

PERFIL FARMACOLÓGICO Y FARMACOCINÉTICO DEL TIANFENICOL EN AVICULTURA

Dr. Lacides Serrano Vega
D.M.V.Z.; Ph. D.
Director Científico
PHARVET LTDA

El Tianfenicol es un antibiótico de amplio espectro que es estructuralmente análogo al cloranfenicol y es la molécula básica del florfenicol.

Estos tres antibióticos son bacteriostáticos y forman el grupo de los fenícoles.

El Tianfenicol químicamente difiere del cloranfenicol por poseer un grupo metil sulfonilo (CH₃SO₂), en vez del grupo nitro (NO₂) de esta forma los dos compuestos tienen diferentes metabolismos.

El Tianfenicol es un antibiótico bacteriostático, actúa sobre la sub-unidad 50S de los ribosomas 70S, bloqueando la peptidil transferasa, inhibiendo así la síntesis proteica.

El Tianfenicol se ha usado ampliamente en los humanos, especialmente en Europa por más de 25 años. La dosis usual, vía oral es de 1500 mg



al día, sobre la base de 25 mg/Kg, para una persona de 60 Kg, tratamientos hasta por 15 días se han llevado a cabo sin toxicidad alguna. Dosis de 30 mg/Kg o más se sugieren para niños.

Los estudios epidemiológicos no muestran ningún riesgo de anemia aplásica en los pacientes tratados.

Esto se explica por la ausencia del grupo nitro, que es muy reactivo, y es característico del Cloranfenicol.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

La actividad antibacteriana del Tianfenicol se considera de amplio espectro y comprende microorganismos Gram negativos y algunos Gram positivos, anaerobios, Rickettias y algunos protozoarios del género Treponema.

Los estudios clínicos han demostrado que el Tianfenicol posee comparables valores en la concentración mínima inhibitoria (MIC), que el Cloranfenicol frente a bacterias tales como Salmonella, E.coli, Streptococcus, y carece de los efectos tóxicos del cloranfenicol principalmente a nivel de médula ósea.

Resistencia cruzada se ha reportado entre el Tianfenicol y el Cloranfenicol, sin embargo algunas cepas resistentes al cloranfenicol son susceptibles al Tianfenicol.

Poca actividad existe contra Mycoplasma, a pesar de algunos artículos que muestran cierta efectividad; no tiene acción contra pseudomona spp.

Entre las bacterias susceptibles figuran: Bacteroides spp, Bordetella, Campylobacter spp, Clostridium spp, Corynebacterium, E.Coli, Haemophilus pleuropneumoniae, Micrococcus spp, Mycoplasma, Pasteurella spp, Salmonella spp, Shigella spp, Staphylococcus spp, Streptococcus spp.

CINÉTICA

El Tianfenicol ha sido estudiado cinéticamente en diferentes especies, entre ellas los caprinos, ovinos, bovinos, caninos, porcinos, aves y también en el hombre. En todos los estudios el Tianfenicol muestra un perfil bioexponencial, el antibiótico se distribuye ampliamente a los tejidos bien perfundidos, con un volumen de distribución de 0.7 – 1.5 L/Kg, mostrando una vida media t/2 alrededor de 1-3 horas, tiene una baja unión proteica y no es un buen sustrato para las enzimas microsomales hepáticas, se excreta principalmente en forma activa por el riñón. (Castell G, et al 2001).

Los estudios en humanos muestran una rápida absorción, distribución y eliminación, después de la administración oral con una vida media de eliminación, de 2-3 horas, la unión proteica es baja, alrededor de 10% y presenta baja conjugación con el ácido glucurónico en el hígado; alrededor del 35% es excretado en la orina sin modificar.

Los estudios en ratas, con Tianfenicol marcado radiactivamente, muestra que con una dosis de 30 mg/Kg, vía oral, el antibiótico es eliminado en un 97% dentro de las primeras 48 horas y un 65% de la misma fue eliminado por orina, la mayor parte en forma inmodificada.

El Tianfenicol, no es sustrato óptimo para la enzima hepática glucuronil transferasa y por lo tanto más del 95% de la dosis administrada es excretada, sin modificación en los animales de laboratorio.

En ensayos in vitro, con hepatocitos porcinos, un 30% aproximadamente, sufre una glucuronidación.

En pollos se ha usado el antibiótico marcado con ¹⁴C vía oral, en dosis única de 25 mg/Kg, los mayores niveles plasmáticos presentaron entre 1-2 horas y los valores estuvieron entre 6.59 – 4.58 ug/ml, en machos y hembras respectivamente. Cerca de un 90% de la dosis fue eliminada sin modificación dentro de las primeras 24 horas, a través de la bilis y orina (Emea - 1997).

Posteriormente estudios en pollos, con una dosis de 50 mg/Kg subdividida en 2 administraciones al día, por 5 días, usando Tianfenicol marcado con ¹⁴C, mostró que el antibiótico era excretado en un 95% sin modificar, dentro de las 48 – 72 horas. Una excreción hepática (biliar) alta se

observó y las concentraciones biliares fueron de 37.35; 3.59; 0.34 y 0.12 ug/ml a las 6 horas y a las 24, 72 y 120 horas respectivamente.

FARMACOCINÉTICA

La cinética del tianfenicol ha sido estudiada en varias especies, como vacunos, porcinos, ovinos y en aves. Como estas últimas son las que interesan en el presente artículo, se hará una revisión de las últimas publicaciones donde el tianfenicol ha sido valorado no solo en pollos y gallinas, sino en otras especies aviares como gansos, pavos y patos.

Los estudios de Ocampo L. et al (2000) en pollos de engorde llevados a cabo en México usando dosis de 20 mg/Kg, por vía intravenosa y oral, en alimento y agua, demostraron que el antibiótico posee una buena biodisponibilidad oral, (80%) un excelente volumen de distribución 2.8 l/Kg y como era de esperarse la concentración plasmática a través del agua de bebida fue superior a la conseguida a través del alimento: 28.8 mcg/ml. vs 9.7 mcg/ml.

Romani M. et al (1999) realizó estudios de cinética en gallinas ponedoras con 40 mg/Kg, vía oral e intravenosa. Los resultados presentados por ellos muestran un producto con una buena biodisponibilidad; rápida absorción y un gran volumen de distribución.

La actividad terapéutica se mantiene por 24 horas posterior a una administración oral de 40 mg/kg y la principal vía de eliminación es el riñón.

Los valores sanguíneos obtenidos posterior a una administración oral, en forma de cápsula fueron a la hora de 2.51 +/- 0.21, a las 3 horas de 3.38 +/- 0.15, a las 12 horas de 0.12 +/- 0.02 y a las 24 horas de 0.03 +/- 0.01 mcg/ml.

Estos datos demuestran que el tianfenicol es rápidamente absorbido en el ave, con una concentración pico a las 3 horas. Gracias a su escasa unión proteica y gran liposolubilidad el tianfenicol difunde rápidamente a los tejidos y en este estudio se obtuvo un volumen de distribución de 9.41 +/- 1.82 L/kg. La Biodisponibilidad oral en ponedoras fue calculada en 74%.

El excelente volumen de distribución del tianfenicol asegura concentraciones tisulares de antibiótico superiores a las plasmáticas. La vida media plasmática por vía I.V. fue calculada en 7.86 horas y demuestra que el tianfenicol en la gallina es eliminado más lentamente que en otras especies (Romani M et al 1998).

En las siguientes tablas se expresan los principales parámetros farmacocinéticos observados, así como los valores de las concentraciones plasmáticas.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del tianfenicol vía oral e intravenoso del tianfenicol en gallina ponedora, posterior a la administración de 40 µg/kg vía intravenosa y oral (n=18)

	ORAL	I.V.
C. max (µg/ml)	3.25 ± 0.23	---
T. max (h)	2.33 ± 0.24	---
T ½ h	3.36 ± 0.24	---
V.d (L/Kg)	9.41 ± 1.82	2.63 ± 0.32
Cl (l/Kg/h)	2.55 ± 0.09	1.94 ± 0.10
C ₂₄ µg/ml	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01
F%	73.38	---
T ½ β (h)	---	7.86 ± 2.65
AUC (µg/h/ml)	15.85 ± 0.56	21.60 ± 1.43

Ref. Romani M. et al (1999)

Tabla 2. Concentración plasmática del tianfenicol después de una administración oral e intravenosa de 40 mg/Kg en gallina ponedora (n=número de animales)

HORA	VÍA I.V.	(n)	VÍA ORAL	(n)
0.25	12.56 ± 1.61	(5)	0.71 ± 0.07	(4)
0.5	8.25 ± 0.69	(4)	---	
1	3.98 ± 0.16	(5)	2.51 ± 0.21	(5)
1.5	3.72 ± 0.49	(4)	2.75 ± 0.18	(4)
2	1.98 ± 0.22	(5)	3.14 ± 0.33	(5)
3	1.55 ± 0.47	(4)	3.38 ± 0.34	(4)
4	0.73 ± 0.09	(5)	1.22 ± 0.11	(5)
6	0.44 ± 0.11	(4)	0.82 ± 0.15	(4)
8	0.22 ± 0.01	(5)	0.37 ± 0.04	(5)
12	0.09 ± 0.01	(4)	0.12 ± 0.02	(4)
24	0.03 ± 0.01	(9)	0.03 ± 0.01	(9)

Los diferentes estudios de Tianfenicol, en los últimos cinco años, han mostrado que el antibiótico se absorbe bien en todas las especies aviares, como son pollos, gallinas, patos, pavos y gansos.

Switala et al (2006), comparando la cinética del florfenicol y el tianfenicol en ponedoras, reportó que el tianfenicol tiene una más lenta absorción a través de la vía oral y una más rápida eliminación.

Tabla 3. Muestra los principales valores cinéticos, obtenidos con 30 mgs/Kg vía intravenosa y oral, en gallinas Lohman de 1.9 a 2.4 Kg de peso.

PARÁMETRO	FLORFENICOL ORAL	TIANFENICOL ORAL
C.max mg/L	10.3 ± 16	7.5 ± 1.4
T.max h	1.2 ± 0.5	1.4 ± 0.5
AUC (o-t) mg x h/L	42.3 ± 6.1	30.5 ± 5.2
MRT (h)	4.5 ± 0.8	5.0 ± 0.5
F %	69 ± 16	75 ± 25
V _{ss} L/Kg (Vía IV)	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.1

Como puede observarse la biodisponibilidad oral, es mayor, el volumen de distribución es similar, pero la concentración máxima fue menor.

La biodisponibilidad en este estudio es similar a la reportada inicialmente por Romani et al (1999) en ponedoras 73% y en pollos 80% (Ocampo y Sumano 2002).

En patos, Switala et al (2004) comparando florfenicol y tianfenicol, a las dosis de 30 mg/Kg, vías intravenosa y oral, reporta biodisponibilidades orales del 73 ± 9% y 77 ± 7 % para el florfenicol y el tianfenicol; el C.max fue muy similar y el florfenicol obtuvo este valor ligeramente más rápido, el área bajo la curva fue mejor para el tianfenicol.

La siguiente tabla muestra los principales valores, para un mejor análisis.

Tabla 6. Parámetros cinéticos en gansos posterior a la administración oral e intravenosa de tianfenicol y florfenicol en gansos (30 mg/Kg)

PARÁMETROS		FLORFENICOL		TIANFENICOL	
		I.V.	ORAL	I.V.	ORAL
AUC	Mg x h /L	139 ± 19	113 ± 13	142 ± 31	105 ± 20
Cl β	L/h x Kg	0.23 ± 0.4	---	0.22 ± 0.04	---
MRT	h	3.0 ± 0.4	4.2 ± 0.4	3.2 ± 0.4	5.1 ± 0.6
V _{ss}	L/Kg	0.7 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.7 ± 0.1	1.5 ± 0.3
C.max	mg/L	---	30.3 ± 2.1	---	20.8 ± 2.9
T.max	h	---	0.5	---	1
F%	%	---	86 ± 18	---	75 ± 10

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos encontrados en patos para tianfenicol y florfenicol

PARÁMETRO	FLORFENICOL (ORAL)	TIANFENICOL (ORAL)
C.max (mg/L)	18.3 ± 0.23	18.5 ± 2.7
T.max (h)	0.5	1
MRT (h)	5.0 ± 0.9	5.8 ± 1.7
AUC mg x h /L	81 ± 18	91 ± 15
F%	73 ± 9	77 ± 7
V _{d_{ss}} L/Kg	1.87 ± 0.23	1.91 ± 0.48

Puede observarse que el tiempo de residencia y el volumen de distribución son ligeramente mayores en el tianfenicol, igual que la biodisponibilidad.

El mismo autor Switala et al (2004), trabajando la misma dosis, 30 mg/Kg en pavos, encontró que en esta especie el tianfenicol tiene una menor absorción, manifestada por los valores F% y el C.max.

La siguiente tabla nos muestra los principales parámetros farmacocinéticos.

Tabla 5. Valores farmacocinéticos de tianfenicol y florfenicol encontrados en pavos (30 mg/kg)

PARÁMETRO	FLORFENICOL (ORAL)	TIANFENICOL (ORAL)
C.max mg/L	10.8 ± 3.7	6.8 ± 2.4
T.max h	1.	6
M.R.T. (h)	6.4 ± 1.1	8.4 ± 2.4
V _{ss} L/Kg	2.3 ± 0.3	4.0 ± 1.8
AUC mg x h / L	86 ± 18	70 ± 15
F%	84 ± 25	61 ± 10

En otro estudio, estudiando la farmacocinética en animales tratados con lipopolisacáridos de E.Coli, no se encontraron diferencias significativas.

En un mas reciente estudio, también en pavos, comparando la cinética de los 3 fenicoles, o sea cloranfenicol, tianfenicol y florfenicol (Switala et al 2007) encontró que la biodisponibilidad oral fue del 44,9, 68.2 y 81.7%, para cloranfenicol, tianfenicol y florfenicol, y la vida media obtenida por vía oral fue de 4.87, 4.87 y 3.76 horas para los 3 antibióticos en el mismo orden.

En este estudio los autores concluyen que las diferencias en los perfiles cinéticos para estos tres antibióticos están relacionados con sus procesos de distribución.

Finalmente en gansos (Switala et al 2004) no encontraron diferencias significativas en los valores cinéticos obtenidos por vía intravenosa para florfenicol y tianfenicol. Por vía oral se encontró una menor biodisponibilidad oral y por ende una menor C.max, pero con mayor tiempo de residencia media.

Como puede observarse a través de estos estudios, todos muy recientes, el tianfenicol y el florfenicol tienen cinética similares en las especies aviares, la biodisponibilidad oral de ambos productos es muy similar y en términos generales es buena, siendo superior al 70%.

Como puede verse a través de los diferentes estudios, la dosis promedio establecida para el tianfenicol es de 30 mg/Kg, que puede incrementarse a 40 mg/Kg tal como lo reportó Romani et al (1999).

En todos los estudios, el tianfenicol aparece teniendo un buen volumen de distribución y este factor puede contribuir a disminuir las concentraciones séricas, tal como sucede con otros antibióticos que poseen esta propiedad.

TOXICIDAD

Es un producto con un amplio margen de seguridad, la dosis letal 50 oral aguda, es superior a 5.000 mg/Kg en ratas y ratones.

Los estudios de toxicidad, llevado a cabo en Europa, muestran que el producto es seguro en los animales domésticos.

En cerdos, large white (Hybrid), un estudio de cuatro semanas, con una dosis oral de 50 mg/kg, mostró una reducción en la ganancia de peso y en el consumo de alimento (Emea 1997).

En estudio, en perros Beagle con dosis de 0, 15, 30, 60 mg/Kg/día, vía oral; por seis meses, se observó temblores, letargia y reducida ganancia de peso, con la dosis mayor. Aumento en el peso del hígado, disminución del hematocrito y atrofia testicular se observó con 30 mg/kg. No se observaron alteraciones en la médula ósea, al final de un período de recuperación de dos meses; se concluye que el NOEL fue de 15 mg/kg (Noel – nivel no tóxico).

El Tianfenicol no es teratogénico en ratas, el Noel para la toxicidad maternal y embrionaria es de 40 mg/kg. En conejos no se observaron efectos teratogénicos con dosis de 5 mg/kg.

No existe evidencia que el tianfenicol sea genotóxico o carcinógeno, y los numerosos estudios en humanos no muestran riesgos de anemia aplásica.

Estudios de residuos se han llevado a cabo en bovinos, porcinos y pollos. En el caso de los pollos, usando una dosis de 50 mg/kg, dividida en 2 administraciones, en el día, vía oral, por 5 días, con antibiótico marcado con ¹⁴C, se encontró que la radioactividad equivalente a 1.12 mcg/kg, a las 6 horas en el músculo disminuyó a 0.34, 0.20 y 0.16 mcg/kg a las 24, 72 y 96 horas respectivamente.

En otro estudio, en pollos, usando una concentración de 840 mg/l por 5 días, que equivaldría a una dosis de 134 mg/kg los pollos fueron sacrificados a las 2, 4, 6 y 8 horas y a los días 1, 2, 4 y 17 después del último tratamiento.

Los residuos en el hígado variaron de 310.2 a 257.4 y 146.6 ug/kg a las 24, 48 y 96 horas respectivamente.

Los residuos en el riñón fueron de 382.6 ug/Kg; 64.4 y 23.9 ug/Kg a los días 1, 2 y 4; no se observaron residuos al día 17.

Estos estudios conllevan a dar un MRLs (nivel de residuos mínimos) en pollos de 50 ug/kg, en músculo, piel, hígado y riñón. Igual valor se sugiere para cerdos, peces, ovinos y bovinos.

Sobre estos MRLs, y teniendo en cuenta un ADI, de 2.5 ug/kg, se concluye que una persona consuma 300 gramos de músculo, 100 gramos de hígado, 10 gramos de riñón y 90 gramos de piel grasa, consumiría 0.1 mg/día, que representaría solo un 67% de ADI. Similar cálculo se hace para residuos en bovinos, con un consumo de 300 gramos de carne, 100 gramos de hígado y 50 gramos de riñones (Emea 1997).

CONCLUSIONES

El tianfenicol es un antibiótico de amplio espectro, estructuralmente relacionado con el cloranfenicol y el florfenicol.

El tianfenicol es la base del florfenicol y difiere químicamente del mismo, por la incorporación de un átomo de flúor en su estructura química.

El tianfenicol tiene una buena biodisponibilidad oral en todas las especies aviares (pollos, gallinas, pavos, patos, gansos), tiene un amplio volumen de distribución que permite la difusión a los tejidos.

En aves no es mayormente metabolizado, se excreta en un 90% como tal, sin modificación principalmente por vía renal.

Su eliminación es rápida, con dosis única, un 90% de la dosis se excreta en las primeras 24 horas y con dosis múltiples, el 95% se excreta entre 48

a 72 horas. Por lo tanto sus residuos tisulares son bajos a los 5 días.

Es un antibiótico muy estudiado a nivel farmacocinético, que permite recordarlo a dosis correcta y sin riesgos de toxicidad.

La dosis propuesta en avicultura es de 30 mg/Kg cada 24 horas.

Es un antibiótico que puede administrarse en el agua de bebida o en el alimento gracias a su buena biodisponibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Ocampo L, Sumano H, & Paez D. (2000) Farmacocinética y eficacia clínica del tianfenicol en pollo de engorde. Veterinaria México 31, (2) 89-93.
- Romani M. et al (1999) Cinética e residui tissutali del tiamfenicol in galline ovaide. Rivista di avicoltura 68, 37-39 (Italia)
- Switala M. et al (2006) Pharmacokinetics of florfenicol and thiamphenicol in laying hens.



- Third International Conference on antimicrobial agents in veterinary medicine (AAVM) Orlando – Florida – 2006.
- Switala M. et al (2004) Pharmacokinetics of florfenicol and thiamphenicol in geese second international conference on antimicrobial agents in veterinary medicine (AAVM) Ottawa, Canada 2004.
- Switala M. et al (2004) Pharmacokinetics of florfenicol and thiamphenicol in ducks second international conference on antimicrobial agents in veterinary medicine (AAVM) Ottawa – Canada – 2004
- Switala M. et al (2004) Pharmacokinetics of florfenicol and thiamphenicol in turkeys. (AAVM) Ottawa – Canada – 2004
- Switala M. et al (2007) Pharmacokinetics of florfenicol, thiamphenicol and chloramphenicol in turkeys. J. Vet Pharmacol Therap 30, 145-150
- Francis P. G. (1996) First draft. FAO Fap repository residues of some veterinary drugs in animals and foods. EMEA (1997) – Tiamphenicol – Summary report 2.
- Fuchs K. (2000) Tiamphenicol – first draft - INCHEM



PHARVET®

PROYECTAMOS UNA FARMACOLOGIA ESPECIALIADA®

TIANPHAR®



POLVO SOLUBLE

• COMPOSICIÓN:

Cada 100g **TIANPHAR** contienen:

- Tianfenicol 50 g
- Excipientes C.S.P. 100 g

• PRESENTACIÓN:

- Sobres de 20 g
- Sobres de 100 g
- Sobres de 1000 g

• INDICACIONES:

Antibiótico de amplio espectro, su acción cubre gérmenes Gram. Positivos y Gram. Negativos. Tiene marcado efecto contra E.coli, Pasteurella, Actinobacillus, Haemophilus, Staphylococos, Streptococos y Clostridium.

• PRECAUCIONES:

- No administrar a aves de postura cuyos huevos se destinan al consumo humano.
- No consumir carne de animales tratados después de 8 días después de su último tratamiento.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- Consérvese en lugar fresco.
- Venta bajo fórmula del médico veterinario.

• PERIODO DE RETIRO:

8 días después de finalizado el tratamiento.

REGISTRO ICA 6162 - MV

• DOSIFICACIÓN:

AVES

La dosis recomendada es de 30 mg/Kg de peso, en el agua de bebida por 3 a 5 días. Otras dosificaciones a criterio del Médico Veterinario. En forma práctica, un sobre de 100 gramos en 500 Litros de agua.

CERDOS

La dosis es de 30 – 40 mg/Kg de peso, en el agua del día.

Otras dosificaciones a criterio del Médico Veterinario



PARA USO VETERINARIO ÚNICAMENTE

www.pharvetltda.com - pharvetltda@msn.com / pharvetltda@pharvetltda.com

Carrera 49c # 91-31 - PBX: 57 (1) 533 1814 - Fax: + 57 (1) 634 6685 - A.A. 94729 - Bogotá D.C. - Colombia

TIANPHAR[®]



PHARVET[®]

PROYECTAMOS UNA FARMACOLOGIA ESPECIALIADA[®]

**Terapia
Racional y
Económica a
los problemas
de
Resistencia
Bacteriana**



Tianfenicol 50%