

Modelos, Parámetros Farmacocinéticos y Penetración en Leche de Ceftazidima administrada por Vía Endovenosa en Bovinos Lecheros en Producción

Roberto RULE** 1, Héctor BUSCHIAZZO 1,
Perla M. de BUSCHIAZZO 1 y Modesto RUBIO 2

¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de La Plata, Calles 60 y 120, 1900 La Plata, Argentina

² ININFA (CONICET), Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. En el presente trabajo se determinaron, en bovinos lecheros en lactancia, los modelos y parámetros farmacocinéticos y la penetración en leche de ceftazidima. Se utilizaron 5 bovinos lecheros sanos, con una producción diaria de 10 ± 2 litros. Todos los animales recibieron una monodosis de ceftazidima (10 mg/kg de peso) vía endovenosa y se les tomaron muestras sanguíneas y lácteas durante las 24 horas posteriores a la administración del antibiótico. Las concentraciones séricas y lácteas de la droga fueron cuantificadas por HPLC. Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos: porcentaje de penetración en leche ($47,7 \pm 38,2$), volumen de distribución en estado estacionario ($489,8 \pm 136,9 \text{ ml.kg}^{-1}$), área bajo la curva sérica y láctea ($261,3 \pm 124,1$ y $115,3 \pm 74,4 \text{ } \mu\text{g.ml}^{-1}.\text{h}$, respectivamente) y aclaramiento sanguíneo ($72,5 \pm 18,1 \text{ ml.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$). Para la discriminación del modelo farmacocinético que mejor se adapte a la descripción de la curva concentración-tiempo de la ceftazidima se utilizó el coeficiente de correlación (CC) de las concentraciones séricas y el criterio de medida Akaike (AIC), pudiendo observarse que el modelo tricompartmental (CC = 0,998 y AIC = 34,3) es el más apropiado para realizar el ajuste de datos séricos de concentración-tiempo de ceftazidima luego de administrada por vía endovenosa a bovinos en lactancia.

SUMMARY. "Ceftazidime Pharmacokinetic Models, Pharmacokinetic Parameters, and Milk Penetration in Lactating Dairy Cows". Penetration of ceftazidime in milk and pharmacokinetic parameters and models were determined. Five healthy lactating dairy cows producing 10 ± 2 liters per day were injected intravenously with a bolus administration of a dosage of 10 mg/kg body weight. Blood and milk samples were collected during 24 hours after ceftazidime administration. Concentration of ceftazidime in serum and milk were quantified by HPLC. The pharmacokinetic parameters calculated were: percentage of penetration in milk ($47.7 \pm 38.2\%$), volume of distribution in steady state ($489.8 \pm 136.9 \text{ ml.kg}^{-1}$), area under the curve for serum and milk (261.3 ± 124.1 and $115.3 \pm 74.4 \text{ } \mu\text{g.ml}^{-1}.\text{h}$, respectively) and blood clearance ($72.5 \pm 18.1 \text{ ml.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$). The coefficient of correlation of serum concentrations (CC) and the Akaike information criteria (AIC) were used to discriminate the pharmacokinetic model better adapted to describe the curve of ceftazidime concentration over time. The tricompartmental model (CC = 0.998 and AIC = 34.3) was the most appropriate to obtain the best fitted curve to describe the serum concentration of ceftazidime over time after intravenous administration in lactating dairy cows.

* Trabajo presentado en el Primer Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana y II Congreso de Ciencias Farmacéuticas del Cono Sur, Montevideo, Uruguay, 4-7 de noviembre de 1993.

** Miembro de la Carrera de Investigador Científico de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Autor a quien debe dirigirse la correspondencia.

PALABRAS CLAVE: Ceftazidima; Leche; Modelos farmacocinéticos, Parámetros farmacocinéticos; Bovinos lecheros

KEY WORDS: Ceftazidime; Milk; Pharmacokinetic models; Pharmacokinetic parameters; Milk bovines.

INTRODUCCION

La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación, activa contra una gran variedad de gérmenes ^{1,2}, que presenta baja toxicidad ³ y resistencia a beta-lactamasas bacterianas ^{1,4}.

Las propiedades farmacocinéticas y su penetración en líquidos corporales han sido estudiadas en humanos ⁵⁻⁸ y animales ⁹⁻¹¹, siendo actualmente escasos los trabajos realizados que determinan el pasaje de la ceftazidima a leche ¹² y desconociéndose los modelos que deberían utilizarse para su descripción farmacocinética en seres humanos y en animales con producción láctea.

Los objetivos del presente trabajo consisten en realizar una modelización del antibiótico y su penetración en leche, a partir de la curva concentración sérica-tiempo de ceftazidima, administrada por vía endovenosa en bovinos lecheros en lactancia.

MATERIALES Y METODOS

Animales

Se utilizaron 5 bovinos sanos (conteo de células somáticas en leche inferior a $5 \cdot 10^5$ células.ml⁻¹) y en plena producción láctea (10 ± 2 litros diarios).

Vía y dosis de administración

La ceftazidima fue administrada (10 mg/kg de peso) por vía endovenosa (vena yugular izquierda) en todos los animales.

Tiempos de muestreos sanguíneos

Se recogieron muestras sanguíneas de 5 ml cada una, a los 5 min (0,08 h), 10 min (0,15 h), 15 min (0,25 h), 30 min (0,5 h), 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 12 h y 24 h posteriores a la administración del antibiótico.

Tiempos de muestreos lácteos

Luego de ordeñados los animales, se comenzaron a recoger muestras lácteas de 5 ml cada una (de todos los cuartos glandulares) a partir de los 15 min, continuándose a iguales tiempos que para las muestras sanguíneas. Los animales fueron ordeñados a las 12 y 24 horas posteriores a la administración del antibiótico.

Método analítico

La droga fue cuantificada por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC): 250 µl de suero obtenido de los bovinos fueron mezclados con 100 µl de buffer PO₄H₃/PO₄H₂K 0,02 M, 20 µl de ácido perclórico y 250 µl de metanol y centrifugados a 3000 rpm durante 5 minutos. Previa separación, el sobrenadante fue inyectado en una columna µbondapak C18 (4b) conteniendo una fase móvil de acetonitrilo (ACN) al 16% en buffer PO₄H₃/PO₄H₂K 0,02 molar y pH 2,6. La detección se realizó por UV (254 nm).

Estudio farmacocinético

Se calcularon el área bajo la curva (AUC) y el aclaramiento sanguíneo (Clb) a través de los métodos de los trapezoides ¹³ y la ecuación $Clb = \lambda Z \cdot Vc$ ¹⁴, respectivamente, donde λZ representa en este trabajo la pendiente de eliminación calculada por el método de los mínimos cuadrados ¹⁴ y Vc el volumen del compartimiento central.

El porcentaje de penetración del antibiótico a leche fue calculado comparando las AUC sérica y láctea (% de penetración = AUC leche/AUC suero x 100). En tanto, para la discriminación del modelo farmacocinético se utilizó el coeficiente de correlación entre los valores de las funciones concentración sérica-tiempo calculadas y observadas y el criterio de medida Akaike (AIC) $AIC = N \ln Re + 2p$, donde N es el número de datos, p el número de parámetros y Re es la suma de cuadrados de los valores residuales entre las concentraciones estimadas y experimentales, expresado de la siguiente forma:

$$Re = \sum_{i=1}^n Wi (Cé - cé)^2$$

Donde Cé es la concentración estimada, cé la concentración experimental y Wi el factor de pesada para cada dato ¹⁵.

RESULTADOS Y DISCUSION

Las concentraciones séricas y lácteas y los parámetros farmacocinéticos de ceftazidima administrada por vía endovenosa en bovinos lecheros en lactancia se presentan en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

Tiempo (h)	Concentración sérica (µg.ml ⁻¹)	Concentración láctea (µg.ml ⁻¹)	Parámetros farmacocinéticos	Vía endovenosa (n = 5)* X ± 1 DS**
0,08	73,2 ± 11,4	NC	λ1 (h ⁻¹)	15,3 + 15,9
0,17	55,9 ± 16,7	NC		
0,25	49,1 ± 13,9	1,1 ± 0,8	λZ (h ⁻¹)	0,7 ± 0,1
0,5	38,4 ± 10,2	1,6 ± 0,9	λ2 (h ⁻¹)	0,04 ± 0,03
1,0	27,8 ± 7,5	1,8 ± 0,7		
2,0	16,4 ± 4,3	2,1 ± 1,2	AUC serum (µg.ml ⁻¹ h)	261,3 ± 124,1
3,0	10,4 ± 2,3	2,1 ± 1,1	AUC leche (µg.ml ⁻¹ h)	115,3 ± 74,5
4,0	7,2 ± 1,3	2,1 ± 1,2	Vss (ml.kg ⁻¹)	489,8 ± 136,9
5,0	5,4 ± 0,7	2,0 ± 1,1		
6,0	4,4 ± 0,6	2,0 ± 1,2	Clb (ml.h ⁻¹ .kg ⁻¹)	72,5 ± 18,1
8,0	3,2 ± 0,5	1,8 ± 0,9		
12,0	2,8 ± 0,9	1,6 ± 0,8		
24,0	1,6 ± 0,6	1,2 ± 0,6		

NC = No cuantificado

* Número de bovinos
** Desvío estándar

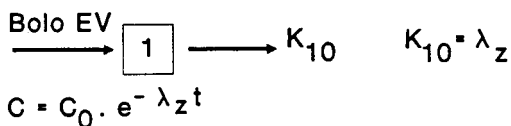
Tabla 1. Concentraciones séricas y lácteas de ceftazidima administrada por vía endovenosa en bovinos lecheros en lactancia

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de ceftazidima administrada por vía intravenosa (10 mg/kg) en bovinos lecheros en lactancia.

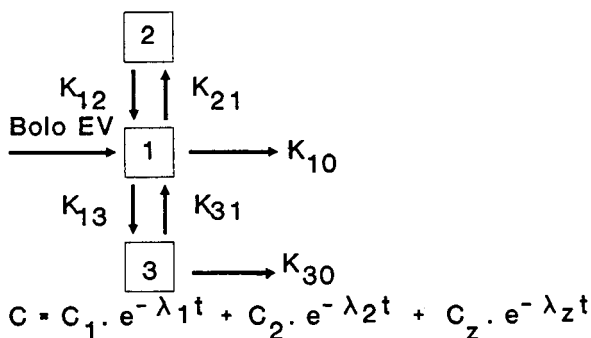
Bovinos	Modelo monocompartimental		Modelo bicompartimental		Modelo tricompartmental	
	CC	AIC	CC	AIC	CC	AIC
1	0,983	63,6	0,983	46,6	0,999	40,4
2	0,973	64,7	0,996	52,5	0,997	45,3
3	0,969	65,5	0,986	51,3	0,999	26,5
4	0,976	60,1	0,985	52,7	0,996	42,1
5	0,876	65,4	0,923	59,2	0,999	17,2
Media	0,955	63,9	0,975	52,5	0,998	34,3

Tabla 3. Valores de coeficiente de correlación (CC) y criterio de medida de Akaike (AIC) para los modelos farmacocinéticos mono, bi y tricompartmental.

MONOCOMPARTIMENTAL



TRICOMPARTIMENTAL



BICOMPARTIMENTAL

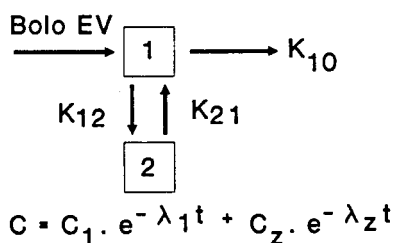


Figura 1. Modelos farmacocinéticos.

Utilizando el criterio AIC y los resultados de los coeficientes de correlación entre los valores obtenidos y calculados (Tabla 3) se pudo observar que el modelo tricompartmental (Figura 1) es el más apropiado para ajustar los datos séricos de concentración-tiempo de ceftazidima administrada por vía endovenosa en bovinos en lactancia, difiriendo en el número de pendientes (fases) requeridas para una adecuada descripción de la curva con los resultados obtenidos en bovinos lecheros sin producción ¹¹, en los que el modelo utilizado fue de dos compartimientos. Esta diferencia en una misma especie estaría dada por el estado de producción de las glándulas mamarias de los animales, la baja unión de proteínas plasmáticas ^{4,10} y a una vida media relativamente larga para una cefalosporina ($1,4 \pm 0,3$ horas) ^{4,11}. Estas propiedades farmacológicas del antibiótico permiten su alta penetrabili-

dad en leche ($47,7 \pm 38,2\%$) y la consiguiente aparición de un compartimiento profundo representado por las glándulas mamarias en producción.

El Clb de bovinos en lactación ($72,5 \pm 18,8 \text{ ml.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$) hallado en el presente trabajo fue inferior al observado por Rule *et al.* ¹¹ en bovinos sin lactancia ($185,9 \pm 44,2 \text{ ml. h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$), obedeciendo también esta diferencia a un secuestro de la droga en leche. Aunque en seres humanos en lactancia el posible hallazgo en suero de una fase de distribución profunda podría quedar condicionada al número y tiempo de muestreos sanguíneos y al tiempo de infusión de la droga, Blanco *et al.* ¹² encontraron altas concentraciones lácteas de ceftazidima, lo que nos permitiría presuponer la presencia de dicha fase.

En conclusión, la ceftazidima administrada por vía endovenosa en bovinos lecheros en producción presentó alta penetrabilidad en leche y, a diferencia de lo observado en humanos, bovinos y otras especies de animales sin actividad láctea secretoria ⁷⁻¹¹, los datos plasmáticos concentración-tiempo siguieron un comportamiento farmacocinético que fue descrito por un modelo tricompartmental.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Harper, P.B., S.M. Kirby y C.I. O'Callaghan, (1980) en *Current Chemotherapy and Infectious Diseases: Proceedings of the 11th. ICC and 19th. ICAAC* (J.D. Nelson y C. Grassi, eds.). American Society for Microbiology, Washington DC, págs. 269-71
2. Thornsberry, C. (1985) *Am. J. Med.* **79** (Suppl 2A): 14-20.
3. Capel, E.K. y D.A.H. Pratt, (1981) *J. Antimicrob. Chemother.* **8** (Suppl B): 241-5
4. O'Callaghan, C.H., P. Acred, P.B. Harper, D.M. Ryan, S.M. Kirby y S.M. Harding (1980) *Antimicrob. Agents Chemother.* **17**: 876-83
5. Hoffstedt, B. y M. Walder, (1981) *J. Antimicrob. Chemother.* **8** (Suppl B): 289-93
6. Rule, R., N.J. Martiarena, M. Rubio y A. Magadán (1993) *Medicina (Bs.Aires)* **53**: 207-10
7. Walstad, R.A., K.B. Hellum, S. Blika, L.G. Dale, T. Fredriksen, K.I. Myhre, y G.R. Spencer (1983) *J. Antimicrob. Chemother.* **12** (Suppl A): 275-82
8. Wise, R., G.C. Armstrong, R.M. Brown y J.M. Andrews (1981) *J. Antimicrob. Chemother.* **8** (Suppl B): 227-82
9. Matsui, H., M. Komiya, C. Ikeda, y A. Tachibana. (1984) *Antimicrob. Agents Chemother.* **26**: 204-7
10. Rule, R., M. Rubio y M. Perelli (1991) *Res. Veter. Sci.* **51**: 233-8
11. Rule, R., P. Buschiazzo de (1991) *Simposio Internacional de Biodisponibilidad de Medicamentos*. Universidad Nacional de Chile, Santiago, pág. 14
12. Blanco, J.D., J.H. Jorgensen, Y.S. Castaneda. y S.A. Crawford (1983) *Antimicrob. Agents Chemother.* **23**: 479-80
13. Gibaldi, M. y D. Perrier. (1982) *Pharmacokinetics*. 2nd. ed. Marcel Dekker, New York, págs. 409-17
14. Baggot, J.D. (1977) *Principles of Drug Disposition in Domestic Animals*. W.B. Saunders, Philadelphia, págs. 144-8
15. Akaike, A. (1978) *Ann. Inst. Mathem. Statist.* **30**: 9-14