cero horas.

Otras investigaciones sobre la vida media de los sulfamídicos nos permiten observar rangos mas cortos

en las cabras que en los bovinos que varían de 11 a 13.5 - horas(2,4) excepto por los resultados obtenidos por Stowe y Sisodia (8) en la que obtuvieron 5 horas aproximadamente, la vida media de los sulfamídicos en el hombre ha resultado todavía mayor que en las dos especies anteriores. (1,2,10,17).

Algunos estudios han podido determinar el porcentaje de sulfa ligado a las proteínas del plasma y los resultados son semejantes a los obtenidos en los bovinos, indicando que concentraciones menores a 10 mg / % la sulfa se encuentra ligada hasta un 66 % y para concentraciones mayores a 15 mg / % la cantidad de sulfa ligada a la proteína es de 48 % (5) y se encuentra un 8 % de sulfa - acetilada (8).

La concentración de sulfa en la leche fué mucho menor que en el plasma, la concentración más alta fué de 3.25 mg / % a los 30 minutos, este dato es similar al obtenido en los bovinos pero se encuentra entre 6 y 7 horas después de la administración (4) .

Es importante mencionar que se recuperan 220 mg del sulfamídico por Kg de leche en 4 horas, pero además - hay que tomar en cuenta que en la glándula mamaria toma - parte la acetilación de las sulfas que puede llegar a ser de un 14 %, además de que en la proteína de la leche se - encuentra ligada hasta un 28 %, cantidades que adquieren importancia ya que aproximadamente un 42 % de la sulfa de alguna manera carece de actividad bacteriostática (8) .

La sulfadimetilpirimidina sódica es un medicamento de acción potente, rápidamente absorbible, con buen volumen de distribución y es efectiva en el tratamiento - de infecciones bacterianas secundarias que comunmente es- tan asociadas y es muy efectiva contra las mastitis es- treptocócicas (7).

C O N C L U S I O N E S

- La vida media determinada en el plasma fué de 5.32 horas.
- El volumen de distribución fué de 1.70 Lt. por Kg. de peso.
- La disposición de la droga fué de .212 lt. por kg. de peso.
- En cuatro horas se recuperan 219.7 mg/Kg de la sulfa en la leche, equivalente al 12 % de la dosis inicial.
- De acuerdo a nuestros resultados se puede sugerir que la administración terapéutica de sulfadimetilpirimidina sódica en las cabras se realice cada cinco horas para mantener niveles sanguíneos.
- Es recomendable que las cabras tratadas con este medicamento se retiren de la línea de ordeño por 24 horas después de la última aplicación.

B I B L I O G R A F I A

1. Böhrie, E. and Fust B., Comparative toxicological chemotherapeutic and pharmacokinetic studies with sulphometoxine and other sulphonamides in animals and man., chemotherapy (Basel), 14: 195-226, (1969).
2. Boxenbaum, H.G. and Felling, J.L., Pharmacokinetics of sulphadimetoxine in cattle, Research - Veterinary Science, 23: 24-28, (1977).
3. Bratton, A.C. and Marshall, E.K., A new coupling component for sulphanilamide determination, J. Biol. Chem., 128: 537-550, (1939).
4. Davitiyananda, D. and Rasmussen, F., Half-Lives of sulphadoxine and trimethoprim after a single intravenous infusion in cows., Acta vet. scand., 15: 356-365, (1974).
5. Davitiyananda, D. and Rasmussen, F., Mammary and renal excretion of sulphadoxine and trimethoprim in cows., Acta vet. scand., 15: 340-355, (1974)
6. Fuentes, V.O. y Sumano, H.S., Farmacología veterinaria, 1a. edición., México, 17-34 y 39-42, 1982.
7. Goodman, L.S. and Gilman, A. Bases farmacológicas de la terapéutica., 5a. edición., Interamericana, México, 942-946, 1978.
8. Jørgenssen, S.T. and Rasmussen, F., Mammary excretion in goats of sulphadoxine and sulphametoxazole compared with sulphanilamide and sulphadimidina., Nord Vet. Med., 24: 1-10, (1972).
9. Kjaersgård, P. and Rasmussen, F., Mammary and renal excretion of sulphamethamethylphenazol in cows., Nord. Vet. Med., 19: 1-10, (1967).

10. Madsen, S.T. and Iversen, P.F., Metabolic - problems during tretment long lacting sulphona- mides., III Congr. Chemotheraphy 1963., 644-- 648, (1964).
11. Miller, G.E. and Sisodia, C.S., Mechanism of secretion of sulphonamide into bovine milk, Proc. 68th., Ann Mett. U.S. Livestock Sanit Ass., Mem phis, Tenn., 195-203, (1964).
12. Rasmussen, F., Distribution of sulphonamides in the mammary gland of cows after intramammary - and intravenosus application., Acta Vet. scand., 5: 347- 361, (1964).
13. Ruiz, S.H. y Avila T.S. , Efecto de diversos an- tibióaticos sobre estafilococos y estreptococos ais lados de la leche de cabra., VIII Congreso de Buia tría., México, 420-423, (1982).
14. Sisodia, C.S. and Stowe, C.M. Mechanism of ex- cretion of sulpho namides in bovine milk., Indiana Vet. J., 41: 711-719, (1964).
15. Sisodia, C.S. and Stowe, C.M., The mechanism of drug secretion into bovine milk., Ann. NY. Acad. Sci., 111: 650-661.
16. Smith, M.C. and RoguinsKy M., Mastitis and other diseases of goats udder., J. Am. Vet. Med. Ass., 171: 1241-1248, (1977).
17. Struller, Th., Progress in sulphonamide research., Fortschr arzneimettelfortschr., 12: 390-451, (1968)