

ORGANIZAN



ADHIEREN



## 74-ADMINISTRACIÓN CONTINUA DE FÁRMACOS EN ANIMALES DE PRODUCCIÓN: IMPACTO EN EL METABOLISMO HEPÁTICO DE XENOBIÓTICOS

Ichinose, P.; Larsen, K.; Miró, M.V.; Lifschitz, A.; Virkel, G.

Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), CONICET-CICPBA-UNCPBA, Facultad de Ciencias Veterinarias (UNCPBA)

Email: paulaichinose@vet.unicen.edu.ar

La administración conjunta y continua de diferentes fármacos es rutinaria en animales de producción. Dado que la mayoría de los xenobióticos se metabolizan a nivel hepático, la presencia concomitante de dos fármacos en el organismo animal puede dar lugar a interacciones droga-droga (IDD). El antihelmíntico fenbendazole (FBZ) y el antimicrobiano enrofloxacina (ERF) son fármacos de uso frecuente en producción porcina. En el hígado, FBZ se S-oxida en forma secuencial en oxfendazole (OFZ) y fenbendazole sulfona (FBZSO<sub>2</sub>), proceso en el que intervienen oxidasas de función mixta pertenecientes a las familias de los citocromos P450 (CYPs) y de las flavin-monooxigenasas (FMOs). La enrofloxacina se metaboliza mediante desetilación CYP-dependiente en un metabolito activo (ciprofloxacina, CPF). Por otra parte, FBZ puede inducir la expresión y la actividad catalítica de la subfamilia CYP1A. En el presente trabajo se evaluó: a) la exposición sistémica de FBZ y sus metabolitos en cerdos luego de administrar el fármaco en forma continua con el alimento; b) el efecto del tratamiento sobre el metabolismo hepático del propio antihelmíntico, sobre actividades catalíticas CYP1A-dependientes y sobre el metabolismo de ERF. Cinco (5) lechones Landrace (hembras) fueron utilizados como controles y seis (6) recibieron un *premix* de FBZ mezclado con el alimento *ad libitum* durante 9 d consecutivos. Se midieron las concentraciones de FBZ / metabolitos en plasma por HPLC. Se sacrificaron los animales al día 9 para preparar microsomas hepáticos. En plasma, las C<sub>max</sub> de OFZ y FBZSO<sub>2</sub>, observadas a los 3 d post-tratamiento, fueron 14.3 y 18.0 veces mayores ( $p < 0.05$ ), respectivamente, en comparación con la de FBZ. En el hígado, FBZ representó el 45.8±3.4% del total de moléculas antihelmínticas en este tejido, seguido de OFZ (31.2±3.7%) y FBZSO<sub>2</sub> (23.0±6.0%). Las actividades enzimáticas CYP1A-dependientes, 7-etoxiresorufina O-desetilasa y metoxiresorufina O-desmetilasa, aumentaron 24.5 veces ( $p = 0.003$ ) y 17.2 veces ( $p = 0.001$ ), respectivamente, en animales tratados con respecto a los controles. La S-oxidación CYP-dependiente de FBZ aumentó (3.4 veces,  $p = 0.004$ ) en los lechones tratados (61.8±19.5 pmol/min.mg) en comparación con los controles (18.0 ±6.0 pmol/min.mg). La formación de CPF fue 6.7 veces mayor ( $p = 0.002$ ) en el hígado de los animales tratados con FBZ. Estos resultados contribuyen a la comprensión de las potenciales IDD a nivel hepático en animales de producción.