

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



TESINA

**“Evaluación de la excreción fecal y farmacocinética en
plasma de dos Macrólidos (Lactonas Macroclínicas),
después de la administración oral en caballos”**

Por

PERLA CRISTINA SOLÍS HERNÁNDEZ

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER
EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO 2009

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



TESINA

“Evaluación de la excreción fecal y farmacocinética en plasma de dos Macrólidos (Lactonas Macroclínicas), después de la administración oral en caballos”

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER
EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA

PERLA CRISTINA SOLÍS HERNÁNDEZ

ASESOR:

MVZ. FRANCISCO JAVIER CARRILLO MORALES

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO 2009

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

TESINA

**“Evaluación de la excreción fecal y farmacocinética en
plasma de dos Macrólidos (Lactonas Macroclícas),
después de la administración oral en caballos”**

APROBADO POR EL COMITÉ

PRESIDENTE DEL JURADO



MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO

**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL**



MC. JOSÉ LUIS FCO. SANDOVAL ELÍAS

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

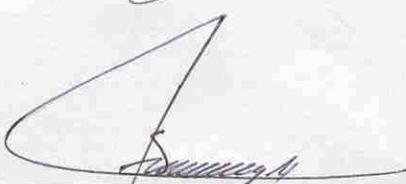
TESINA

**“Evaluación de la excreción fecal y farmacocinética en
plasma de dos Macrólidos (Lactonas Macroclínicas),
después de la administración oral en caballos”**



MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO
PRESIDENTE

P.A



MVZ. CUAUHTEMOC FELIX ZORRILLA
VOCAL



MC. JOSÉ LUIS FCO. SANDOVAL ELÍAS
VOCAL



MC. FRANCISCO JAVIER CARRILLO MORALES
VOCAL SUPLENTE

Título. Evaluación de la excreción fecal y farmacocinética en plasma de dos Macrólidos (lactonas Macroclínicas) después de la administración oral en caballos

RESUMEN

Con el objetivo de estudiar la cinética plasmática y el perfil excreción fecal de moxidectina y doramectina, así como su eficacia luego de la administración oral en caballos, se utilizaron 10 caballos mestizos de silla de 416,8±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 (Equest) 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, 90, 105, 120. Días después del tratamiento. Muestras de heces fueron extraídas antes del tratamiento y a intervalos regulares por un período de 120 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 ± 17,8 ng/mL) hasta los 75 días de tratamiento (0,3 ± 0,2 ng/mL). El análisis de los parámetros farmacocinéticos, demuestran una corta vida media de absorción (t_{ab} de 0,84 ± 0,5 horas), una concentración máxima (C_{max}) de 68,7 ± 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 ± 570,7 ng/g a las 24 horas y los 0,8 ± 0,8 ng/g a los 75 días post-tratamiento con un valor máximo (C_{max}) de 5204,5 ± 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.

Palabras claves: endectocidas, moxidectina, doramectina, farmacocinética, heces, caballos. antihelmínticos, *Key words:* endectocides, moxidectin, doramectin, pharmacokinetics, faeces, anthelmintics, horses.

Evaluación de la excreción fecal y farmacocinética en plasma de dos Macrólidos (lactonas Macrocíclicas) después de la administración oral en caballos

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades parasitarias y de tipo infeccioso en los caballos, son de gran importancia, ya que son animales muy susceptibles a estas. Durante mucho tiempo, los nemátodos parásitos han sido considerados como una de las principales causas de pérdidas económicas en las ganaderías del mundo, generando consecuentemente el desarrollo y empleo de productos antihelmínticos dirigidos al control parasitario y a la reducción de las pérdidas de producción que éstos provocan. Causando en el equino manifestaciones clínicas muy evidentes, con severos cuadros de cólicos, que en muchas ocasiones terminan con la muerte del animal. (Alva y Castro, 1998; Sánchez Silva *et al.*, 2003).

En el equino, como en otras especies de interés zootécnico, los parásitos internos producen un grado variable de daño dependiendo fundamentalmente de la cantidad en la que se encuentran, la especie de parásito y el estado inmunitario del hospedador (Blood *et al.*, 1992).

Dentro de las parasitosis anteriormente mencionadas, destacan por su importancia la producida por el *Strongylus vulgaris*, cuyo ciclo produce en el equino cólicos, debido a la formación de aneurisma, pudiendo ocasionar casos de muerte súbita, así como también el *Parascaris equorum* y *Gasterophilus* sp. que producen laceraciones y úlceras, pudiendo causar peritonitis, produciendo la muerte del animal. Asimismo, todos los casos de parasitosis causan en los equinos depresión del animal, con pérdida de peso, debidas principalmente a la pérdida del apetito, por el efecto traumático de los parásitos (Alva y Castro, 1998; Sánchez Silva *et al.*, 2003).

Las parasitosis en el ganado equino son un problema importante de controlar ya que provocan una variedad de cuadros clínicos y subclínicos que involucran la salud y bienestar animal, con pérdida de la capacidad productiva del hospedador. Por lo anterior, el control de los parásitos debe integrarse como parte del sistema productivo, junto con un manejo básico necesario para asegurar la integridad y salud del animal, que se refleja en un rendimiento productivo adecuado.

Para controlar el ciclo hospedador-parásito-medio ambiente, además de los métodos naturales como el pastoreo rotativo que aseguran una contaminación baja en el medio, el mercado ofrece una variedad de productos farmacológicos para el tratamiento contra nemátodos gastrointestinales.

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 lipofilidad, 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 terapéuticas dentro del huésped. Es por ésto que el

conocimiento de las características farmacocinéticas de las lactonas macrocíclicas endectocidas tiene gran importancia para el adecuado 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.

Revisión de literatura.

La medicación antihelmíntica representa uno de los medios más eficaces para combatir el parasitismo en los animales y constituye una medida apropiada para disminuir la contaminación del medio (Pérez, 1992). En algunas especies de nemátodos los huevos y/o larvas son bastante resistentes; a veces pueden hibernar en las pasturas, factor de gran importancia epidemiológica. Dado que en los establecimientos de cría de caballos las medidas sanitarias de los campos resulta a menudo difícil, la quimioterapia sistemática es la medida más utilizada y eficaz (Boch y Supperer, 1988).

Los medicamentos antiparasitarios se pueden clasificar de varias maneras, lo más conveniente es realizarlo de acuerdo a la familia química a la cual pertenecen ya que la resistencia, así como el mecanismo de acción, generalmente es común a toda la familia (Barriga, 2002).

Familia de avermectinas o lactonas macrocíclicas.

Las avermectinas y sus análogos estructurales la 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 (Pérez *et al.*, 2001). Incluyen una serie de 5 moléculas naturales y semisintéticas, tales como ivermectina, doramectina, y moxidectina. Las Lactonas Macrocíclicas, son compuestos derivados de la fermentación de hongos, su principal efecto es inducir una parálisis de los parásitos al estimular la liberación del ácido gama aminobutirico, un neurotransmisor de tipo inhibitorio que impide la transmisión de impulsos nerviosos en las uniones neuromotoras y neuromusculares del parásito.

El espectro antiparasitario y patrones de eficacia de los diferentes antihelmínticos son similares; sin embargo, sus diferencias en cuanto a propiedades físico-químicas dan lugar a diferencias en la formulación, potencia y persistencia de su actividad antiparasitaria (Lifschitz *et al.*, 1999).

La principal vía de excreción de estos fármacos la presenta la vía biliar, desde donde son secretadas hacia el intestino y eliminados bajo su forma activa a través de las heces (Pérez *et al.*, 2001).

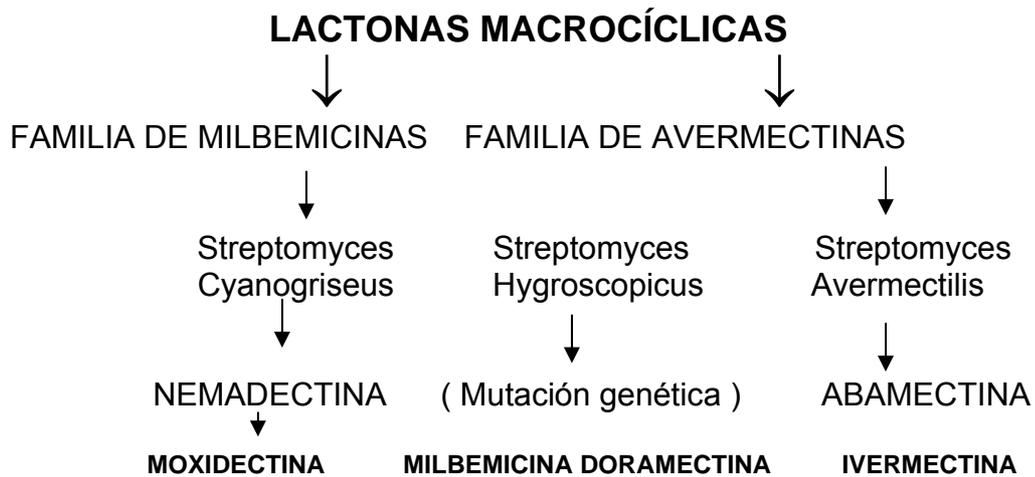
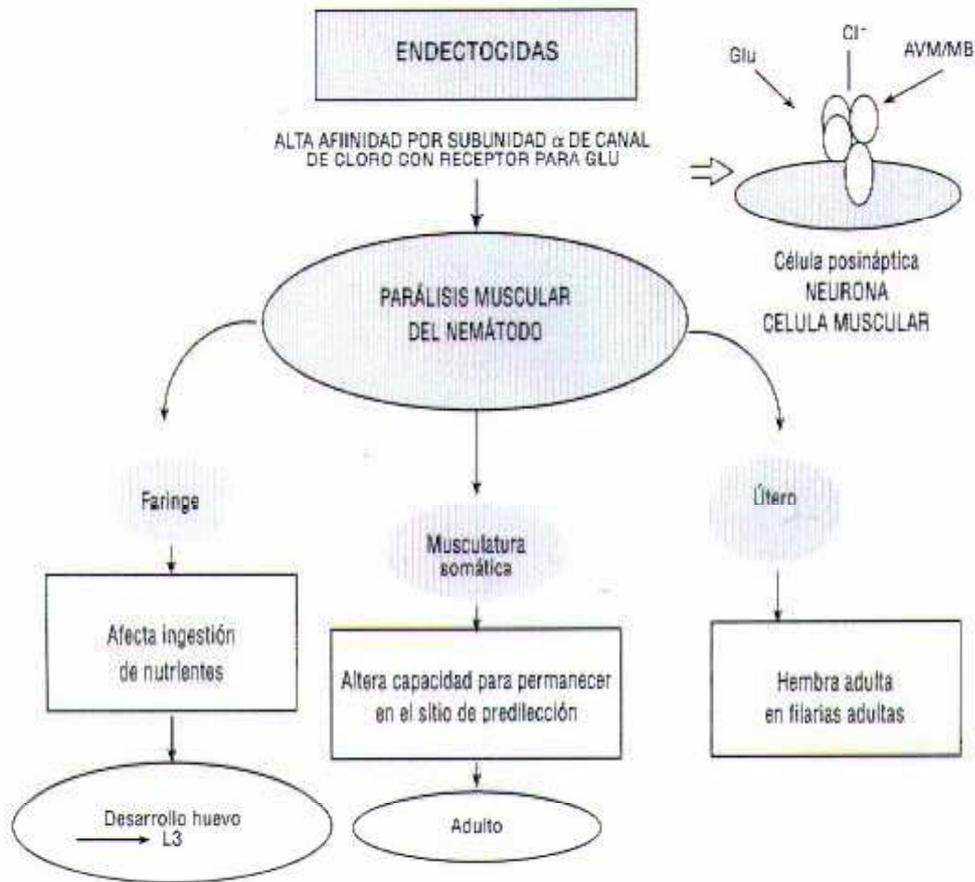


Figura 1. Esquema de la secuencia en la producción de avermectinas y milbemicinas. Tomado de Villegas, 2003.

Las avermectinas y milbemicinas son de gran afinidad sobre las subunidades de los canales iónicos selectivos a cloro de los nemátodos y artrópodos. Los canales están constituidos por cinco subunidades proteicas, de las cuales las subunidades __, __ y __ se recombinan para formar el pentámero, siendo el glutamato (Glu) el responsable de la ligazón en estos receptores, por lo que éstos son denominados receptores GluCl, los cuales están localizados principalmente en las células musculares somáticas, en la faringe y el útero, y en sus neuronas asociadas.

Entonces cuando estos fármacos se unen a los receptores la permeabilidad de la membrana al cloro aumenta, originándose una hiperpolarización de la membrana de la célula muscular y/o neuronal, afectando, en consecuencia, la capacidad de alimentación y fecundidad del parásito, lo mismo que la habilidad para mantenerse en sus sitios de localización por parálisis flácida del parásito (Márquez, 2003), como se muestra a continuación en la figura 2. 7

Figura 2. Esquema de un mecanismo de acción de los antihelmínticos en nemátodos.



Tomado de Márquez, 2003.

Ivermectina. La introducción de ivermectina en los años 80 revolucionó el control de los parásitos en Medicina Veterinaria. Esta droga es usada como un agente antiparasitario para ganado, cerdos, perros y caballos, con actividad sobre organismos del clase nemátoda y artrópoda (Ewert *et al.*, 1991).

Ivermectina tiene una eficacia de 95 a 100% sobre pequeños estróngilos, incluidos los adultos, cadenas de parásitos resistente a benzimidazoles y larvas alojadas en el lumen y mucosa. La droga tiene aproximadamente un 99% de

efectividad sobre adultos y estados arteriales larvales de *Strongylus vulgaris* y adultos de *Strongylus edentatus*. Eficacia de 99% fue mostrada sobre *Gasterophilus spp*, *Trichostrongylus axei*, *Strongyloides westeri* y *Dictyocaulus arnfieldi* (adultos y larvas) (Bennett, 1986). Debido a su alta lipofilicidad, esta droga es de distribución amplia y de eliminación lenta desde el organismo, en especial desde el hígado y la grasa, debido a su alta afinidad con el tejido adiposo y sustancias lipofílicas. Por esta característica puede ser determinada en mucus, plasma, fluidos gastrointestinales, bilis y leche (Bogan y McKeller, 1988; McKeller y Benchaoui, 1996; Lanusse *et al.*, 1997).

Doramectina. Es un agente antihelmíntico derivado semisintético de la Avermectinas, posee un amplio espectro de actividad antiparasitaria con alto grado de eficacia sobre nemátodos y artrópodos (Pérez, 2004). A diferencia de las primeras avermectinas obtenidas por modificaciones químicas de los productos originales de la fermentación del actinomiceto, la doramectina se obtiene por biosíntesis mutacional (Mazzini *et al.* , 2000). Doramectina es un producto altamente efectivo para nemátodos económicamente importantes en el ganado como *D. viviparus*, *O. ostertagi* y *C. oncophora* administrado vía subcutánea (Goudie *et al.*, 1993). Las características farmacocinéticas de doramectina en el plasma luego de una administración intravenosa revelan una vida media de aproximadamente 89 horas (Goudie *et al.*, 1993).

Moxidectina. A principio de los años 90 se introdujo la moxidectina al mercado, antihelmíntico que demuestra una amplia actividad contra la mayoría de los parásitos nemátodos de animales. En equinos, moxidectina posee una elevada y amplia eficacia contra nemátodos gastrointestinales. Sin embargo, se describe que moxidectina es ineficaz contra larvas de tercer estado de *Gasterophilus intestinalis*, en cambio, presenta una mayor actividad que ivermectina contra larvas enquistadas de cyatostomidos (Rubilar *et al.*, 2001).

Las propiedades físico-químicas de Moxidectina 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 y en equinos. La principal vía de excreción de estos fármacos la presenta la vía biliar, desde donde son secretadas hacia el intestino y eliminados bajo su forma activa a través de las heces (Pérez *et al.*, 2001).

Toxicidad y efectos adversos.

La toxicidad de las avermectinas y milbemicinas sobre invertebrados puede estar asociada con su distribución farmacocinética. La ivermectina se distribuye pobremente hacia el cerebro de especies mamíferas. Además en mamíferos no han sido descubierto los canales de glutamato-cloruro, pudiendo ser esto otra razón para la selectividad de estas drogas antihelmínticos (McKeller y Benchaoui., 1996).

Una de las mayores diferencias entre invertebrados y mamíferos es que en los mamíferos los nervios mediados por GABA sólo existen en el sistema nervioso central, mientras que en muchos invertebrados nervios periféricos semejantes regulan los músculos. Por lo tanto, como la ivermectina actúa sobre nervios mediados por GABA, muestra un amplio margen de seguridad en mamíferos porque no atraviesa la barrera hemato encefálica (Campbell et al., 1983).

En general la ivermectina es una droga bastante segura sobre todo en rumiantes donde presenta un amplio margen de seguridad. En cambio en monogástricos como caballos y perros se han descrito cuadros de intoxicación por sobredosis con depresión, ataxia, ceguera y síntomas generales derivados de la acción depresora de la estimulación de los receptores de GABA en el SNC (Pérez, 2004). En el caballo, al administrar ivermectina, se observan signos tóxicos al aumentar la dosis a 3 y 12mg/Kg, es decir, 60 veces la dosis recomendada (Pérez, 2004).

A dosis oral de 1,200 ug/Kg, no se presentan reacciones adversas pero si presentaban ataxia, depresión y alteración de la visión, a dosis de 2,000 ug/Kg.

Tampoco se evidencia efectos adversos en el desarrollo de un embrión durante la preñez. Yeguas a las cuales se les administró una dosis de 600 ug/Kg vía oral con 2 semanas de intervalo en la preñez temprana y 2 meses de intervalo durante los últimos dos trimestres tuvieron un parto y cría normales (Bennett, 1986).

Entre los efectos adversos más destacados, se han descrito algunos casos de miositis clostridial asociados a la administración de ivermectina por vía intramuscular (Pérez, 2004).

Impacto ambiental.

La toxicidad de las avermectinas contra los artrópodos beneficiosos para el ecosistema ha sido reportada en USA, Inglaterra, Dinamarca y Australia (Herd *et al.*, 1993). De los antihelmínticos disponibles y actualmente usados, son las ivermectinas/milbemicinas las que probablemente ejercen más efectos negativos sobre el medio ambiente, especialmente en las poblaciones de insectos benéficos asociados al estiércol, principalmente en sus formas larvarias.

Se ha demostrado que algunos dípteros son particularmente sensibles a efectos residuales en las heces de estos antiparasitarios en rumiantes, observándose desde mortalidad larval hasta el desarrollo de anomalías en los estados adultos, lo cual afecta el ecosistema de las praderas al impedirse la degradación normal de las fecas (Márquez, 2003).

Antecedentes realizados en diversas partes en caballos y otras especies.

Steel J.W. et al., en **1993**, de la división de Sanidad Animal, Glebe, NSW, Australia. Realizan un estudio sobre La cinética de avermectina disposición y el metabolismo en el ganado de rumiantes y los caballos son revisados con especial énfasis en la influencia de la ruta de la administración y la formulación de la

persistencia de residuos en los tejidos y en la excreción de las heces. Porque la información no está a disposición del público en otros compuestos de esta clase actualmente en desarrollo (por ejemplo, moxidectina, doramectina), la ivermectina sólo se considera. La biológica vida media de la ivermectina en el plasma es similar en el ganado bovino y ovino, pero a causa de un mayor volumen de distribución, el aclaramiento plasmático es más rápida en el ganado ovino. Sin embargo, la inyección subcutánea de la formulación de ivermectina plasma prolonga el tiempo de residencia y la persistencia de residuos de medicamentos especialmente en el hígado y la grasa. El aumento del contenido en disolventes orgánicos subcutánea de formulaciones frena la liberación de la droga desde el lugar de la inyección y, por tanto, prolonga su presencia en el torrente sanguíneo. Debido a la ivermectina y sus metabolitos son excretados principalmente en la bilis, los residuos siguen apareciendo en las heces de duración tras la inyección subcutánea después de la dosificación oral. Acuosa basada en formulaciones inyectables en el ganado bovino, por tanto, reducen los efectos de la ivermectina sobre el tratamiento de estiércol fauna. El enmascaramiento de Avermectinas digiere las partículas durante el tránsito intestinal y esto hace que exista en menor biodisponibilidad la droga y contribuir en menor grado en los residuos fecales. La investigación ulterior sobre la formulación de estrategias y la dosis se propone para aumentar la biodisponibilidad en el sitio gastrointestinal de acción a fin de que tanto la tasa de dosis y residuos fecales puede reducirse. (*Steel J.W. 1993*)

Imperiale F, Lifschitz A, J Sallovitz, Virkel G, Lanusse C. en el 2004 del Laboratorio de Farmacología, Núcleo FISFARVET, Departamento de fisiopatología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, realizan un estudio Comparado el agotamiento de la ivermectina y moxidectina residuos de la leche en productos lácteos de ovinos y oral después de la administración subcutánea. Y en su escrito nos dicen que la Ivermectina (GIV) y moxidectina (MXD) son de amplio espectro endectocides pertenecientes a la avermectina / milbemycin clase de fármacos antiparasitarios no aprobado para su

uso en los productos lácteos de ovino. Sin embargo, estos compuestos se utilizan ampliamente extra-etiqueta para el control de endo y ecto-parásitos en ovejas lecheras en lactancia. Efectos de la vía de administración sobre el plan de GIV y MXD excreción en la leche se caracteriza comparativamente en ovejas lecheras en lactancia. La relación entre la leche y el plasma después de la cinética de eliminación subcutánea (sc) y la administración oral de 200 microg / kg de peso corporal también fue evaluado. GIV MXD y perfiles de concentración se midieron en la leche y plasma mediante HPLC una metodología basada en. MXD GIV y se distribuye ampliamente desde el torrente sanguíneo a la glándula mamaria y grandes cantidades, sobre todo para MXD, se excreta en la leche. Concentraciones residuales de la GIV se recuperaron en la leche hasta 11 d (tratamiento oral) o 25 d (sc tratamiento) después del tratamiento. Sin embargo, las altas concentraciones de MXD se han detectado en la leche entre 1 h y 35 días después de su exposición oral y la administración subcutánea. MXD concentraciones tan altas como 3,77 ng / ml (oral) y 30,3 ng / ml (sc) se midieron en la leche en los 35 días después de la administración. MXD una mayor excreción en la leche, en comparación con la de GIV, se obtuvo para ambas vías de administración. Una extensa plasma a la leche patrón de distribución se observó, siendo el área bajo la concentración-tiempo de la curva de MXD obtenidos en la leche hasta 14 veces más alto que el medido en el torrente sanguíneo. El total de la fracción de la dosis administrada se excreta en la leche para MXD fue significativamente mayor que la de GIV, que está de acuerdo con la conocida mayor MXD lipofilia. La larga persistencia de la leche residual concentraciones de MXD y GIV en ovejas lecheras en lactancia debe considerarse seriamente antes de su extra-etiqueta se recomienda el uso

Gokbulut C, Nolan A M, McKellar QA. En el 2001 de la División de Farmacología Veterinaria de la Universidad de Glasgow, Reino Unido. En su estudio. Farmacocinética plasmática y la excreción fecal de la ivermectina, y doramectina moxidectina después de la administración oral en caballos. Se llevó a cabo para investigar si la farmacocinética de una o Avermectinas milbemycin podría explicar su conocida o prevista en la eficacia en el caballo. El Avermectinas, la ivermectina

(GIV) y doramectina (DRM), y la milbemycin, moxidectina (MXD), cada uno se administra por vía oral a los caballos a 200 microg / kg bwt. Trastornos de la sangre y las muestras fecales fueron recogidos en momentos determinados de más de 80 días (197 días para MXD) y 30 días, respectivamente, y farmacocinética plasmática y la excreción fecal determinado. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) (GIV: 21,4 ng / ml; DRM: 21,3 ng / ml; MXD: 30.1 ng / ml) se obtuvieron en (T_{max}) 7,9 h (GIV), 8 h (DRM) y 7,9 h (MXD). El área bajo la curva concentración tiempo (AUC), de MXD (92,8 ng x día / ml) fue significativamente mayor que el de GIV (46,1 ng x día / ml), pero no de DRM (53,3 ng x día / ml) y medio de residencia tiempo de MXD (17,5 días) fue significativamente más larga que la de cualquiera de avermectina, mientras que la de los DRM (3 días) fue significativamente más larga que la de la GIV (2:3 días). El más alto (el peso en seco) las concentraciones fecales (GIV: 19.5 microg / g; DRM: 20,5 microg / g; MXD: 16,6 microg / g) fueron detectados a las 24 h para todas las moléculas de cada compuesto y se ha detectado (> o = 0,05 microg / g) en las heces entre las 8 h y 8 días después de la administración. El Avermectinas milbemycin y con residencia ya veces puede haber ampliado la actividad profiláctica en los caballos y puede ser más eficaz contra los nuevos y maduros cyathostomas durante la terapia. Esto dependerá de la potencia relativa de los medicamentos y debe ser confirmado en estudios de eficacia. *Equinos Vet J.* 2001 Sep; 33 (5):494-8.

Gokbulut C, y Boyacioglu M, Karademir U. del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Adnan Menderes, Isikli Koyu, Aydin, Turquía. Administran Ivermectina (GIV-Eqvalan pasta, 1,87%) y doramectina (DRM-Dectomax 1%) las cuales fueron administradas por vía oral a los burros a 200 microgkg (-1) corporal. Muestras de la sangre y las muestras fecales fueron recogidos en momentos determinados de más de 30 días y farmacocinética plasmática y la excreción fecal fueron determinadas. Las concentraciones plasmáticas máximas (C (max)) de la GIV (23,6 ngml (-1)) y DRM (33,9 ngml (-1)) se obtuvieron en (t (max)) 19,2 y 24, respectivamente. El área bajo la curva de concentración (AUC) de DRM (228,9 ngdayml (-1)) fue significativamente

mayor que el de GIV (119,3 ngdayml (-1)) y tiempo medio de residencia (MRT) fue de 6,5 días para GIV y 9,1 días para DRM. El más alto (el peso en seco) las concentraciones fecales (9,33 microgg (-1) - GIV, 12.12 microgg (-1) - DRM) se detectaron en 55,9 y 48,0 h, respectivamente, y cada compuesto se ha detectado (0,05 microgg (-1)) en heces entre 11h y 9 días después de la administración oral en burros. *Res Vet Sci. 2005 Dic; 79 (3) :233-8.*

Amanda Chávez V, Gina Casas V, y Eva Casas A. del Lab. Microbiología y Parasitología Sección Parasitología, F.M.V. – U.N.M.S.M. En el 2006 realizaron un estudio de Evaluación de la eficacia de un antiparasitario en solución conteniendo Triclabendazole, Ivermectina y Fenbendazole (Triverfen), para el control de la nematodiasis gastrointestinal en equinos de equitación, para el control de la nematodiasis gastrointestinal, durante un período de 35 días post tratamiento. El estudio se realizó en la Escuela de Equitación del Ejército de La Molina, Departamento de Lima-Perú, ubicada a una altura aproximada de 500 msnm., entre los meses de mayo a junio del 2006. Se seleccionaron 40 equinos, cuyas edades en promedio fueron de 5 años, naturalmente infectados con endoparásitos como: *Strongylus sp.*, *Parascaris equorum* y *Taenia sp.*, y con cargas parasitarias de huevos Tipo *Strongylus* mayores de 200 HPG. Los equinos, fueron distribuidos equitativamente, según su carga parasitaria, en dos grupos, un control (no tratado), y otro grupo tratado con **Triverfen® 22.2** (triclabendazole 12gr., ivermectina 0.2gr., fenbendazole 10g. y excipientes c.s.p.100ml.), por vía oral, a dosis de 1ml. por cada 10 Kg. de peso. Todos los animales permanecieron juntos durante el tiempo que duró el experimento. Los resultados evidenciaron que **Triverfen® 22.2**, por la vía oral mostró una eficacia del 100% contra tenias, durante todo el tiempo que duró el estudio, mientras que la eficacia contra nematodos, durante los días 7 y 35 post tratamiento, varió desde 100 a 90.9%, respectivamente. No se observaron reacciones adversas al realizar la dosificación oral en los equinos. Los resultados del presente estudio indican que el **Triverfen® 22.2** fue efectivo contra nematodos gastrointestinales y altamente efectiva contra tenias en equinos, durante los 35 días que duró la evaluación.

Realizaron un estudio para evaluar y comparar la excreción fecal de moxidectina y la ivermectina en caballos después de la administración oral de preparados comercialmente disponibles. Diez adultos clínicamente sanos caballos, con un peso de 390-446 kg de peso corporal (pc), fueron asignados a dos grupos experimentales. Grupo I fue tratado con un gel oral de formulación de moxidectina en el fabricante de la dosis terapéutica recomendada de 0,4 mg / kg de peso corporal Grupo II fue tratado con una pasta de formulación oral de la ivermectina a la dosis recomendada de 0,2 mg / kg de peso corporal Muestras fecales se recogieron en diferentes momentos entre el 1 y 75 días post-tratamiento. Después de la extracción de drogas fecal y derivatization, las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta eficacia mediante detección por fluorescencia y un análisis computarizado de la cinética. para ambos fármacos el máximo nivel de concentración se alcanzó a 2,5 días después de la administración. La ivermectina grupos de tratamiento "sigue siendo las concentraciones fecales por encima del nivel detectable durante 40 días (0.6 ± 0.3 ng / g), mientras que el grupo de tratamiento moxidectina se mantuvo por encima del nivel detectable de 75 días (4.3 ± 2.8 ng / g). Ivermectina presentan una tasa de eliminación más rápida de moxidectina, alcanzando el 90% del total de la droga se excreta en las heces en cuatro días post-tratamiento, mientras que moxidectina alcanzado niveles similares en ocho días post-tratamiento. No se observaron diferencias significativas para los valores máximos de concentración fecal entre ambos grupos de caballos, demostrando patrones similares de transferencia de drogas de plasma para el tracto gastrointestinal. Los resultados demuestran niveles más altos de dosis de moxidectina en concentración plasmática y la excreción más prolongada y la secreción intestinal en relación a la ivermectina. Esto sugiere un mayor grado de metabolización de moxidectina en el caballo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del sitio experimental

El estudio se realizó en caballos de varios sitios de la Comarca Lagunera, comprendiendo municipios de Torreón Coahuila, así como de Cd. Lerdo Durango, región del país, en donde geográficamente corresponde La **Comarca Lagunera**, siendo esta la novena área metropolitana de México.

La Comarca Lagunera, región mexicana ubicada en el centro-norte de México, está conformada por parte de los Estados de Coahuila y Durango, y debe su nombre a los cuerpos de agua, es decir, a las anteriormente existentes trece lagunas en el área, entre las que estaba la Laguna de Mayrán, la más grande de Latinoamérica, que se formaban alimentados por dos ríos: el Nazas y el Aguanaval, hasta antes de la construcción de las presas Lázaro Cárdenas y Francisco Zarco, que en la actualidad regulan su afluente y por lo que las lagunas han desaparecido.

Comarca Lagunera

Población Urbana: 912,822. Rural: 336,620 Total: 1,249,442

Altitud 1,120 metros (3,674 pies) Latitud 24° 22' Norte Longitud 102° 22' Oeste

Extensión 44,887 km² (17,330 mi²)

Huso horario (UTC) –6 GMT (Tiempo del Centro)

Fuentes: INEGI



Localización de la Comarca Lagunera en México.(Fig 3)

La Laguna, como comúnmente es conocida ésta próspera región, está integrada por 16 municipios, 11 del Estado de Durango y 5 del Estado de Coahuila:

Comarca Lagunera de Coahuila:

1. Torreón
2. Matamoros
3. San Pedro de las Colonias
4. Francisco I. Madero
5. Viesca

Comarca Lagunera de Durango:

1. Gómez Palacio
2. Lerdo
3. Tlahualilo de Zaragoza
4. Mapimí
5. San Pedro del Gallo
6. San Luis del Cordero
7. Rodeo
8. Nazas
9. Cuencamé de Ceniceros
10. General Simón Bolívar
11. San Juan de Guadalupe

Animales. Para el estudio se utilizaron 10 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 caballos de ejidos de la Comarca lagunera durante un período comprendido entre febrero y julio de 2008, 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 alfalfa y avena, 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. (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 previa 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 - 45 - 60 - 70 y 90- 105-120, 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 - 45- 60- 75 -90-105-y 120, 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 fluorescencia después de la separación por fase sólida, de acuerdo al procedimiento descrito por Alvinerie y col. (1995).

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 LC-18 de 3 µm (150x4.6 mm; con detección de fluorescencia (detector RF 10AXL,) 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:

$$C_t = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} - A_3 e^{-k_a t}$$

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 α y β son las constantes de primer orden de distribución y eliminación respectivamente. Las vidas medias de eliminación (t_{1/2} α), de distribución (t_{1/2} β) y absorción (t_{1/2ab}), fueron calculadas como ln 2/α, ln 2/β y ln 2/k_a, 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 trapezoides, 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 heces se multiplicó por el peso estimado de las heces, obteniéndose el total de droga eliminada por día (Q_f). La tasa de excreción fecal se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

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

Análisis estadístico: Los parámetros farmacocinéticos se expresan como promedios ± 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 heces. El límite de cuantificación del método fue de $0,5 \text{ ng/mL}$ de plasma y $0,5 \text{ ng/g}$ de materia fecal.

La **figura 4**, muestra la curva de concentración plasmática versus tiempo para moxidectina. El fármaco fue detectado en el plasma desde los 30 minutos post administración ($33,9 \pm 17,8 \text{ ng/mL}$) hasta después de los 95 días del tratamiento ($0,3 \pm 0,2 \text{ ng/mL}$).

Concentración (Ng/ml)

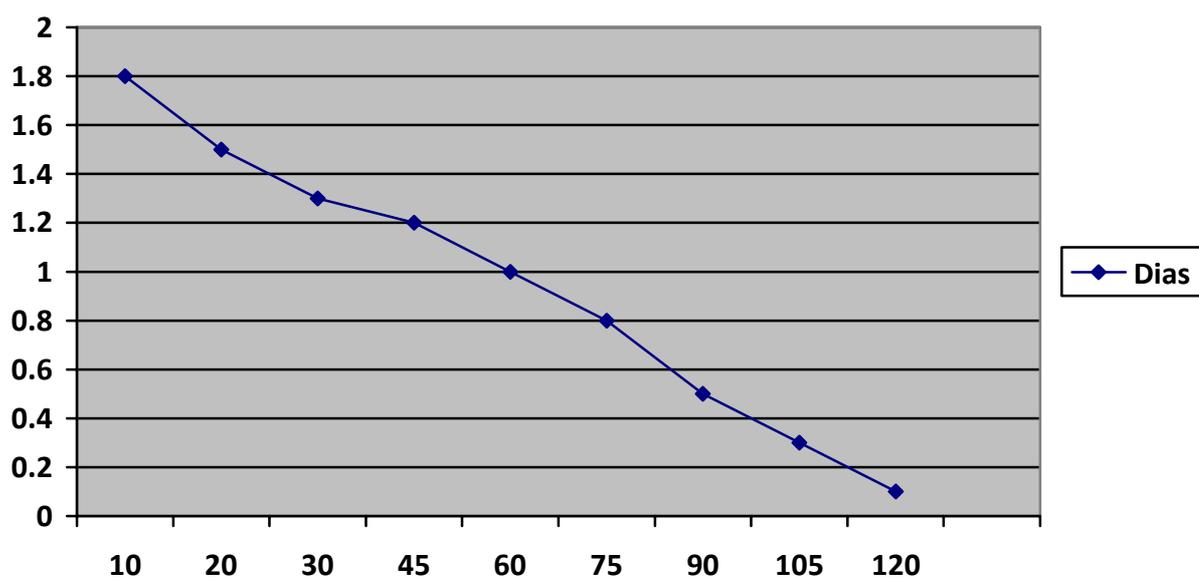


Figura 4

Perfil farmacocinética de Moxidectina en plasma después de la administración oral en caballos.

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.

Tabla. 1

Parámetros farmacocinéticos de moxiectina en plasma después de la administración oral en caballos.

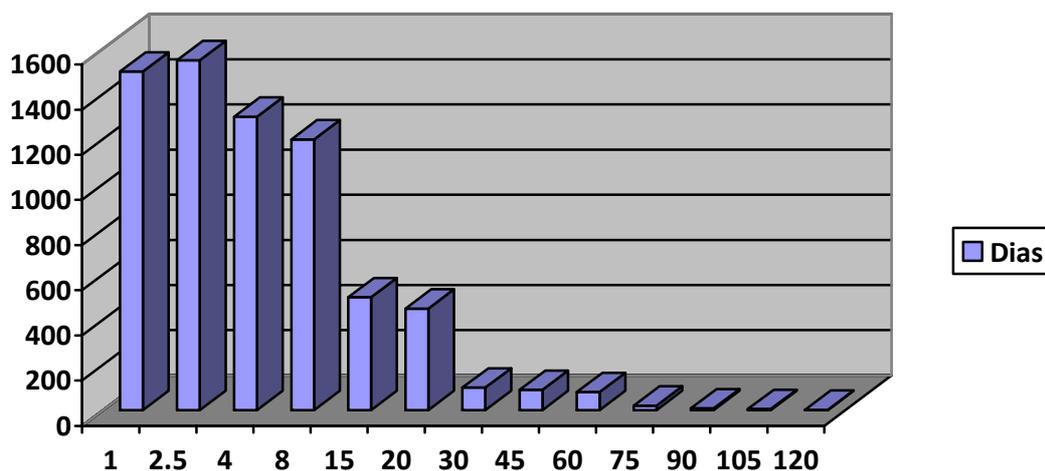
Parametro	Moxidectina
T $\frac{1}{2}$ Ab (h)	0.84 +/- 0.5
Cmax (Ng/ml)	68.7 +/-24.1
Tmax (días)	0.117 +/- 0.01
ABC (C ultima) Ng. Dias /ml	172.3 +/- 51.2
T $\frac{1}{2}$ α (días)	0.52 +/- 0.32
T $\frac{1}{2}$ β (días)	18.3 +/- 3.2
T $\frac{1}{2}$ de Residencia (días)	196 +/-4.6

- Los valores representan la media armonica para: T $\frac{1}{2}$ Ab, T $\frac{1}{2}$ α y T $\frac{1}{2}$ β
- T $\frac{1}{2}$ Ab: Medio de absorción.
- Cmax: Conentracion maxima
- Tmax: Tiempo en el que se alcanza la Cmax.
- ABC: Area bajo la curva
- T $\frac{1}{2}$ α : Tiempo medio de distribución.
- T $\frac{1}{2}$ β : Tiempo medio de eliminación
- TMR: Tiempo medio de residencia

La figura 5, 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 95 días post-tratamiento. La tabla 2 muestra los promedios de los parámetros

Cmax, Tmax y área bajo la curva determinados para las concentraciones de moxidectina en heces.

Figura 5.



Nivel de excreción fecal de moxidectina administrada vía oral en caballos

Tabla. 2

Moxidectina			
Caballo	C.max. (Ng/g)	T.max. (días)	ABC (Ng/días/g)
1	6613	3	11758
2	6520	3	11730
3	4685	2.5	9553
4	4600	2.5	9550
5	5173	1.5	10133
6	5050	1.4	10100
7	4085	2.5	10258
8	4005	2.4	10240
9	5287	1.5	11902
10	5155	1.4	11800
Promedio	5204.5	2.2	10818.2
Días	916.5	0.7	1182.6

C.max: Concentración máxima
 T.max: Tiempo en que se alcanza la concentración máxima
 ABC: Area bajo la curva
 (Co última) Ng. /Dia/ml

El **tabla 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±3,8% de la dosis; mientras que al final del período de muestreo esta representa el 53,4±7,6% del total de moxidectina presente en el organismo de los caballos.

Tabla 3. Concentración fecal y excreción acumulada, expresada como porcentaje de la dosis total de la Moxidectina administrada por vía oral en caballos.

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 +/- 4.5
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
15	9.9 +/- 7.2	53.3 +/- 7.6
25	6.4 +/- 2.8	53.3 +/- 7.6
30	4.8 +/- 2.5	53.3 +/- 7.6
40	3.0 +/- 0.8	53.3 +/- 7.6
50	3.0 +/- 1.1	53.3 +/- 7.6
60	2.4 +/- 1.8	53.3 +/- 7.6
75	2.3 +/- 1.6	53.4 +/- 7.6
90	1.3 +/- 1.2	53.4 +/- 7.6
105	1.2 +/- 1.1	53.4 +/- 7.6
120	0.8 +/- 0.8	53.4 +/- 7.6

Tabla 4 Recuentos promedios de huevo tipo estróngilos por gramo de heces (hpg) en caballos controles y tratados con Doramectina (DRM) y Moxidectina (MXD) intramuscular y oral en diferentes tiempos.

Tiempo Dias	Control Hpg(x)	DRM Oral hpg(x)	DRM IM hpg(x)	MXD Oral Hpg(x)	MXD IM Hpg(x)
0	870	857	864	857	864
7	1143	0	0	0	0
15	171	14	14	0	0
30	1279	14	21	0	0
45	1107	36	43	7	0
60	986	86	100	7	14
75	920	214	436	50	171
90	900	386	571	129	90
105	980	350	560	120	90
120	990	340	500	100	80

Tabla 5. Porcentaje de eficacia (%) Doramectina y Moxidectina administradas vía intramuscular y oral en los distintos muestreos

Tiempo Dias	Control Hpg %	DRM Oral %	DRM IM%	MXD Oral %	MXD IM %
0	870	-	-	-	-
7	1143	100	100	100	100
15	171	100	100	100	100
30	1279	99.7	99.7	100	100
45	1107	99.7	99.5	99.8	100
60	986	98.6	98.9	99.5	100
75	920	96.5	95.0	98.5	99.6
90	900	94.4	96.5	98.0	98.0
105	980	87.5	87.5	97.5	95.5
120	990	79.5	50.0	95.0	93.0

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 compartamento 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 períodos 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 por vía renal (Afzal y col., 1997).

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 de los trabajos se han dirigido a estudiar los efectos ecotóxicos de ivermectina en la forma de bolos de liberación sostenida de uso en vacunos (Wall y Strong, 1987; Herd y col., 1996; Alvinerie y col., 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 fisico-químicas entre las moléculas, las que

condicionan características farmacocinéticas diferentes, sobretodo 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 doramectina en la misma especie. Esta mayor permanencia explicaría una acción antihelmíntica y una eliminación por las heces más prolongada.

BIBLIOGRAFÍA

- Afzal, J., A. B. Burke, P. L. Batten, R. DeLay, PH. Miller. 1997. Moxidectin: Metabolic fate and blood pharmacokinetics of ¹⁴C-labeled moxidectin in horses. *J. Agric. Food Chem.* 45: 3627-3633.
- Alvinerie. 2001. Disposición plasmática y fecal de moxidectina administrada por vía oral en caballos. *Arch. Med. Vet.* 33 (1):77-88
- Anderson, R. R. 1984. The use of ivermectin in horses: Research and clinical observations. *Compendium Cont. Educ.* 6: S517-S520.
- Barriga, O. 2002. Las enfermedades parasitarias de los animales domésticos en la América latina. Editorial Germinal. Santiago, Chile.
- Bennett, D.G. 1986. Clinical pharmacology of ivermectin. *J.A.V.M.A.* 189 (1):100-103. ..
- Blood, D.C, O.M. Radostits, J.H. Arundel y C.C. Gay. 1992. Medicina veterinaria. Vol. 2. (7ª ed.) Nueva Editorial Americana. México.
- Boch, J., R. Supperer. 1988. Parasitología en medicina veterinaria. Editorial Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina.
- Campbell, W.C., M.H. Fisher, E.O. Stapley, G. Albers-Schonberg and T.A. Jacob. 1983. Ivermectin: A potent new Antiparasitic agent. *Science.* 221: 823-827.
- 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.
- 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.
- Fincher, G. T., G. T. Wang. 1993. Injectable moxidectin for cattle: effects on two species of dung-burying beetles. *Southwestern Entomol.* 17: 303-306.
- Gokbulut C, Nolan AM, McKellar QA. Plasma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin, doramectin and moxidectin following oral administration in horses. *Vet J.* 2001 Sep; 33 (5):494-8.
- Gokbulut C, y Boyacioglu M, Karademir U. Plasma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin (Eqvalan paste) and doramectin (Dectomax, 1%) following oral administration in donkeys. *Res Vet Sci.* 2005 Dec; 79(3):233-8.

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.

Goudie, A.C., N.A. Evans, K.A.F. Gration, B.F. Bishop, S.P. Gibson, K.S. Holdom, B. Kaye, S.R. Wicks, D. Lewis, A.J. Weatherley, C.I Bruce, A. Herbert and D.J.

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.

Imperiale F, et al., 2004 Comparative depletion of ivermectin and moxidectin milk residues in dairy sheep after oral and subcutaneous administration. J Dairy Res. 2004 Nov;71(4):427-33. *I.*, 26: 1087-1093.

Lanusse , A. Lifschitz , G. Virkel , L. Alvarez , S. SÁnchez , J. F. Sutra , P. Galtier M. Alvinerie. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle.

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.

Lifschitz A., G.Virkel, A. Pis, F. Imperiale, S. Sánchez, L. Alvarez, R. Kuyanek and C. Lanusse. 1999. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administracion of an oil-based formulation to cattle. *Vet. Parasitol.* 86: 203-215.

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.

Márquez, D. 2003. Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. *Revista Corpoica.* 4 (1):55-71.

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.

Pérez R, Cabezas I, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. Faecal excretion profile of moxidectin and ivermectin after oral administration in horses. *Vet J.* 2001 Jan;161(1):85-92.

Pérez, R. 1992. Farmacología de antihelmínticos de uso en medicina veterinaria. Universidad de Concepción, Fac. Med. Vet. Chillán, Chile.

Pérez, R. 2004. Farmacología veterinaria. Universidad de Concepción, Dirección de Docencia. Concepción, Chile. 28

Pérez, R., I. Cabezas, C. Godoy, L. Rubilar, L. Díaz, L. Muñoz, M. Arboix y M.

Pérez, R., I. Cabezas, M. García, L. Rubilar, J.F. Sutra, P. Galtier and M. Alvinerie. 1999. Comparison of the Pharmacokinetics of moxidectin (Equest) and ivermectin (Eqvalan) in horses. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 22: 174-180.

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. Pharmacol. Therap.* 20 (Suppl. 1),12-14.

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

Steel J.W. 1993. *Farmacocinética y metabolismo de Avermectinas en el ganado.* *Vet Parasitol.* Jun; 48 (1-4):45-57.

Strong, L. 1992. Avermectins: a review of their impact on insects of cattle dung. *Bulletin Entomol. I Res.* 82: 265-267.

Villegas, G.M. 2003. Estudio de la eficacia antihelmíntica de Ivermectina, Doramectina y Moxidectina, administradas vía intramuscular en caballos. Tesis. Universidad de Concepción, Fac. Med. Vet. Chillán, Chile.

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.

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.