



## Efecto de dosis elevadas de florfenicol sobre algunos parámetros hematológicos en cabras adultas

Ruiz, M.; Aguirre, F.; Marengo, R.; Cabaña, E.; Kauffmann, I.; Gallicet, J.; Izquierdo, L.; Notta, V.; Oprandi, A.; Formentini, E.\*

Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral, Kreder 2805, S3080 Esperanza, Santa Fe, Argentina. [eforment@fcv.unl.edu.ar](mailto:eforment@fcv.unl.edu.ar)

### Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de dosis elevadas de florfenicol sobre algunos parámetros hematológicos en cabras adultas. Seis cabras adultas de raza Saanen fueron tratadas por vía intramuscular con tres dosis de florfenicol de  $40 \text{ mg kg}^{-1}$  administradas con intervalos de 24 horas. Se obtuvieron muestras de sangre con anticoagulante al día 0 y a los 3, 4, 5, 6, 7, 10 y 12 días luego de iniciado el tratamiento. Las muestras de sangre fueron analizadas y se determinaron los valores de los siguientes parámetros hematológicos: eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas. Las dosis elevadas de florfenicol en caprinos adultos afectaron significativamente el conteo total de leucocitos y en particular de neutrófilos y monocitos, incrementando sus valores. Sin embargo, estos resultados son opuestos a los reportados por otros autores quienes hallaron que la misma posología de florfenicol en caprinos adultos afectó negativamente los valores de los eritrocitos y la serie leucocitaria. Los resultados de este estudio pueden ser útiles para los médicos veterinarios al momento de evaluar la evolución de los índices hematológicos en caprinos adultos durante una terapéutica realizada con florfenicol.

**Palabras clave:** cabras adultas, antibiótico, florfenicol, dosis elevadas, hematología.

## Effect of high doses of florfenicol on some hematological parameters in adult goats

**Abstract.** The objective of this study was to evaluate the effect of high doses of florfenicol on selected hematological parameters in adult goats. Six adult Saanen goats were treated intramuscularly with three doses of florfenicol of  $40 \text{ mg kg}^{-1}$ , administered at 24-hours intervals. Blood samples with anticoagulant were collected on day 0 and on days 3, 4, 5, 6, 7, 10 and 12 after treatment initiation. The samples were analyzed to determine erythrocytes count, hematocrit, hemoglobin, leukocytes count, neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets. High doses of florfenicol significantly affect total white blood cell counts, particularly increasing neutrophils and monocytes. However, these findings contrast with previous studies reporting negative effects of the same dosage on erythrocyte and leukocyte values in adult goats. The results of this study may provide useful information for veterinarians monitoring hematological changes in adult goats undergoing florfenicol treatment.

**Key words:** adult goats, antibiotic, florfenicol, high doses, hematology.

### INTRODUCCIÓN

El florfenicol (FF) es un agente antibacteriano del grupo de los anfenicos usados exclusivamente en Medicina Veterinaria. Su acción es bacteriostática y actúa uniéndose a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos inhibiendo la síntesis proteica. Es efectivo sobre bacterias gramnegativas como *Pasteurella multocida*, *Haemophilus*

*sommus*, *Escherichia coli* y también sobre bacterias grampositivas como *Staphylococcus aureus* (Li et al. 2020) y es recomendado para tratar infecciones del tracto respiratorio e intestinal en cerdos y bovinos (Trif et al. 2023).

La posología recomendada de FF en bovinos es de una dosis de  $40 \text{ mg kg}^{-1}$  o dos dosis de  $20 \text{ mg kg}^{-1}$  administradas por vía intramuscular con un intervalo de 48 h (Halleran

et al. 2021). En cerdos la posología indicada es de dos dosis de 15 mg kg<sup>-1</sup> administradas por vía subcutánea con un intervalo de 48 h (Holman et al. 2024). Por ser la caprina una especie de menor interés productivo, no hay una dosis de FF estimada para esta, por lo tanto, las cabras son tratadas en la modalidad “fuera de rótulo” utilizando los dos esquemas posológicos recomendados para bovinos (Chen et al. 2024), aunque no se descarta en la práctica clínica el empleo de dosis más elevadas (Shah et al. 2016).

Las modificaciones estructurales del FF determinaron que este no produzca anemia aplásica irreversible como su predecesor el cloranfenicol (Atef et al. 2001). Sin embargo, se ha reportado que dosis elevadas en humanos, peces, camellos, alpaca y cerdos presentan efectos secundarios reversibles dependientes de la dosis que consisten en anemia, leucocitopenia y trombocitopenia.

Es escasa la información que se dispone acerca de los efectos del FF sobre los valores de los parámetros hematológicos en caprinos (Hamed et al. 2020). Shah et al. (2016) reportaron que, en caprinos adultos, tres dosis de FF de 40 y 60 mg kg<sup>-1</sup> administradas con intervalos de 24 h, produjeron disminución de los valores de los eritrocitos y la serie leucocitaria, aunque estos efectos fueron reversibles y sin riesgo para la salud y la vida de los animales. Sin embargo, recientemente Mariotti et al. (2023) reportaron que, en cabras adultas, tres dosis de 40 mg kg<sup>-1</sup> de FF administradas con intervalos de 24 h produjeron incrementos transitorios de los valores de eritrocitos, leucocitos en general y en particular de neutrófilos y linfocitos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de una dosis elevada de FF sobre los parámetros hematológicos en caprinos adultos en la región centro de la provincia de Santa Fe, Argentina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio se utilizaron seis cabras adultas de raza Saanen pertenecientes a un establecimiento productivo ubicado en el departamento Las Colonias de la provincia de Santa Fe, Argentina. El grupo experimental estuvo constituido por tres machos y tres hembras.

Todos los animales al inicio del ensayo se hallaban clínicamente sanos y ninguno había recibido tratamiento farmacológico 30 días anteriores al comienzo del mismo.

Los animales fueron tratados con una solución inyectable de FF al 30% (Floroxin® Biogénesis Bag6), con tres dosis de 40 mg kg<sup>-1</sup> administradas por vía intramuscular con intervalos de 24 h (días 0, 1 y 2). Para evitar el daño en las masas musculares de la pierna, la solución de FF se inyectó en las masas musculares de la región izquierda del cuello.

Previo al inicio del tratamiento: día (0) y a los días: 3, 4, 5, 6, 7, 10 y 12 posteriores a la administración de la primera dosis de FF, se obtuvieron por punción de la vena yugular izquierda muestras de sangre con anticoagulante (EDTA). Las muestras fueron refrigeradas hasta su traslado al Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral, Esperanza, Argentina, donde fueron procesadas.

Durante el estudio y siete días posteriores a la finalización del mismo, los animales se mantuvieron en observación, evaluando su apariencia física general, su comportamiento, anomalías en el consumo de alimento

y agua, el aspecto de la orina y las heces y la aparición de cualquier otro signo clínico que pudiese ser asociado al tratamiento con FF.

Se determinaron los valores de los siguientes parámetros hematológicos: hematocrito (Hto), recuento total de eritrocitos (GR), hemoglobina (Hg), recuento total de leucocitos (GB) y de los siguientes componentes celulares: neutrófilos (N), linfocitos (L), eosinófilos (E), basófilos (B), monocitos (M) y plaquetas (PL).

El Hto y los recuentos totales de GR, GB y PL se determinaron con el Auto Hematology Analyzer Mindray BC 2800 Vet. La Hg se determinó por espectrofotometría con el método de cianuro de hemoglobina. La fórmula leucocitaria relativa y los cambios cualitativos (forma, tamaño, color e inclusiones) de los distintos componentes celulares se determinaron mediante evaluación microscópica de extendidos sanguíneos coloreados con May-Grünwald Giemsa.

Los valores de cada parámetro hematológico observados en el día 0 fueron considerados basales o control. El análisis estadístico de los valores de cada parámetro hematológico se realizó con el test de ANOVA de una vía para muestras pareadas. Los valores de cada parámetro hematológico observados en cada día de muestreo fueron comparados con su correspondiente valor basal (día 0) con el test de comparaciones múltiples de Dunnett.

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando Microsoft Excel (2007) y el software Graph Pad Prism Version 8.4.3 (686).

Como punto de corte clínico se utilizaron los valores máximos y mínimos de los parámetros hematológicos de los caprinos de raza Boer y Saanen del Departamento Las Colonias, situado en la región centro de la provincia de Santa Fe, Argentina (Ruiz et al. 2024), que se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Valores hematológicos de referencia de caprinos de raza Boer y Saanen del Departamento Las Colonias, situado en la región centro de la provincia de Santa Fe, Argentina (Ruiz et al. 2024).

Parámetro	Intervalo de referencia
Hematocrito (%)	18 - 31
Recuento total de eritrocitos ( $\times 10^6 \mu\text{L}^{-1}$ )	7,5 - 18,8
Hemoglobina (g dL <sup>-1</sup> )	6,62 - 10,4
Recuento total de leucocitos ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	7,40 - 20,3
Neutrófilos ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	2,21 - 9,0
Eosinófilos ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	0 - 0,76
Basófilos ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	0 - 0,25
Linfocitos ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	4,7 - 12,0
Monocitos ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	0,08 - 0,81
Plaquetas ( $\times 10^5 \mu\text{L}^{-1}$ )	3,39 - 6,10

Se consideró que el efecto del FF sobre un parámetro hematológico fue clínicamente relevante cuando tanto los valores promedio, como los valores de todos o algunos animales fueron mayores o menores a los límites superior o inferior del intervalo de referencia correspondiente.

Todas las actividades descritas en este trabajo fueron aprobadas por el Comité Asesor de Ética y Seguridad (CAES) de la FCV-UNL bajo el número de protocolo 573/20.

## RESULTADOS

En la Tabla 2 se presentan los valores promedio y desvío estándar de los parámetros hematológicos evaluados el día 0 y el resto de los días de control en los animales

**Tabla 2.** Evolución temporal de los valores de hematocrito, eritrocitos, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas en cabras adultas tras la administración intramuscular de florfenicol a la dosis de 40 mg kg<sup>-1</sup> durante tres días consecutivos. Los valores observados en el día 0 y el resto de los días de control están expresados como valores promedio y desvío estándar.

Parámetros	Días de control							
	0	3	4	5	6	7	10	12
Hto (%)	22,0 ± 1,58	23,0 ± 0,71	22,2 ± 0,45	22,0 ± 1,0	23,0 ± 1,23	22,6 ± 1,52	22,8 ± 1,13	21,2 ± 1,79
GR ( $\times 10^6 \mu\text{L}^{-1}$ )	12,7 ± 1,63	13,0 ± 0,99	12,5 ± 1,09	12,2 ± 1,16	13,1 ± 1,03	12,6 ± 1,58	14,0 ± 1,46	11,6 ± 1,26
Hg (g dL <sup>-1</sup> )	7,66 ± 0,32	7,90 ± 0,35	7,80 ± 0,29	7,48 ± 0,38	7,94 ± 0,40	7,68 ± 0,47	7,76 ± 0,57	7,00 ± 0,47
GB ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	12,6 ± 2,04	21,0 ± 2,01*	22,0 ± 1,79*	21,7 ± 2,92*	20,9 ± 2,30*	20,7 ± 2,18*	20,4 ± 2,12*	20,2 ± 2,15*
N ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	7,14 ± 1,43	12,1 ± 1,94*	13,2 ± 1,39*	13,0 ± 1,20*	12,5 ± 1,05*	12,4 ± 1,33*	12,2 ± 1,20*	12,1 ± 1,37*
L ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	5,40 ± 0,66	7,06 ± 0,41	7,52 ± 1,34	7,15 ± 1,47	7,39 ± 1,69	7,23 ± 1,29	7,20 ± 1,21	7,00 ± 0,77
M ( $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ )	0,30 ± 0,14	1,02 ± 0,27*	0,68 ± 0,36	0,68 ± 0,26	0,57 ± 0,21	0,61 ± 0,21	0,52 ± 0,15	0,73 ± 0,14
PL ( $\times 10^5 \mu\text{L}^{-1}$ )	4,88 ± 0,23	5,00 ± 0,21	4,90 ± 0,10	5,10 ± 0,14	5,12 ± 0,13	5,00 ± 0,20	5,02 ± 0,26	4,96 ± 0,15

\*indica un valor diferente respecto del valor basal (día 0).

Las representaciones gráficas de la evolución temporal de los parámetros hematológicos en las cabras adultas expresados como valores promedio y valores máximos y mínimos observados en el día 0 y el resto de los días de muestreo se presentan en la Figura 1.

La evaluación general del efecto del FF sobre los parámetros hematológicos entre los días 3 y 12 del ensayo, se realizó por inspección visual de la Figura 1 examinando

tratados con FF. No se reportaron los conteos de E y B, porque sus valores promedio y desvío estándar estuvieron sesgados a causa de que muchos animales presentaron conteo cero y otros presentaron conteos elevados.

la tendencia de los valores promedio y la amplitud de los valores máximos y mínimos observados en cada día de control, tomando como referencia los valores basales.

Un resumen sinóptico de los efectos de la administración intramuscular de FF a la dosis de 40 mg kg<sup>-1</sup> durante tres días consecutivos con 24 horas de intervalo sobre los valores de los parámetros hematológicos en cabras adultas se presenta en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Sinopsis de los efectos de la administración intramuscular de florfenicol a la dosis de 40 mg kg<sup>-1</sup> durante tres días consecutivos con 24 horas de intervalo sobre los valores de los parámetros hematológicos en cabras adultas. Se indica la tendencia (incremento-disminución) de los valores, la persistencia del efecto durante el ensayo (transitorio-permanente), si estas modificaciones pueden o no ser asociadas al tratamiento realizado con florfenicol y la significancia estadística o clínica de la modificación de los valores.

Parámetro	Tendencia	Persistencia	Efecto del florfenicol	Significancia estadística	Significancia clínica
GR	-	-	-	-	-
Hto	-	-	-	-	-
Hg	-	-	-	-	-
GB	Incremento	Permanente	Si	Si	Si
N	Incremento	Permanente	Si	Si	Si
L	Incremento	Permanente	Si	No	No
M	Incremento	Permanente	Si	Si	Si
PL	-	-	-	-	-

Los guiones (-) indican ausencia de efectos en todos los días de control. El resto de los símbolos ya fueron explicados.

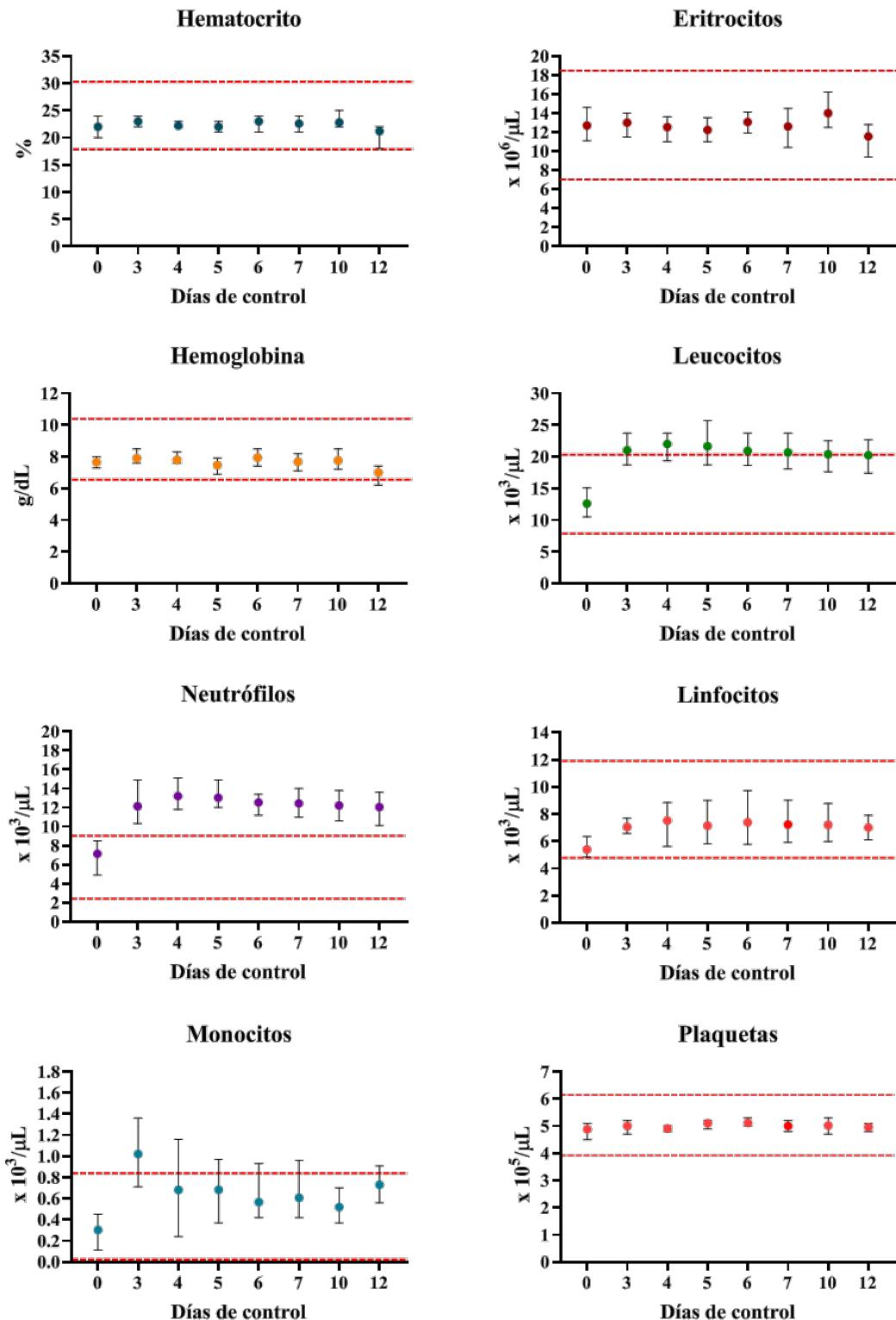
Los valores promedio de Hto, GR, Hg, L y PL no presentaron variaciones asociadas al tratamiento con FF y se mantuvieron estables durante todo el ensayo ( $p>0,05$ ).

Solo en la evolución temporal de Hg, se observó que en el último día de muestreo un animal presentó un valor menor al límite inferior de referencia (Figura 1), pero por tratarse de un fenómeno aislado este hallazgo no se consideró clínicamente relevante.

El estudio estadístico halló que los conteos de GB y N en todos los días de control fueron mayores a sus valores

basales ( $p<0,05$ ).

La relevancia clínica del efecto del FF sobre los GB y N se manifestó porque en todos los días de control, los valores promedio y los conteos de GB de dos animales se hallaron por encima del límite superior de referencia, mientras que, en el caso de los N, los valores promedio y los conteos de todos los animales se hallaron por encima del límite superior de referencia durante todos los días de control (Figura 1).



**Figura 1.** Representación gráfica de la evolución temporal de los valores de hematocrito, eritrocitos, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas en cabras adultas tras la administración intramuscular de florfénicol a la dosis de  $40 \text{ mg kg}^{-1}$  durante tres días consecutivos. Las líneas de puntos horizontales corresponden a los límites superior e inferior de los intervalos de referencia. Los valores observados en el día 0 y el resto de los días de muestreo están expresados como valores promedio y valores máximos y mínimos observados.

Desde el punto de vista estadístico, se halló que solo el valor de los conteos de M observados en el día 3 fueron mayores a los valores basales ( $p<0,05$ ).

El impacto clínico del efecto del FF sobre el recuento de los M consistió que en el día 3 del ensayo, el valor promedio y los conteos de 4 animales fueron mayores al

límite máximo del intervalo de referencia. En el resto de los días de control (4 a 12), se observó un incremento en la amplitud del intervalo entre valores mínimos y máximos y se hallaron valores mayores al límite superior de referencia en los días 4 (n: 2), 5 (n: 2), 6 (n: 1), 7 (n: 1) y 12 (n: 2).

## DISCUSIÓN

El efecto del tratamiento con dosis elevadas de FF sobre los parámetros hematológicos de caprinos adultos se evaluó considerando la significación estadística de las diferencias de los valores en cada día de control respecto de los valores basales, pero evaluando también la relevancia clínica de tales hallazgos.

Un fenómeno hallado en este estudio fue que en todos los días de control (3 a 12) los valores promedio de los GB y N fueron mayores a los valores basales ( $p<0,05$ ), lo que permite inferir que las diferencias halladas se deben al efecto del tratamiento realizado con FF y no debidas al azar.

Sin embargo, al evaluar los resultados de un ensayo clínico siempre debe considerarse que la existencia de una diferencia significativa no siempre va ligada a la relevancia clínica del fenómeno en estudio y esto se debe a que la significación estadística no es suficiente para resolver la incertidumbre clínica en un escenario habitual (Bausch y Cartwright 2021).

Para un clínico, el universo de la población está representado por el individuo que está tratando, del cual solo dispone de sus valores hematológicos y los valores de referencia para decidir entre lo normal y lo patológico, por lo tanto no basta con demostrar estadísticamente el efecto colateral del FF sobre los valores de los parámetros hematológicos, sino también determinar que estos se hallen por dentro o por fuera de los valores mínimos y máximos de los intervalos de referencia correspondientes, y por lo tanto es en este punto donde adquiere importancia el concepto de relevancia clínica.

En otras palabras, la relevancia clínica del efecto colateral del FF sobre los valores de los parámetros hematológicos se refiere a la importancia práctica del efecto colateral del tratamiento, es decir, si la magnitud y la gravedad de este efecto son reales y notorias en la vida diaria del paciente.

En este escenario, la importancia de la relevancia clínica de un hallazgo es anterior a la significancia estadística demostrada en un diseño experimental.

Los resultados obtenidos en este ensayo muestran que el efecto del tratamiento realizado con dosis elevadas de FF afectó estadística y clínicamente el recuento de GB, N y M.

Pese a lo anterior, en el caso de los GB y los M, no todos los individuos presentaron conteos por fuera del rango clínico, lo que puede explicarse porque tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos de un fármaco no se presentan en la población de manera uniforme. En terapéutica es frecuente que, tras la administración de una misma dosis de un fármaco a un grupo de animales, muchos no presenten efectos colaterales y unos pocos presenten algún efecto secundario que remite tras la supresión del tratamiento (Galarraga 2018).

Los resultados obtenidos en este estudio son opuestos a los hallazgos reportados por Shah et al. (2016), quienes hallaron que, en caprinos adultos, la misma posología de FF produjo una reducción de los valores de GR, Hto, Hg, GB, N y L, siendo este efecto transitorio, ya que, al finalizar el ensayo, los valores de los parámetros hematológicos volvieron a sus valores basales.

Una limitante del reporte Shah et al. (2016) es que este solo destaca las alteraciones hematológicas con significación estadística, sin cotejar estos resultados con los valores de los intervalos de referencia correspondientes, lo que no permite determinar la relevancia clínica de los efectos de la posología de FF.

Contrariamente a lo reportado por esos autores, los valores elevados de GB, N y M hallados en este estudio a partir del tercer día de iniciado el tratamiento, se mantuvieron estables hasta la finalización del ensayo.

Aunque no se ha hallado en la literatura reportes que coincidan con los hallazgos del presente estudio ni que expliquen el incremento de los conteos de GB, N y M en caprinos producidos por una dosis elevada de FF, una posible explicación a este efecto colateral es propuesta por Bardhan et al. (2024) que hallaron que la administración de FF a Tilapia del nilo (*Oreochromis niloticus*) a través de la dieta en dosis de 10 veces mayor a la dosis terapéutica de 15 mg kg<sup>-1</sup> de biomasa por día durante 10 días consecutivos, produjo en los peces lesiones histopatológicas en el bazo que consistieron en el aumento del espacio sinusoidal, necrosis esplénica, proliferación de pulpa blanca, esplenitis y hemorragias de pulpa roja, observándose un aumento exponencial del recuento de leucocitos. En ese estudio las lesiones histopatológicas y la modificación de los parámetros hematológicos remitieron luego de suspender la administración de FF.

En conclusión, la dosis elevada de FF en caprinos adultos afectó estadística y clínicamente los valores de los GB, N y M, incrementando sus conteos respecto de sus valores basales y elevando los mismos por encima de los límites superiores de referencia correspondientes.

No obstante, durante y después de finalizado el estudio, los animales no presentaron signos clínicos que pudieran asociarse a la presencia de alguna patología específica resultante del tratamiento con FF.

Estos resultados son opuestos a los reportados por otros autores quienes, en caprinos adultos tratados con la misma dosis y esquema de administración de FF, observaron una reducción de los valores de GR, Hto, Hg, GB, N y L.

Los resultados de este estudio pueden ser útiles para los médicos veterinarios al momento de evaluar la evolución de los índices hematológicos en caprinos adultos durante una terapéutica realizada con FF. Consideramos que estos resultados contribuyen al manejo adecuado de la dosificación de FF en la especie caprina.

**Agradecimientos.** Este trabajo fue financiado por la Universidad Nacional del Litoral y forma parte del plan de trabajo del proyecto 50520190100040 LI CAI+D 2020 “Estimación de una dosis de florfénicol por integración farmacocinética farmacodinámica para ser utilizada en cabras en el tratamiento de infecciones causadas por *Escherichia coli* y evitar la emergencia de cepas resistentes”.

## ORCID

Formentini, E.A.  <https://orcid.org/0009-0003-4121-1234>

## REFERENCIAS

1. Atef M, el-Gendi AY, Amer AM, Abd El-Aty AM. Disposition kinetics of florfénicol in goats by using two analytical methods. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2001; 48(3): 129-136.
2. Bardhan A, Abraham TJ, Das R, Patil PK. Unraveling florfénicol's effects on splenic histology, erythrocytes, and hematatology of healthy *Oreochromis niloticus* juveniles. *Appl Res.* 2024; 3(5): 1-10.
3. Bausch K, Cartwright R. Evidence-based urology: when is a study or meta-analysis big enough? *Eur Urol Focus.* 2021; 7(6): 1240-1242.
4. Chen Q, Lin Z, Davis JL, Toney E, Clapham MO, Wu X, Tell LA. Residue depletion profiles and withdrawal intervals of florfénicol and its metabolite florfénicol amine in plasma and milk of lactating goats after repeated subcutaneous administrations. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2024; 153: 105707.
5. Galarraga F. Variabilidad de la respuesta terapéutica. Generalidades. *Boletín Farmacológico, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.* 2018. 9: 1-2. Disponible en: [https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2018/2018-3/4\\_variabilidad\\_de\\_la\\_respuesta\\_terapeutica.pdf](https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2018/2018-3/4_variabilidad_de_la_respuesta_terapeutica.pdf)
6. Halleran JL, Minch R, Slyvester HJ, Jacob ME, Prange T, Baynes R, Foster DM. Comparison of the intestinal pharmacokinetics of two different florfénicol dosing regimens and its impact on the prevalence and phenotypic resistance of *E. coli* and *Enterococcus* over time. *Microorganisms.* 2021; 9(9): 1835.
7. Hamed E, Shaheen HM, Dhama K, Sadek KM, Mahmoud FA. Hematological and biochemical changes following double dose administration of florfénicol in goats. *Adv Anim Vet Sci.* 2020; 8(4): 392-397.
8. Holman DB, Gzyl KE, Kommadath A. Florfénicol administration in piglets co-selects for multiple antimicrobial resistance genes. *mSystems.* 2024; 9(12): e0125024.
9. Li P, Zhu T, Zhou D, Lu W, Liu H, Sun Z, Ying J, Lu J, Lin X, Li K, Ying J, Bao Q, Xu T. Analysis of resistance to florfénicol and the related mechanism of dissemination in different animal-derived bacteria. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 369.
10. Mariotti J, Pontarelli F, Aguirre F, Torrents J, Marengo R, Cabaña E, Candotti V, Formentini E, Ruiz M. Efecto de altas dosis de florfénicol sobre algunos índices hematológicos en cabras de un establecimiento productivo en la provincia de Santa Fe, Argentina. Presentado en las 2<sup>das</sup> Jornadas internacionales de InCliVet - Facultad de Ciencias Veterinarias – Universidad de Buenos Aires, Argentina. 2023. p. 25.
11. Ruiz M, Bonaldi A, Aguirre F, Marengo R, Torrents J, Cabaña E, Formentini E. Valores de referencia de parámetros hematológicos en caprinos de la provincia de Santa fe, Argentina. *FAVE Secc Cienc Vet.* 2024; 23: e0041.
12. Shah JM, Qureshi TA, Sayed T, Shah QA, Kalhoro IB, Arain MA, Saeed M, Siyal FA, Bhutto ZA. Evaluation of therapeutic and high doses of florfénicol on some hematological indexes in goat. *Asian J Anim Vet Adv.* 2016; 11: 637-642.
13. Trif E, Cerbu C, Olah D, Zăblău SD, Spînu M, Potârnice AV, Pall E, Brudaşcă F. Old antibiotics can learn new ways: a systematic review of florfénicol use in veterinary medicine and future perspectives using nanotechnology. *Animals (Basel).* 2023; 13(10): 1695.