

## Cinética de Amikacina Administrada en Conejos con Distintos Regímenes Alimenticios.

<sup>2</sup>Grattoni, Alejandro; <sup>2</sup>Farina, Osvaldo Hugo; <sup>2</sup>Cordiviola, Carlos Angel, <sup>3</sup>Reynaldi, Francisco José; <sup>2</sup>Rule, Roberto.

<sup>1</sup>Cátedra Animales Menores de Granja, Facultad de Ciencias Agropecuarias. <sup>2</sup>Cátedra de Farmacología Aplicada. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata Universidad Nacional de La Plata. <sup>3</sup>CCT-CONICET. Mail: [robertorule@yahoo.com.ar](mailto:robertorule@yahoo.com.ar)

La amikacina (AMK), 1-N-(L-)-4-amino-2-hidroxitiril, es un antibiótico aminoglucosido semisintético que pertenece a la familia de la dibekacina, netilmicina y kanendomicina<sup>1</sup>. La AMK deriva de la kanamicina A, de la cual es similar farmacológica y toxicológicamente, aunque más estable a las enzimas bacterianas que inactivan los aminoglucosidos. La AMK presenta actividad contra gérmenes Gram negativos como *Escherichia Coli*, *Citrobacter freundii* y *C. diversus*, *Salmonela spp.*, *Shigela spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, y Gram positivos como *Staphilococcus aureus*<sup>2</sup>.

Múltiples factores pueden modificar la farmacocinética de los antibióticos. Los objetivos del trabajo fueron estudiar el comportamiento farmacocinético de la AMK administrada en conejos alimentados con raciones equilibrada y restringida en proteínas.

Se utilizaron conejos ( $n=12$ ), con distintos grados de cruzamiento entre raza Californiana y Neocelandesa, destetados, edades (rango) de 30-34 días, pesos corporales (rango) de 730-770 g. y separados aleatoriamente en Experiencias 1 (E1) y 2 (E2). En la E1 los conejos ( $n=6$ ) fueron alimentados con un balanceado comercial (17 % proteína bruta), y en la E2 se les suministro a los animales ( $n=6$ ) un pienso preparado con cereales y algunos de sus subproductos de manera que su porcentaje de proteína bruta fuera de 12,2 %. Los animales fueron pesados semanalmente, estimado el consumo semanal de alimento y recolectadas muestras sanguíneas cada 15 días hasta el final del ensayo (95-100 días) con la finalidad de determinar parámetros bioquímicos. Transcurrido dicho tiempo los conejos recibieron AMK intramuscularmente (10 mg/kg de peso). Se recolectaron muestras de sangre a tiempos controlados pre y post-administración de AMK. Al final de las experiencias los animales fueron sacrificados y medidos sus índices productivos. La AMK fue cuantificada en suero a través de un método biológico y determinado su comportamiento cinético a través de un modelo no compartimental<sup>3</sup>. Para el análisis estadístico se utilizó ANOVA multifactorial (Statgraph Plus 4.0).

Los conejos de la E2 presentaron pesos inferiores ( $1550.0 \pm 316.0$  kg) comparados con los animales de la E1 ( $3042.0 \pm 113.4$  kg) ( $P < 0.05$ ). Los índices productivos (crecimiento, rendimiento, conformación, despiece de la canal) mostraron diferencias entre los animales de la E1 vs E2 ( $P < 0,05$ ). El contenido de urea en plasma fue el parámetro bioquímico que permitió relacionar alimentación normo e hipoproteica y producción. Se hallaron diferencias en la urea de los animales con dietas hipoprotéicas a partir de la segunda semana hasta la finalización de las dietas ( $p < 0,05$ ) (Tabla 1).

Dietas	Media $\pm$ 1 D.E.	Rango
0 hp	0,35 $\pm$ 0,02	0,24 - 0,48
0 np	0,40 $\pm$ 0,02	0,32 - 0,57
14 hp	0,28 $\pm$ 0,05	0,17 - 0,66
14 np	0,46 $\pm$ 0,02	0,38 - 0,59
28 hp	0,41 $\pm$ 0,02	0,32 - 0,56
28 np	0,53 $\pm$ 0,04	0,37 - 0,76
42 hp	0,37 $\pm$ 0,03	0,18 - 0,58
42 np	0,51 $\pm$ 0,03	0,38 - 0,63
56 hp	0,34 $\pm$ 0,04	0,18 - 0,69
56 np	0,57 $\pm$ 0,03	0,33 - 0,71

Tabla 1: Parámetro bioquímico sanguíneo obtenidos de conejos alimentados con dietas normo (np) e hipoprotéica (hp)

En la Figura 1 y Tabla 2 se presentan las concentraciones-tiempo y los parámetros farmacocinéticos de AMK administrada en conejos con dietas normo e hipoprotéica, respectivamente.

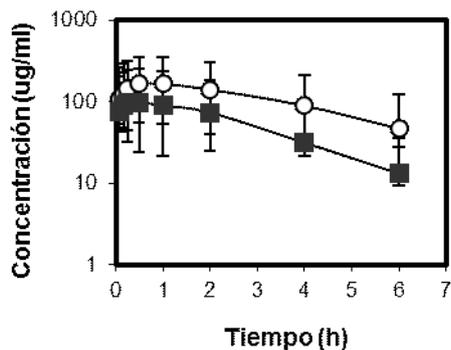


Figura 1. Concentraciones-tiempo de amikacina administrada via intramuscular (10 mg/kg de peso) en conejos alimentados con dietas normo (○) e hipoproteica (●).

Tabla 2. Variables farmacocinéticas de amikacina administrada via intramuscular en conejos de la Experiencia 1 y 2 alimentados con dietas normo e hipoproteica, respectivamente.

Variables farmacocinéticas	Experiencia 1	Experiencia 2
	Media ± 1 D.E.	Media ± 1 D.E.
$\lambda_z$ (h <sup>-1</sup> )	0.23 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.42 ± 0.04 <sup>a</sup>
$t_{1/2}$ (h)	3.4 ± 1.2 <sup>b</sup>	1.6 ± 0.14 <sup>b</sup>
MRT (h)	4.4 ± 1.9 <sup>c</sup>	2.0 ± 0.5 <sup>c</sup>
AUC (0-6 h) ( $\int_0^6 C(t) dt$ )	637.5 ± 113.5 <sup>d</sup>	335.0 ± 240.5 <sup>d</sup>
AUMC (0-6 h) ( $\int_0^6 C(t) t dt$ )	1389.7 ± 502.9 <sup>e</sup>	660.5 ± 524.0 <sup>e</sup>
C <sub>max</sub> (h)	168.3 ± 25.6 <sup>f</sup>	108.2 ± 46.0 <sup>f</sup>
t <sub>max</sub> (h)	0.79 ± 0.3 <sup>g</sup>	0.35 ± 0.17 <sup>g</sup>

a,b,c,d,e,f,g (P<0.05).

En conclusión, el nivel de proteína en la dieta de conejos produjo modificaciones en sus índices de productividad y en el comportamientos farmacocinéticos de la amikacina.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Kawaguchi et al., 1972
2. Davies, J. & Courvalin, P. American Journal of Medicina 62 (Suppl), 868-872. 1977.
3. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Compartmental and non compartmental pharmacokinetics. 4th ed. Lea & Febiger (UK) Ltd. 15<sup>a</sup> Croydon Road Beckenham, Kent BR3 3RB U.K. 14-23. 1991.