

TESIS



**FARMACOCINETICA SERICA Y SINOVIAL DE AMOXICILINA EN
EQUINOS SANOS Y CON ARTRITIS ASEPTICA INDUCIDA**

Med Vet DAN CARMELY

Director

Prof Dr JORGE O. ERRECALDE

2000

**NOMINA DE AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL
DE LA PLATA**

Presidente:	Dr. Luis Lima
Vicepresidente:	Med. Vet. Alberto Dibbern
Secretario General:	Ing. Carlos Marcelo Rastelli
Secretario de Asuntos Académicos:	Prof. Ural Amor Perez
Secretario de Asuntos Jurídico Legales:	Dra. Teresa Bengardini
Secretario Asuntos Económico Financieros:	Cr. Aldo H. Rossi
Secretario de Ext. Cultural y Difusión:	Dr. Marcelo Seghini
Guardasellos:	Ing. Andrés Ringelet
Prosecretario General:	Dra. Mercedes Molteni
Secretario de Ciencia y Técnica:	Dr. Osvaldo E. Ferrer
Director Gabinete Asesores del Presidente:	Lic. Jorge Pouchou
Directora del H. Consejo Superior:	Cecilia Galán
Secretario de Coordinación Institucional de la Presidencia:	Lic. Julio C. Barandiarán

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

Decano:	Med. Vet. Eduardo Rafael Pons
Vicedecano:	Med. Vet. María Etcheverrigaray
Secretario de Asuntos Académicos:	Med. Vet. Juan Carlos Chiaravalli
Secretario de Ciencia y Técnica:	Dr. Edgardo Nosetto
Secretario de Extensión:	Dra. Cecilia Di Lorenzo
Secretario de Posgrado:	Dra. Pilar Peral García

CARRERA DE CIENCIAS VETERINARIAS

CATEDRAS

PROFESORES

Primer Año

Anatomía Descriptiva y T.

Dra. Cristina Alonso

Histología y Embriología

Dr. Félix Moreno

Introducción a la Bioquímica

Dr. Angel Catalá

Introducción a la Biofísica

Dr. Miguel Noia

Segundo Año

Anatomía Comparada

Dra. Cristina Alonso

Patología General

Dr. Eduardo Gimeno

Fisiología

Dr. Eduardo Desmarás

Microbiología

Dr. Juan Martino

Genética y Biometría

Ing. Fernando Doulout

Tercer Año

Anatomía y Fisiología Patológica

Dr. Julio Idiart

Semiología y Propedéutica

Dr. Yuqui Ortega

Farmacología, Farmacotecnia y

Terapéutica

Dr. Jorge O. Errecalde

Medicina Operatoria

Dr. Eduardo Durante

Parasitología y Enf. Parasitarias

Dra. Lucila Venturini

Zootecnia Gral. y Agrostología

Dra. Liliana Lagreca

Cuarto Año

Zootecnia Especial I parte	Dr. Eduardo Marotta
Zootecnia Especial II parte	Dr. Alberto Dibbern
Zootecnia Especial III parte	Dr. Estela Grillo
Economía Agraria	Dr. Carlos de la Arena
Enfermedades Infecciosas	Dr. Carlos Amasino
Patología Médica	Dr. Enrique Costa
Patología Quirúrgica	Dr. Francisco Boccia
Patología de Aves y Pilíferos	Dr. Néstor Menéndez

Quinto Año

Tecnología y Sanidad de los Alimentos	Dr. Jorge Lasta
Higiene, Epidemiología y S. P.	Dr. Florestán Maliandi
Inmunología General y Aplicada	Dr. Enrique Pennimpe
Reproducción Animal	Dr. Luzbel de la Sota
Clínica de Pequeños Animales	Dr. Francisco Boccia
Clínica de Grandes Animales	Med. Vet. Juan Renner

**A la Facultad de Ciencias Veterinarias de La Plata y a la Nación
Argentina que me formaron como Veterinario de equinos**

INDICE

1. AMOXICILINA.....	pag.16
1.1 Generalidades.....	pag.16
1.2 Características bioquímicas de la droga en estudio.....	pag.18
1.3 Mecanismo de acción.....	pag.20
1.4 Espectro antimicrobiano.....	pag.24
1.4.1 Relaciones estructura-actividad farmacológica...	pag.25
1.5 Espectro de actividad.....	pag.26
1.6 Cinética bactericida.....	pag.29
1.6.1 Bacterias Gram Positivas.....	pag.29
1.6.2 Bacterias Gram Negativas.....	pag.30
1.7 Indicaciones clínicas.....	pag.31
2. ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA ARTICULACION DEL CARPO.....	pag.33
2.1 Anatomía del carpo.....	pag.33
2.2 Cápsula articular.....	pag.38
2.3 Cartílago articular.....	pag.40
2.4 Características del líquido sinovial.....	pag.41
2.5 Movimiento articular.....	pag.42
3. PATOLOGIA ARTICULAR.....	pag.44
3.1 Artritis infecciosa.....	pag.44
3.1.1 Etiología.....	pag.44

3.1.2 Patogénesis.....	pag.46
3.1.3 Diagnóstico.....	pag.48
3.1.4 Tratamiento.....	pag.53
4. FUNDAMENTOS DEL METODO MICROBIOLOGICO PARA DETERMINAR CONCENTRACIONES DE ANTIMICROBIANOS.....	pag.57
4.1 Medios de cultivo.....	pag.57
4.1.1 Agar y agentes gelificantes.....	pag.57
4.2 Crecimiento bacteriano en el medio de cultivo.....	pag.59
4.3 Método microbiológico para la determinación de antimicrobianos en muestras de origen biológico.....	pag.60
4.3.1 Selección del medio de cultivo.....	pag.60
4.3.2 Estandarización del inóculo.....	pag.60
4.3.3 Difusión de los agentes antimicrobianos.....	pag.61
4.3.4 Dinámica de la difusión.....	pag.62
4.3.5 Factores que influyen en los tests de difusión.....	pag.62
5. FARMACOCINETICA.....	pag.65
5.1 Definición.....	pag.65
5.2 Absorción.....	pag.67
5.3 Distribución.....	pag.68
5.4 Eliminación.....	pag.71
5.5 Análisis compartimental.....	pag.76
5.6 Principios del análisis farmacocinético.....	pag.77

6. MATERIALES Y METODOS.....	pag.89
6.1 Materiales.....	pag.89
6.2 Método.....	pag.90
6.2.1 Manejo de los animales previamente al estudio.....	pag.90
6.2.2 Muestreo.....	pag.90
6.2.3 Muestreo de líquido sinovial.....	pag.91
6.2.3.1 Materiales.....	pag.91
6.2.3.2 Método.....	pag.91
6.3 Cálculo de la dosis.....	pag.92
6.4 Inducción de la artritis séptica.....	pag.92
6.5 Determinación de amoxicilina en las muestras obtenidas.....	pag.94
6.5.1 Puesta a punto del método microbiológico.....	pag.94
6.5.1.1 Materiales.....	pag.94
6.5.1.2 Preparación del inóculo.....	pag.95
6.5.1.3 Preparación de las soluciones patrones.....	pag.95
6.5.1.4 Preparación de las placas.....	pag.96
6.5.1.5 Siembra.....	pag.97
7. RESULTADOS.....	pag.100
(Ver índice de tablas y figuras)	
8. DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	pag.156
8.1 Estudio farmacocinético de la amoxicilina sérica, luego de su administración intravenosa (IV), en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.....	pag.156
8.2 Estudio farmacocinético de la amoxicilina en líquido sinovial, luego de su administración intravenosa	

(IV), en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.....	pag.164
8.3 Estudio farmacocinético de la amoxicilina sérica, luego de su administración intramuscular (IM) en suspensiones del 10 y 17 % en equinos sanos.....	pag.167
8.4 Estudio farmacocinético de la amoxicilina sérica, luego de su administración intramuscular (IM) al 10%, en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.....	pag.170
8.5 Estudio farmacocinético de la amoxicilina en líquido sinovial, luego de su administración intramuscular (IM), en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.....	pag.173
8.6 Estudio farmacocinético de la amoxicilina sérica, luego de su administración vía oral (PO), en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.....	pag.175
8.7 Estudio farmacocinético de la amoxicilina en líquido sinovial, luego de su administración vía oral (PO), en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.....	pag.178
8.8 Modelo inducción de artritis.....	pag.181
8.9 Regímenes de administración.....	pag.187
9. CONCLUSIONES GENERALES.....	pag.189
10. RESUMEN.....	pag.194
11. SUMMARY.....	pag.196
12. BIBLIOGRAFIA.....	pag.198
13. AGRADECIMIENTOS.....	pag.211

INDICE DE TABLAS

Tabla I: Principales bacterias susceptibles a la amoxicilina....	pag.27
Tabla II: Concentraciones inhibitorias mínimas de amoxicilina	pag.28
Tabla III: Aplicaciones de amoxicilina en infecciones.....	pag.32
Tabla IV: Concentraciones séricas de amoxicilina en equinos sanos tras su administración intravenosa.....	pag.106
Tabla V: Concentraciones séricas de amoxicilina en equinos sanos tras su administración intramuscular al 10 %.....	pag.107
Tabla VI: Concentraciones séricas de amoxicilina en equinos sanos tras su administración intramuscular al 17 %.....	pag.108
Tabla VII: Concentraciones séricas de amoxicilina en equinos sanos tras su administración oral.....	pag.109
Tabla VIII: Concentraciones séricas de amoxicilina en equinos artríticos tras su administración intravenosa.....	pag.110
Tabla IX: Concentraciones séricas de amoxicilina en equinos artríticos tras su administración intramuscular.....	pag.111
Tabla X: Concentraciones séricas de amoxicilina en equinos artríticos tras su administración oral.....	pag.112
Tabla XI: Concentraciones sinoviales de amoxicilina en equinos sanos tras su administración intravenosa.....	pag.113
Tabla XII: Concentraciones sinoviales de amoxicilina en equinos sanos tras su administración intramuscular al 10 %.....	pag.114
Tabla XIII: Concentraciones sinoviales de amoxicilina en equinos sanos tras su administración intramuscular al 17 %.....	pag.115
Tabla XIV: Concentraciones sinoviales de amoxicilina en equinos sanos tras su administración oral.....	pag.116
Tabla XV: Concentraciones sinoviales de amoxicilina en equinos artríticos tras su administración intravenosa.....	pag.117

Tabla XVI: Concentraciones sinoviales de amoxicilina en equinos artríticos tras su administración intramuscular.....	pag.118
Tabla XVII: Concentraciones sinoviales de amoxicilina en equinos artríticos tras su administración oral.....	pag.119
Tabla XVIII: Parámetros farmacocinéticos séricos en equinos sanos tras su administración intravenosa.....	pag.120
Tabla XIX: Parámetros farmacocinéticos séricos en equinos sanos tras su administración intramuscular al 10 %.....	pag.121
Tabla XX: Parámetros farmacocinéticos séricos en equinos sanos tras su administración intramuscular al 17 %.....	pag.122
Tabla XXI: Parámetros farmacocinéticos séricos en equinos sanos tras su administración oral.....	pag.123
Tabla XXII: Parámetros farmacocinéticos séricos en equinos artríticos tras su administración intravenosa.....	pag.124
Tabla XXIII: Parámetros farmacocinéticos séricos en equinos artríticos tras su administración intramuscular.....	pag.125
Tabla XXIV: Parámetros farmacocinéticos séricos en equinos artríticos tras su administración oral.....	pag.126
Tabla XXV: Parámetros farmacocinéticos sinoviales en equinos sanos tras su administración intravenosa.....	pag.127
Tabla XXVI: Parámetros farmacocinéticos sinoviales en equinos sanos tras su administración intramuscular al 10 %.....	pag.128
Tabla XXVII: Parámetros farmacocinéticos sinoviales en equinos sanos tras su administración intramuscular al 17 %.....	pag.129
Tabla XXVIII: Parámetros farmacocinéticos sinoviales en equinos sanos tras su administración oral.....	pag.130
Tabla XXIX: Parámetros farmacocinéticos sinoviales en equinos artríticos tras su administración intravenosa.....	pag.131
Tabla XXX: Parámetros farmacocinéticos sinoviales en equinos artríticos tras su administración intramuscular.....	pag.132
Tabla XXXI: Parámetros farmacocinéticos sinoviales	

en equinos artríticos tras su administración oral.....	pag.133
Tabla XXXII: Comparación entre concentraciones séricas y sinoviales de amoxicilina luego de su administración intravenosa a equinos sanos y artríticos.....	pag.134
Tabla XXXIII: Comparación entre concentraciones séricas y sinoviales de amoxicilina luego de su administración intramuscular en suspensiones al 10 y al 17 % a equinos sanos.....	pag.135
Tabla XXXIV: Comparación entre concentraciones séricas y sinoviales de amoxicilina luego de su administración intramuscular a equinos sanos y artríticos.....	pag.136
Tabla XXXV: Comparación entre concentraciones séricas y sinoviales de amoxicilina luego de su administración oral a equinos sanos y artríticos.....	pag.137
Tabla XXXVI: Resultados del análisis bioquímico y hematológico del líquido sinovial.....	pag.138
Tabla XXXVII: Comparación entre parámetros farmacocinéticos de amoxicilina en suero y líquido sinovial de animales sanos y artríticos luego de su administración intravenosa.....	pag.163
Tabla XXXVIII: Comparación entre parámetros farmacocinéticos de amoxicilina en suero y líquido sinovial de animales sanos y artríticos luego de su administración intramuscular.....	pag.172
Tabla XXXIX: Comparación entre parámetros farmacocinéticos de amoxicilina en suero y líquido sinovial de animales sanos y artríticos luego de su administración oral.....	pag.177

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura química de la amoxicilina.....	pag.17
Figura 2: Mecanismo de acción de la amoxicilina.....	pag.25
Figura 3: Esquema de la articulación del carpo.....	pag.36
Figura 4: Patogenia de la artritis séptica.....	pag.48
Figura 5: Esquema farmacocinético.....	pag.66
Figura 6: Concentraciones séricas de amoxicilina luego de su administración intravenosa en equinos sanos y artríticos.....	pag.139
Figura 7: Concentraciones sinoviales de amoxicilina luego de su administración intravenosa en equinos sanos y artríticos.....	pag.140
Figura 8: Concentraciones séricas de amoxicilina luego de su administración intramuscular en suspensiones al 10 y 17 % en equinos sanos.....	pag.141
Figura 9: Concentraciones sinoviales de amoxicilina luego de su administración intramuscular en suspensiones al 10 y 17 % en equinos sanos.....	pag.142
Figura 10: Concentraciones séricas de amoxicilina luego de su administración intramuscular en suspensión al 10 % en equinos sanos y artríticos.....	pag.143
Figura 11: Concentraciones sinoviales de amoxicilina luego de su administración intramuscular en suspensión al 10 % en equinos sanos y artríticos.....	pag.144
Figura 12: Concentraciones séricas de amoxicilina luego de su administración oral en equinos sanos y artríticos.....	pag.145
Figura 13: Concentraciones sinoviales de amoxicilina luego de su administración oral en equinos sanos y artríticos.....	pag.146
Figura 14: Comparación de las concentraciones séricas de amoxicilina luego de su administración intravenosa, intramuscular y oral en equinos sanos.....	pag.147
Figura 15: Comparación de las concentraciones séricas	

de amoxicilina luego de su administración intravenosa, intramuscular y oral en equinos artríticos.....	pag.148
Figura 16: Comparación de las concentraciones sinoviales de amoxicilina luego de su administración intravenosa, intramuscular y oral en equinos sanos.....	pag.149
Figura 17: Comparación de las concentraciones sinoviales de amoxicilina luego de su administración intravenosa, intramuscular y oral en equinos artríticos.....	pag.150
Figura 18: Frecuencia cardíaca como parámetro del modelo de artritis.....	pag.151
Figura 19: Frecuencia respiratoria como parámetro del modelo de artritis.....	pag.152
Figura 20: Temperatura rectal como parámetro del modelo de artritis.....	pag.153
Figura 21: Leucocitos en sinovia como parámetro del modelo de artritis.....	pag.154
Figura 22: Proteínas en sinovia como parámetro del modelo de artritis.....	pag.155
Figura 23: Curvas porcentuales de los parámetros clínicos del modelo de artritis.....	pag.156

1. AMOXICILINA

1.1 Generalidades

Durante una inspección de varios cultivos en placa, en el laboratorio del Hospital de St. Mary, en Londres, en 1928, el profesor Alexander Fleming, observó la lisis de estafilococos por un moho contaminante. Al hacer cultivos del moho, encontró en el caldo una sustancia poderosamente antibacteriana y atóxica. Le dió el nombre de penicilina, derivado del nombre *Penicillium notatum*, moho que generó el antibiótico.

Las penicilinas son agentes bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis mucopéptida en la pared celular, creando una barrera defectuosa y un microorganismo osmóticamente inestable. Mucho se ha avanzado sobre el conocimiento del mecanismo de acción de estas drogas. Los componentes esenciales del esclarecimiento de este mecanismo están estrechamente vinculados con la unión de los antibióticos betalactámicos a ciertas enzimas (carboxipeptidasas, transpeptidasas, endopeptidasas), en la membrana citoplasmática de la bacteria, responsables de la síntesis de su pared.

El grupo de las aminopenicilinas, también llamado de amplio espectro, ha incrementado la acción de las penicilinas a muchos microorganismos Gram negativos aerobios, no cubiertos por ninguna de las penicilinas naturales (Plumb, 1999).

La amoxicilina fue producida por primera vez en 1961, como una forma modificada de ampicilina, y es un antibiótico del grupo de las aminopenicilinas perteneciente a la familia de los beta-lactámicos.

Esta droga semisintética, fue desarrollada con el objeto de superar dos de las más grandes desventajas de la penicilina producida por extracción.

En primer lugar, el bajo rango de su espectro (cocos y bacilos Gram positivos y cocos Gram negativos) y en segunda instancia, su inestabilidad en medios ácidos. El espectro de la amoxicilina se extiende a otros microorganismos Gram negativos, incluyendo enterobacterias.

La estructura de la amoxicilina (Figura No. 1), ilustra su pertenencia a tres categorías de antibióticos:

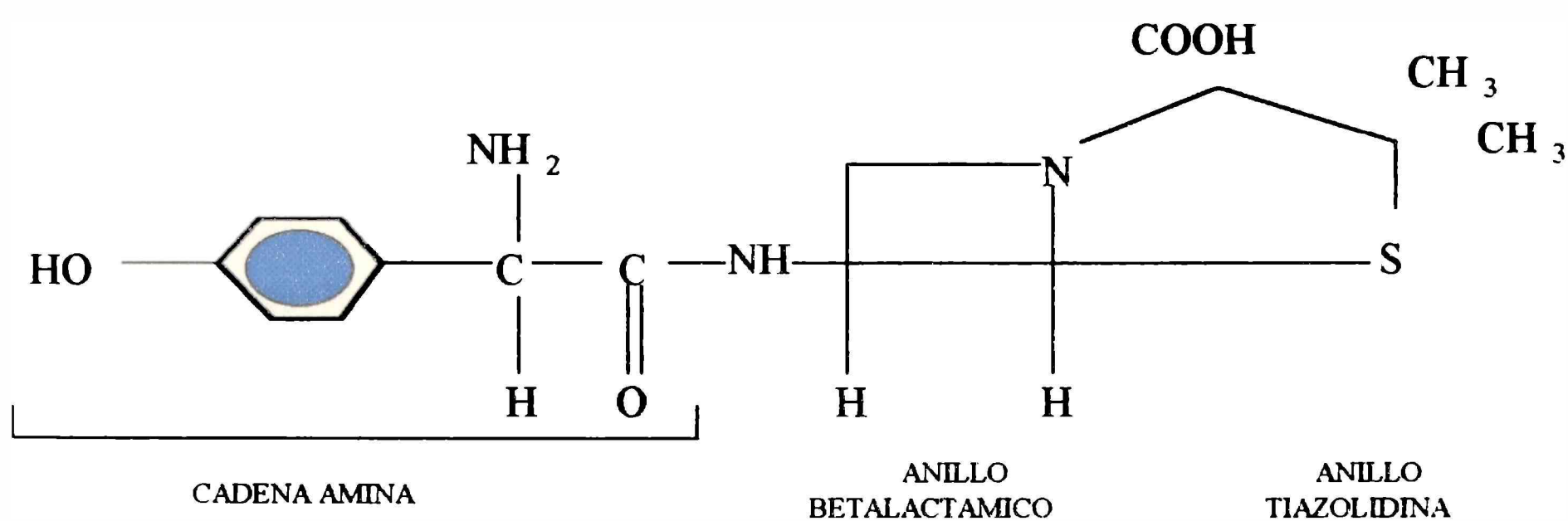


Figura 1: Estructura química de la amoxicilina

Familia betalactámicos: Por su anillo central betaláctamico.

Grupo de aminopenicilinas o grupo A de penicilinas : Por la cadena lateral amina en el C6, en el anillo central betalactámico.

Clase penicilinas : Por su anillo tiazolidina (heterociclo insaturado, con dos heteroátomos, nitrógeno y azufre) completando el anillo central betaláctamico.

El grupo de aminopenicilinas está constituido por la ampicilina y la amoxicilina. Dentro de este grupo es más común el uso de la última, debido a las numerosas ventajas que ofrece.

La amoxicilina es un antibiótico semisintético, producido de la siguiente manera :

- El anillo central de penicilina (betalactámico + tiazolidina), es producido por fermentación del *Penicillium chrysogenum*.
- La cadena amina es obtenida como el resultado de un proceso químico y enzimático que consiste en lo siguiente: Durante la fermentación controlada de cultivos de *Penicillium chrysogenum*, el precursor de la cadena lateral amina, es adicionado al medio de cultivo, para potencializar las cadenas a sintetizar, preferencialmente amoxicilina.

1.2 Características bioquímicas de la droga en estudio

La amoxicilina base tiene un peso molecular de 365 Dalton (420 en forma de trihidrato), se trata, por lo tanto, de una molécula pequeña.

Una consecuencia de este reducido tamaño, es una amplia área superficial para intercambio con el medio. Esto hace más intensa la transferencia a través de las membranas de la pared de la bacteria, y los capilares sanguíneos.

La amoxicilina es un ácido débil. Muchas de sus propiedades pueden ser explicadas en virtud de su compleja estructura química. Esta complejidad es ilustrada por la presencia de tres grupos (carboxilo, amino y fenol), cuyas características de ionización varían en función del pH del medio, y se comportan de manera diferente, cada uno con respecto a los otros.

Las constantes de disociación (y las formas químicas dominantes en medio ácido/básico) se describen a continuación en función del grupo :

- Carboxilo : $pK_a = 2.4$

$COOH \leftarrow pH = 2.4 \leftarrow COO^-$

- Amino : $pK_a = 7.4$

$NH_3^+ \rightarrow pH = 7.4 \rightarrow NH_2$

- Fenol : $pK_a = 9.6$

$C_6H_5OH \rightarrow pH = 9.6 \rightarrow C_6H_5O^-$

\leftarrow Incremento en concentración H^+ (bajo pH).

\rightarrow Incremento en concentración OH^- .

La función fenol de la amoxicilina, provee una base débil adicional que actúa como un buffer y mejora la estabilidad en su rango de pH.

En un medio ácido ($pH < 2.4$), o básico ($pH > 9.6$) fuertes, las formas ionizadas dominan. A un pH buffer, la función carboxilo con un débil pK_a , puede atraer y capturar iones H^+ , hasta un pH ácido muy fuerte. Esta es la razón de su excelente estabilidad en medio ácido.

A pH fisiológico (2.4 - 7.4), se presenta un equilibrio entre la forma iónica dipolar y la forma no iónica (La amoxicilina existe en las dos formas) (Sanofi, 1997).

Lo anterior es indicativo de que a pH fisiológico, la amoxicilina puede ser :

- Disuelta en el plasma (forma iónica).
- Difundida por transferencia pasiva de membrana (forma no iónica)

La amoxicilina es un compuesto hidrosoluble y liposoluble a la vez. Debido a su función fenol es mucho más soluble en agua (4 comparado con 0.5 mg/l) y solventes lipídicos, (7.5 comparado con 0.02 mg/l) que la ampicilina (Sanofi, 1997).

Esta dualidad (hidro y liposolubilidad), es la razón para los dos principales puntos fuertes de la amoxicilina:

- Excelente comportamiento en todos los tejidos del organismo.
- Más fácil difusión a través de las paredes de bacterias Gram positivas y Gram negativas.

1.3 Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción de los betalactámicos y la amoxicilina es particularmente bien entendido actualmente. Los betalactámicos, son antibióticos bactericidas, que inhiben la síntesis del constituyente principal de la pared de las bacterias, el peptidoglicano. Son activos solamente en microorganismos en fase de crecimiento, o en aquellos que se multiplican de manera activa (Prescott & Baggot, 1988).

La principal función del peptidoglicano consiste en sostener la alta presión osmótica dentro de la bacteria (entre 5 y 20 atmósferas). La biosíntesis del peptidoglicano, se inicia en el citoplasma de la bacteria donde son sintetizados los elementos básicos. Estos elementos son

transferidos a través de la membrana citoplasmática, donde las enzimas (transglicolasa, transpeptidasa y carboxipeptidasa) se ligan a ellos para formar el peptidoglicano. Como es sabido, la membrana, juega un rol fundamental en la morfología y multiplicación bacteriana (Prescott & Baggot, 1988).

El blanco de la amoxicilina, son las enzimas responsables de la biosíntesis del peptidoglicano. Debido a su función, estas enzimas también son conocidas como proteínas ligadoras de penicilina o PBPs.

El numero de PBPs varía de acuerdo a las especies de bacterias. Por ejemplo: Existen seis PBPs para *Escherichia coli* y cuatro para *Streptococcus* y *Staphylococcus*.

Las PBPs pueden presentar afinidad por uno u otro de los betalactámicos. Por ejemplo:

- Afinidad selectiva hacia PBPs 1a y 1b de *E.coli* para amoxicilina.
- Afinidad selectiva hacia PBPs 3 de *E.coli* para ampicilina.

Estas PBPs se ligan de forma irreversible a la amoxicilina, produciendo una unión covalente, después de abrir el anillo central del fármaco, bloqueando los sitios donde el peptidoglicano normalmente se une.

Existen dos etapas identificadas en el mecanismo de acción bactericida de la amoxicilina (Sanofi, 1997):

Primera etapa: Transferencia a través de la pared de la bacteria.

Debido a que las enzimas responsables de la biosíntesis del peptidoglicano están localizadas en la membrana citoplasmática, la amoxicilina debe cruzar la pared bacteriana para alcanzar las enzimas blanco.

Las etapas varían dependiendo de que el ataque sea realizado contra una bacteria Gram positiva o contra una Gram negativa.

En bacterias Gram positivas, la pared es firme (20-80 nm de espesor), y está compuesta de peptidoglicano en un 90 %. El pequeño tamaño de la amoxicilina facilita su transferencia a través de la pared, y el acceso a las enzimas (o PBPs).

La pared de las bacterias Gram negativas es delgada (10-15 nm), y está estratificada en tres capas (de adentro hacia afuera): Peptidoglicano, fosfolípidos y lipopolisacáridos.

Los fosfolípidos conjuntamente con los lipopolisacáridos, forman una membrana ionizada externa (Con presencia de iones Mg^{2+} y Ca^{2+}), la cual es predominantemente lipídica.

La membrana externa está atravesada en varios puntos por canales, los que se ubican sobre moléculas protéicas, especialmente sobre aquellas llamadas porinas. La función de estos túneles, es la transferencia de moléculas hidrofílicas. Por ejemplo, *E.coli* tiene cuatro Porinas que inhabilitan el paso de moléculas, cuyo peso es superior a 600 Dalton (e.g. amoxicilina).

En consecuencia, la pared de las bacterias Gram negativas es permeable a:

- Moléculas lipofílicas no ionizadas.
- Moléculas hidrosolubles de pequeño tamaño.

La amoxicilina ionizada en líquidos fisiológicos, cruza la membrana externa, principalmente a través de las porinas, pero también con los iones de Mg^{2+} y Ca^{2+} .

Para *E. coli*, las principales Porinas involucradas son la OmpF y OmpC.

Segunda etapa (Etapa bacteriostática): Ligada a las PBPs y bacteriolisis.

La amoxicilina tiene una mayor afinidad por las PBPs, que los precursores naturales del peptidoglicano. Se liga a las PBPs, dejando libres a los precursores naturales de peptidoglicanos; la competencia favorece a la amoxicilina, resultando en la inhibición de la síntesis de peptidoglicanos, y por lo tanto, la detención del crecimiento bacteriano.

El mal funcionamiento de las PBPs da lugar, por lo tanto, a la alteración morfológica, y al cese de la multiplicación bacteriana.

Etapa bacteriolítica:

Con el peptidoglicano no funcional, la amoxicilina puede entonces disminuir ciertas inhibiciones enzimáticas dentro de la bacteria, observándose enzimas autolíticas que son liberadas en el citoplasma bacteriano.

La bacteria adopta una forma esférica transitoria, característica de deficiencias en la pared antes de su ruptura, debido al efecto de la alta presión osmótica interna, y a la actividad de las autolisinas.

De esta manera, la amoxicilina, debilita la pared de la bacteria en su fase de crecimiento. Así, la bacteria no puede resistir el diferencial de la presión osmótica entre los medios intra y extra celular, y es deformada y lisada.

1.4 Espectro antimicrobiano

En general, las bacterias Gram positivas, son altamente susceptibles a la amoxicilina, y son inmediatamente lisadas cuando son expuestas a ésta. Por otro lado, para las bacterias Gram negativas, la susceptibilidad a la amoxicilina es variable. La relativa importancia del rol del peptidoglicano en la estructura de su pared, es la razón por la cual, estas bacterias son menos susceptibles que los microorganismos Gram positivos a la acción de los antibióticos betalactámicos.

En bacterias Gram negativas, el grado en que el antibiótico puede acceder a su sitio de acción, depende de la permeabilidad a través de la membrana, y por lo tanto de su potencia. En general, las especies no resistentes, tienen una mayor concentración inhibitoria mínima (CIM) que las Gram positivas y son mucho más difundidas.

Ciertas bacterias del género *Mycoplasma*, *Rickettsia* y *Chlamydia*, carentes de paredes, no caen dentro del espectro de acción de la amoxicilina. Estas bacterias no poseen una pared, y por lo tanto el antibiótico solo causa un leve efecto tóxico para estas células.

Las bacterias que caen dentro del espectro de la amoxicilina y cuya pared no es destruida por su acción, son en todo caso debilitadas (debilitamiento de la pared). Estas bacterias, son entonces más susceptibles a la fagocitosis, a la acción lisosomal, o al sistema del

complemento (esto explica el éxito clínico de la amoxicilina en bacterias con susceptibilidad intermedia).

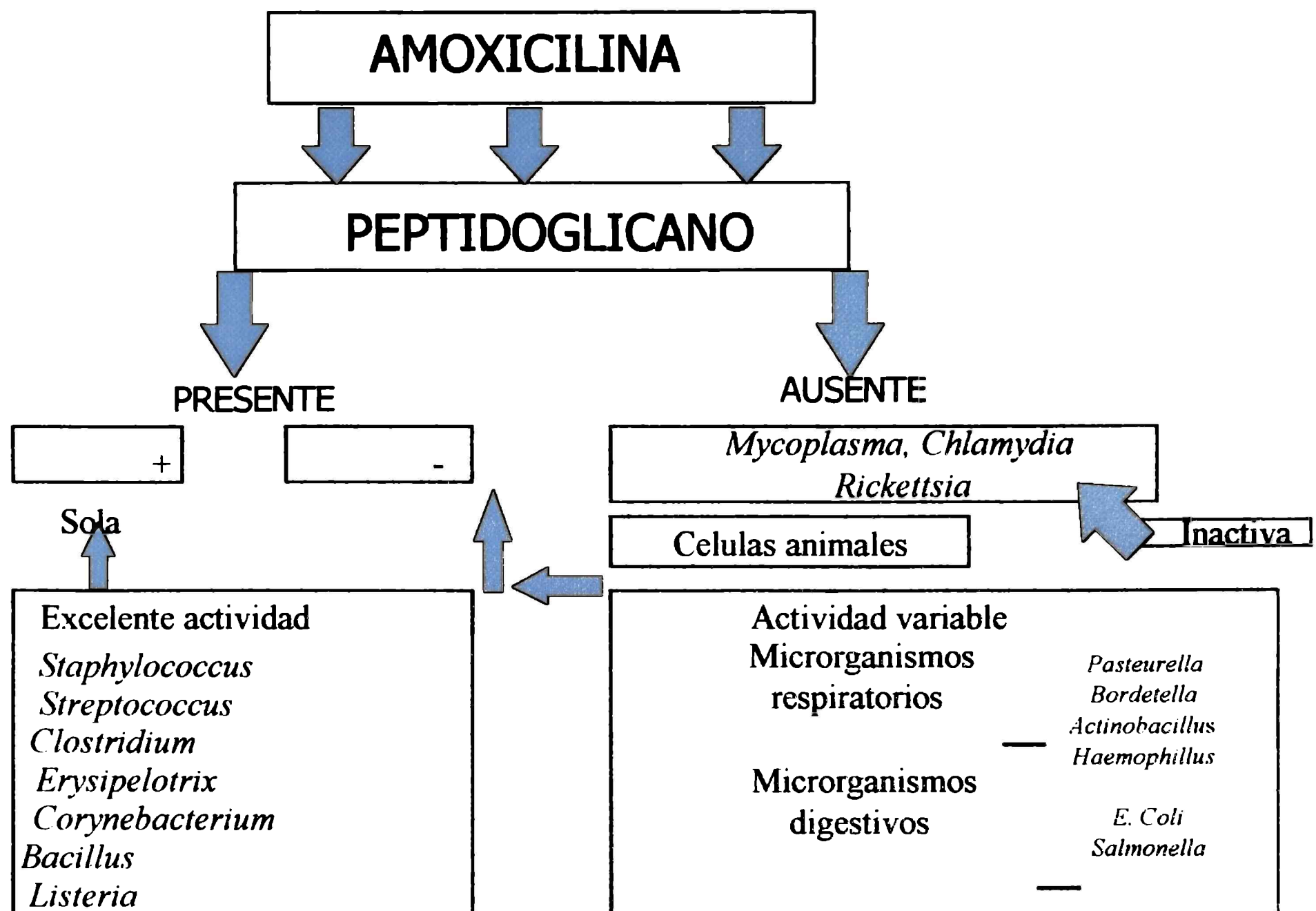


Figura 2: Mecanismo de acción de la amoxicilina; diferencias entre Gram positivos y Gram negativos (Sanofi, 1997) modificado.

1.4.1 Relaciones estructura actividad

El anillo central de la penicilina es responsable de la acción básica farmacológica de la droga, debido a su afinidad por las PBPs bacterianas. Esta es la razón del espectro de actividad de la molécula, en relación con los microorganismos Gram positivos, su modo de acción, sus mecanismos de resistencia y su baja toxicidad.

El tipo de sustituciones en la cadena lateral del anillo central betalactámico en C6, influye especialmente en el espectro y la intensidad de la actividad antibacteriana de las penicilinas. En el caso de la amoxicilina, la cadena lateral amina, amplía el espectro de actividad de la droga, hasta incluir bacterias Gram negativas como *Pasteurella* y *E. coli*.

La presencia del grupo OH en la cadena amina, es una característica única en comparación con otros betalactámicos, y es la razón de su alta biodisponibilidad y su muy rápida actividad bactericida.

El pequeño tamaño de la molécula, combinado con su característica de hidro y liposolubilidad, la habilitan para difundir fácilmente a través de membranas biológicas, y explica por qué las paredes de las bacterias Gram positivas y Gram negativas son permeables a la amoxicilina.

De igual manera, la hidro y liposolubilidad explican el excelente comportamiento de la amoxicilina en todos los tejidos del organismo (Sanofi, 1997).

1.5 Espectro de actividad

A diferencia de las primeras penicilinas naturales, cuyo espectro era reducido y principalmente centrado en microorganismos Gram positivos, la amoxicilina tiene un amplio espectro de actividad y es activa frente a gérmenes Gram positivos, y algunas bacterias Gram negativas (Prescott & Baggot, 1988).

Tabla I: Principales bacterias susceptibles a la acción de la amoxicilina

<i>Staphilococcus sp, Streptococcus sp,</i> <i>Nocardia sp</i>	<i>Cocci</i>	Gram Positivos
<i>Clostridia, Corynebacterium (equi,</i> <i>pyogenes, renale)</i>	<i>Bacilli</i>	
<i>Actynomices pyogenes</i>		
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>		
<i>Bacillus anthracis</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>		
<i>Pastereulla (P. Multocida, P.</i> <i>Haemolitica)</i>		Gram Negativos
<i>Actynobacillus pleuropneumoniae</i>		
<i>Haemophilus</i>		
<i>Bordetella bronchiséptica, Salmonellae</i>		
<i>Actinomyces (bovis, ovis)</i>		Espiroquetas y actinomicetos
<i>Leptospira sp</i>		

La CIM de un antibiótico sobre una determinada bacteria, es definida como la más baja concentración de antibiótico que puede inhibir totalmente la multiplicación de esa bacteria. Para organismos susceptibles, la actividad bactericida es obtenida a concentraciones de 1 a 4 veces la CIM.

Se ha encontrado, que las bacterias Gram positivas, son particularmente susceptibles a la amoxicilina. La permeabilidad de su pared a este antibiótico explica su baja CIM, usualmente inferior a 0.25 µg/ml, a excepción de *S. aureus*, cuya CIM varía entre 0.25 y 0.8 µg/ml.

Tabla II: Concentración inhibitoria mínima de la amoxicilina con respecto a diferentes especies bacterianas.

CIM (µg/ml)	Gram (+)	CIM (µg/ml)	Gram (-)	
				Grupo 1
0.25	<i>B. anthracis</i>	0.1-0.5	<i>Pasteurella</i>	CIM < 0.5 µg/ml
0.01-0.5	<i>Streptococcus D.</i>	0.1-0.2	<i>Actinobacillus</i>	
0.01	<i>Streptococcus suis</i>	0.25	<i>Haemophilus</i>	
0.05-0.3	<i>Staphylococcus</i>			
0.05	<i>Clostridia</i>			
0.02	<i>Erysipelothrix</i>			
0.01-0.125	<i>Corynebacterium</i>			
0.1	<i>Listeria</i>			
				Grupo 2
		1.25-2.5	<i>Proteus mirabilis</i>	CIM 0.5-2.5 µg/ml
		0.5-2.5	<i>Salmonella</i>	
		0.8	<i>Treponema</i>	
		0.4-2.5	<i>Moraxella</i>	
		0.4-2.5	<i>Actinobacillus</i>	
		0.4-2.5	<i>Haemophilus</i>	
				Grupo 3
		5	<i>Bordetella</i>	CIM 5 µg/ml
		5	<i>Escherichia</i>	
				Grupo 4
250	<i>Staphylococcus</i> Penicilina resistente	500	<i>Pseudomonas</i>	CIM > 5 µg/ml
		250	<i>Klebsiella</i>	
		2.5-250	<i>Proteus</i>	

La susceptibilidad de bacterias Gram negativas a la amoxicilina, parece ser más variable. Ciertas especies son susceptibles mientras que otras presentan una resistencia intermedia. La presencia de una membrana externa semipermeable, cuya permeabilidad varía en función del tipo de

bacteria, explica por qué la CIM es mayor y más dispersa que para bacterias Gram positivas.

Siempre deben considerarse las variaciones en susceptibilidad de las cepas de campo, que a veces son realmente de elevada magnitud, por lo que el estudio de la susceptibilidad de los microorganismos actuantes en casos clínicos son de gran utilidad (Adamson et al, 1985).

1.6 Cinética bactericida

1.6.1 Bacterias Gram positivas

Los betalactámicos, tienen una actividad tiempo dependiente, es decir, su efecto varía como una función del período durante el cual, la bacteria está expuesta a la amoxicilina, con la acción bactericida iniciándose rápidamente (Sanofi, 1997).

Esta conclusión se obtuvo tras experimentos in vitro e in vivo. Realizando infecciones experimentales en músculos de ratones con suspensiones de *Streptococcus pneumoniae*, la reducción en población bacteriana in situ, mostró una elevada correlación con el tiempo durante el cual la concentración de penicilina G se mantuvo por encima de la CIM (Sanofi, 1997).

Por otro lado, existen estudios que reportan que la concentración de betalactámico, afecta muy poco la actividad bactericida, la cual obtiene su máximo a concentraciones de 5 a 10 veces la CIM (Sanofi, 1997).

La rápida acción bactericida, puede explicarse, por la rapidez con que los sitios de acción son alcanzados (pared permeable en bacterias

Gram positivas), así como el disparo instantáneo del efecto autolítico de la concentración de amoxicilina (Sanofi, 1997).

1.6.2 Bacterias Gram negativas

La concentración del antibiótico, determina la rapidez de establecimiento de la actividad bactericida. Dependiendo de la bacteria involucrada, la velocidad de activación de los mecanismos autolíticos varía.

Un estudio de la actividad de la amoxicilina en una cepa de *Pastereulla haemolytica*, cuya CIM es 1.125 µg/ml mostró que:

- En la fase temprana (0-7 h), se observa actividad bactericida dependiente del tiempo sobre 0.25 µg/ml, (dos veces la CIM).
- Durante la fase tardía (24 horas), se observa actividad bactericida a concentraciones mayores que la CIM (0.125 µg/ml), presentándose actividad bacteriostática a concentraciones menores o iguales que la CIM.

Para algunas bacterias Gram negativas, el efecto de tiempo dependencia, parece ser menos importante, y en otras, la velocidad bactericida de la amoxicilina se incrementa sensiblemente cuando su concentración aumenta, como en el caso de la *Escherichia coli*.

Estos resultados indican, que para microorganismos Gram positivos, el tiempo durante el cual la concentración de amoxicilina persiste sobre la CIM, es el más importante a considerar al evaluar la actividad de la droga, mientras que para bacterias Gram negativas, es más importante tener en cuenta la magnitud del pico de la concentración plasmática (Cmax)

(Sanofi, 1997). Esto podría vincularse con el grado de susceptibilidad de la bacteria involucrada, en caso de bacterias menos susceptibles, la concentración elevada de la droga o la relación C_{max}/C_{IM} pasa a ser importante. Como las bacterias Gram negativas son, en general, menos susceptibles a la amoxicilina que las Gram positivas, esa podría ser la explicación.

1.7 Indicaciones clínicas

En general, las aminopenicilinas son bactericidas, relativamente no tóxicas, y con un amplio espectro de actividad, mayor al de la penicilina G, al mismo tiempo que presentan una mejor distribución en el cuerpo.

Aun con estas ventajas, se requieren dosis relativamente altas para tratar infecciones causadas por bacterias Gram negativas.

Aunque se ha descrito que la ampilina es la mejor penicilina para el tratamiento de infecciones del tracto urinario e infecciones entéricas, la amoxicilina ofrece ventajas sobre ésta, por las concentraciones de fármaco obtenidas en tejidos. De cualquier manera, el uso de los dos agentes, se ve afectado por la resistencia que han adquirido los organismos Gram negativos (Prescott y Baggot, 1988).

Las principales indicaciones clínicas son similares a las de la penicilina G, a excepción de los casos donde ofrece ventajas por las características descriptas, y en leptospirosis y listeriosis.

En definitiva, se trata de un agente antimicrobiano potente, de acción bactericida, amplio espectro, elevada distribución en comparación con otras penicilinas y bajo precio.

Tabla III. Aplicaciones de la amoxicilina en infecciones animales (Sanofi, 1997).

APLICACIONES SECUNDARIAS	APLICACIONES PRIMARIAS	ESPECIE
Actinobacilosis, infecciones anaeróbicas	Estreptococosis, clostridiosis	Equinos
Infecciones anaeróbicas	Estreptococosis, clostridiosis	Caninos
<i>Pasteurella</i> , queratoconjuntivitis, infecciones anaeróbicas, <i>S. aureus</i> .	Clostridiosis, Infecciones por corynebacterias, anthrax	Bovinos, ovinos, caprinos
	Mastitis por estreptococos, listeriosis, leptospirosis	Bovinos, ovinos
<i>Pasteurella</i> , infecciones anaeróbicas	Estreptococosis, clostridiosis	Porcinos

La amoxicilina es utilizada en equinos para el tratamiento de infecciones oportunistas por estreptococos beta-hemolíticos, tales como poliartritis, meningitis en potros neonatos, y en adultos para el tratamiento de infecciones de heridas, tracto respiratorio y urinario por vía parenteral e infusión local.

2. ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA ARTICULACION DEL CARPO

2.1 Anatomía del carpo

La región carpal incluye los huesos carpales (Radial, intermedio, ulnar y accesorio en la fila proximal; primero, segundo, tercero y cuarto en la fila distal), la extremidad distal del radio, las extremidades proximales de los tres huesos metacarpianos y las estructuras adyacentes a estos componentes óseos.

El aspecto dorsal de la piel del carpo, es el de una red vascular, la red carpo dorsal, formada por ramas de las arterias craneal interósea, cubital transversa y radial. Los nervios cutáneos antebraquiales medial y lateral, dan ramas a los aspectos medial y dorsal del carpo. Fibras tendinosas del extensor carpo radial, extensor carpioblicuo y los músculos digitales extensores, se encuentran encerrados en fibras que pasan a través de la fascia profunda y a través del extensor retináculo. Las fibras tendinosas de los tendones extensores común digital y oblicuo carpal, se extienden desde la articulación carpometacarpiana a 6 a 8 cm proximales al carpo. (Stashak, 1987).

Existe una bolsa subtendinosa entre la vaina tendinosa del extensor carpioblicuo, y el ligamento medial lateral del carpo, facilitando la excursión del tendón durante la flexión. En la mayoría de los potros menores de 2 años, la bursa es una estructura sinovial separada; en caballos viejos se comunica con el tendón adyacente. Un pequeño tendón desde la cabeza radial del músculo extensor digital común, ocupa la misma cápsula sinovial que el tendón principal; el tendón del músculo extensor carpo radial termina en la mitad del carpo, y el tendón se adhiere al

rectángulo extendiéndose su inserción a la tuberosidad metacarpal (Stashak, 1987).

Profundamente, el ligamento carpal dorsal sirve como la parte dorsal de la cápsula común fibrosa de las articulaciones carpianas, antebraquiocarpal (radiocarpal), intercarpal, y carpometacarpiano. El extensor retináculo se pega al radio, y a los ligamentos dorsal intercarpiano, dorsal carpometacarpiano, los huesos carpianos y el tercer hueso metacarpiano (Sisson y Grossman, 1979).

Tallos de la arteria craneal interósea suplen las estructuras superficiales del aspecto lateral de la región carpiana. Las arterias radial proximal y palmar lateral suplen estructuras más profundas. El tallo dorsal del nervio ulnar emerge de entre el tendón de inserción del músculo flexor carpoulnar, y el tendón corto del ulnar lateral o de entre los tendones corto y largo del último músculo, en tanto los nervios suplen ramificaciones a la piel y a la fascia del aspecto dorsal y lateral del carpo (Stashak, 1987).

En el aspecto lateral, el ligamento carpiano lateral colateral, se extiende distalmente desde su unión al proceso estiloide del músculo extensor digital lateral. La parte superficial del ligamento, se adhiere distalmente al cuarto hueso metacarpiano y otra parte al tercer hueso metacarpiano. Un canal entre la parte superficial y la parte profunda del ligamento, da paso al tendón del músculo extensor digital lateral y a su cápsula sinovial (Stashak, 1987).

Palmar al ligamento carpiano lateral colateral, cuatro ligamentos sostienen el hueso carpiano accesorio. Estos ligamentos, llamados de acuerdo a sus uniones son, en orden proximal a distal, los ligamentos accesorioulnar, accesorio carpoulnar, accesorio cuartal y

accesoriometacarpiano. Los tendones de dos músculos están asociados con el hueso carpiano accesorio. El tendón corto del músculo ulnar lateral, se adhiere al borde proximal y a la superficie lateral del hueso; el tendón largo del músculo, encerrado en una cápsula sinovial pasa a través de la superficie lateral del hueso y después continua distal para insertarse en la extremidad proximal del cuarto hueso metacarpiano. Proximalmente palmarolateral a la cápsula articular antebraquicarpiana, se interpone entre el tendón largo del ulnar lateral y el proceso estiloide lateral del radio. El tendón del músculo flexor carpoulnar, se adhiere al borde proximal del hueso carpiano accesorio, uniéndose palmarmente con el ligamento carpal dorsal. Una banda fibrosa del hueso carpiano accesorio se une al tendón extensor lateral digital (Sisson y Grossman, 1979).

En el lado medial del carpo, la fascia y la piel reciben sangre de ramificaciones de la arteria radial. La inervación es suplida por el nervio cutáneo antebraquial medial (Stashak, 1987).

El ligamento medial colateral carpiano se extiende desde el proceso medial estiloide del radio, y se abre distalmente, para adherirse al extremo proximal del segundo y tercer metacarpianos. Grupos de fibras también se adhieren al radial, segundo y tercer hueso carpiano. Palmarmente, el ligamento se une al ligamento carpal dorsal. A esta altura, un canal se forma, permitiendo el paso del tendón del flexor carpo radial y su cápsula sinovial, en tanto el tendón continúa a la extremidad proximal del segundo hueso metacarpiano. El inconstante primer hueso carpiano puede ser adherido en la parte palmar del ligamento medial colateral carpiano, adyacente al segundo hueso carpiano (Sisson y Grossman, 1979).

EXTREMO DISTAL DEL RADIO

FILA PROXIMAL DEL CARPO
(radial, intermedio, cubital, accesorio)

LADO MEDIAL

LADO LATERAL

FILA DISTAL DEL CARPO
(primero, segundo, tercero, cuarto)

EXTREMO PROXIMAL DEL METACARPO

Figura 3: Esquema de las posiciones relativas de los huesos del carpo (Soraci, 1991, modificado).

En el aspecto palmar, el ligamento carpal dorsal es una amplia banda fibrosa, que se extiende desde el ligamento medial colateral carpiano, hasta el hueso accesorio carpiano, uniendo la onda carpiana, y formando el canal carpiano. Tejidos fibrosos conectivos llenan el canal carpiano, dando soporte a todas las estructuras que pasan a través del canal. La vena medial palmar y la arteria radial son palmares al tendón del músculo flexor carporadial; el nervio palmar lateral y la arteria pequeña lateral palmar, son adyacentes a la superficie medial palmar del hueso carpiano accesorio, adherida en la parte profunda del ligamento carpal dorsal. La vena medial palmar, es palmar al tendón del músculo flexor superficial digital. Dos estructuras, la arteria larga medial palmar y el nervio medial palmar, permanecen mediales a los tendones de los músculos flexores digitales. Los dos tendones están encerrados en una cápsula sinovial carpiana, extendiéndose desde un nivel 8 a 10 cm

proximal al carpo distal de la mitad del metacarpo (Sisson y Grossman, 1979).

El ligamento palmar carpiano forma la pared dorsal del canal carpiano, su cara profunda actúa como la parte palmar de la cápsula fibrosa común de las articulaciones carpianas. Se adhieren al tercer ligamento palmar radiocarpiano, tres ligamentos palmar intercarpianos, cuatro ligamentos palmares carpometacarpianos, y las superficies palmares de los huesos carpianos. Distalmente, el ligamento palmar carpiano da origen al ligamento accesorio al tendón flexor digital, el cual se une al tendón en la mitad del metacarpo (Sisson y Grossman, 1979).

En el antebrazo, proximal al carpo, las arterias anastomótica lateral palmar y colateral ulnar, se unen al músculo flexor carpoulnar para formar el arco supracarpiano. La red vascular de la región profunda palmar carpiana, red carpopalmar, es irrigada por pequeñas ramificaciones, desde las arterias lateral palmar y proximal radial. La arteria lateral palmar, continúa distal, cerca del fin proximal del cuarto hueso metacarpiano, donde forma el arco profundo carpal en conjunto con la arteria radial. Arcos dorsales de la arteria radial se extienden alrededor del aspecto medial del carpo, contribuyendo a la red dorsal carpiana (Stashak, 1987).

La unión antebraquiocarpal entre el radio (unión radiocarpal), la cubital (unión ulnocarpal), la fila proximal de los huesos carpianos y la unión metacarpiana entre las filas proximal y distal de los huesos carpianos, actúan como gínglimo, mientras la unión carpometacarpiana entre la fila distal de los huesos carpianos y el tercer hueso metacarpiano, exhibe un movimiento mínimo. Un extenso saco sinovial radiocarpiano, penetra la cápsula fibrosa articular, enviando extensiones entre los huesos carpianos a la fila proximal, tanto como los ligamentos carpianos permiten, rodeando las uniones formadas por el hueso accesorio carpiano.

Un saco palmarolateral se extiende desde el saco radiocarpal entre el tendón largo del músculo ulnar lateral y el proceso estiloideo lateral del radio. El saco sinovial metacarpiano sinovial, se comunica con el pequeño saco carpometacarpiano entre el tercero y cuarto huesos carpianos (Stashak, 1987).

Las uniones antebraquiocarpiana y metacarpiana, son flexionadas por la acción combinada del flexor carpo radial, el flexor carpo ulnar y el músculo ulnar lateral. Las uniones se extienden por los músculos extensores carpo radial y el carpo oblicuo. El área plana dorsal articular de las uniones carpales y el ligamento palmar carpiano, unen el aspecto palmar a los huesos carpianos, para prevenir una sobreextensión de las articulaciones antebraquiocarpal y metacarpal (Stashak, 1987).

Mayor estabilidad es proporcionada al carpo extendido dorsalmente, por el tendón del músculo extensor carpo radial, y palmarmente por el soporte tendoligamentoso de los ligamentos y los tendones flexores digitales. El ligamento accesorio del flexor profundo digital, continúa distal desde el ligamento palmar carpiano, a unir el tendón principal cerca a la mitad del metacarpo (Stashak, 1987).

2.2 Cápsula articular

Las articulaciones están formadas por las extremidades articulares de: (1) al menos dos huesos cubiertos con cartílago hialino; (2) la cápsula articular, que envuelve la cavidad articular y (3) los ligamentos articulares (Sisson y Grossman, 1979).

En el caso del carpo, la cápsula articular consiste de una porción fibrosa gruesa, delineada por una lámina subsinovial y la membrana sinovial, la cual tiene contacto directo con el líquido sinovial. Entre

ambas, puede encontrarse una capa desplazable de tejido adiposo y conjuntivo, de manera que la capa sinovial pueda desplazarse sobre la fibrosa. La capa fibrosa es común a tres articulaciones. Se inserta por su extremo proximal, muy cerca del borde de la cara articular del radio, y por su borde distal, sobre la cara articular del metacarpo. La cápsula articular es contigua a las estructuras periarticulares (tendones y piel), en las uniones distales, y a los músculos y tendones en las uniones proximales (Sisson y Grossman, 1979).

Los ligamentos colaterales son intracapsulares, y en algunas articulaciones, existen ligamentos intra-articulares. El cartílago hialino (lo cual significa translúcido o transparente), que forma las superficies articulares de la articulación, se sostiene sobre el hueso subcondral. El fluido sinovial es incoloro, o amarillo pálido y ocupa el espacio intra-articular (Auer, 1992).

Asimismo son diferenciables tres sacos que comprenden a las tres articulaciones. El más voluminoso es el saco radiocarpal, que incluye las articulaciones formadas por el hueso carpal accesorio y también las formadas entre los huesos proximales del carpo, hasta los ligamentos interóseos. El saco intercarpal envía extensiones proximal y distalmente entre los huesos de las dos filas hacia los ligamentos interóseos, comunicándose entre el tercero y cuarto carpal con el saco carpo-metacarpal. El tercer saco formado por la membrana sinovial, es el carpo-metacarpal, el cual es bastante limitado en su extensión, y se encuentra íntimamente unido a los huesos, incluyendo la articulación carpo-metacarpiana y lubricando las partes inferiores de las articulaciones, entre los huesos carpal distal y las articulaciones intermetacarpianas (Soraci, 1991).

2.3 Cartílago articular

La apariencia traslúcida del cartílago articular, es predominantemente debida a su alto contenido acuoso (70 % de peso en cartílago maduro, y aproximadamente 80 % en cartílago de neonatos), y sobre todo al arreglo aleatorio de colágeno. En peso en materia seca, el cartílago hialino, contiene aproximadamente 50 % de colágeno, 35 % de proteoglicano, 10 % de glicoproteína (inhibidores de proteasa, lisozimas, fibronectina, condronectina), 3 % minerales, 1 % lípidos y de 1 a 2 % condrocitos (Auer, 1992).

La morfología del cartílago articular, varía entre diferentes articulaciones, entre zonas que soportan apoyo de peso y zonas que no, y entre animales adultos y jóvenes. El patrón general es más uniforme en el adulto. El cartílago articular, está subdividido en tres zonas no mineralizadas (I a III), las cuales son claramente delineadas desde el cartílago calcificado (zona IV). En animales adultos, la zona I (llamada también zona tangencial) tiene la más alta densidad celular. Los condrocitos son relativamente pequeños y planos, y están orientados a lo largo del eje paralelo a la superficie. Aquí, las fibras de colágeno tienden a ser tangenciales a la superficie. En la zona II (zona transicional) se ven perfiles celulares más grandes y las fibras de colágeno tienden a tomar direcciones oblicuas. En la zona número III (zona radial), las células son más grandes, y están alineadas con sus ejes largos perpendiculares a la superficie, reflejando el curso radial de las fibras de colágeno.

La nutrición del tejido cartilaginoso, es avascular, y se realiza por difusión desde el líquido sinovial. La distribución de sustancias en el cartílago no mineralizado, se ve favorecida por la presión (durante la carga), que se realiza en el movimiento. Así, la nutrición del cartílago se

hace difícil en la inmovilización, por la falta de "masaje" y en la edad avanzada al disminuir la cantidad de líquido sinovial (Stashak, 1987).

2.4 Características del líquido sinovial

El fluido sinovial es un ultrafiltrado de plasma, y contiene iones de la mayoría de moléculas presentes en el plasma, excluyendo proteínas mayores. El fluido sinovial contiene predominantemente células mononucleares, que forman el 90 % del total y el 10 % restante está constituido por leucocitos polimorfonucleares (Auer, 1992).

La sinovia es mesénquima modificado. La íntima recubre una capa de tejido conectivo (subíntima o lámina propia), la cual puede ser fibrosa, areolar o adiposa. La íntima es una capa incompleta, constituida por uno a cuatro sinoviocitos gruesos, sin una membrana base. Los sinoviocitos consisten de un conjunto de células, que cumplen funciones secretorias y de fagocitosis (Auer, 1992).

En su forma normal, el líquido sinovial, es un dializado protéico del plasma sanguíneo, transparente, amarillo pálido y viscoso, que se forma en la membrana sinovial. No se coagula, debido a que no contiene fibrinógeno, y el nivel de proteínas es aproximadamente de un 25 a 30 %. Contiene ácido hialurónico, que le da su carácter lubricante, y es responsable de la viscosidad y de sus cambios. La viscosidad de este líquido es de 3 a 7 veces mayor que la del agua, aumenta durante los movimientos lentos y decrece a medida que aumenta la velocidad de los mismos, reduciendo resistencia al movimiento, y asegurando una adecuada lubricación. Presenta una capacidad para solidificarse instantáneamente ante un impacto, evitando así, su eliminación de entre las superficies articulares (Stashak, 1987).

En resumen, las principales funciones del líquido sinovial son la capacidad constante de soportar una carga, la lubricación o humectación de superficies, la conductibilidad de calor y elasticidad, la amortiguación ante los impactos y la nutrición del cartílago (Adams, 1982).

2.5 Movimiento articular

El movimiento articular normal es: (1) libre de dolor, o extremo por fuera del rango normal fisiológico pero detectable, (2) controlado por músculos y tendones asociados y (3) repetible y casi sin fricción (Auer, 1992).

Cuando se llevan a cabo movimientos articulares que involucran desplazamiento de peso, las articulaciones y los tejidos asociados llevan y distribuyen el movimiento, dispersando el stress y disipando energía. El movimiento articular es controlado por tendones y músculos que se extienden, flexionan, y rotan la articulación, y está restringido por la cápsula articular, los ligamentos, el contorno oseocartilaginoso y los tendones y músculos periarticulares. Las articulaciones proximales que se pueden mover a rangos motores de más de un plano, están rodeadas por grandes masas musculares, que contribuyen a la estabilidad de la articulación. La estabilidad de las articulaciones distales, se sustenta más en la fuerza de la cápsula articular, los ligamentos y en el contorno oseocartilaginoso de la articulación, que en los músculos circundantes (Auer, 1992).

Además de la flexión y extensión de las articulaciones, las unidades tendo-musculares cerca de las mismas, controlan el movimiento rotacional. Estas acciones, son balanceadas por tendones opuestos y por ligamentos, en el contorno de la superficie articular, los cuales previenen

el movimiento mas allá del rango normal motriz. El movimiento de dos cuerpos adyacentes relativos el uno al otro, puede ser mejor descrito por movimientos de translación, entre tres ejes perpendiculares y tres movimientos rotacionales sobre los mismos ejes (Auer, 1992).

El movimiento translacional en articulaciones normales es mínimo. La inhabilidad de las estructuras articulares para limitar los movimientos translacionales, y para restringir algunos arcos rotacionales de moción es denominada subluxación o luxación. En la mayoría de los casos, el control de los movimientos translacionales, es mantenido por el contorno óseo de la articulación. Los ligamentos tienden a evitar el movimiento, en el plano en donde no se encuentran, a través, o perpendiculares, a sus ejes mayores (Auer, 1992).

3. PATOLOGIA ARTICULAR

3.1 Artritis infecciosa

3.1.1 Etiología

La artritis infecciosa o séptica, es la entidad artrítica resultante del secuestro de la infección bacteriana en una articulación. El desarrollo de una infección articular sucede en tres principales situaciones: (1) Infección hematógena (2) Injuria traumática, con infección introducida focalmente y (3), infección iatrogénica asociada a inyecciones intra-articulares de corticoides, analgésicos u otros medicamentos, intervenciones quirúrgicas etc (Stashak, 1987).

La artritis infecciosa hematógena, es más común en potros jóvenes. Los organismos mas comúnmente implicados en este tipo de infección, son el *Actinobacillus sp.*, *Escherichia Coli*, *Streptococcus sp.* y *Salmonella sp.*, pero también se han aislado *Corenybacterium equi*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella sp.*, *Bacteroides sp.* y *Pseudomonas sp.* de articulaciones infectadas (Adams, 1982, Moore et al, 1993, Pascoe, 1992, Tulamo et al, 1989).

La infección umbilical es considerada la vía clásica, pero no debe ser aceptada como la única ruta de infección. La enfermedad puede también estar asociada a neumonía o enteritis, o alguna otra forma de infección sistémica. La infección intrauterina, puede ocurrir también. En muchas ocasiones, una osteomielitis en la epífisis adyacente o metáfisis es el primer foco de localización. Otras influencias pueden incrementar la incidencia de problemas infecciosos en estos potros, un ejemplo particular es el fallo total o parcial de transferencia pasiva de inmunoglobulinas a través del calostro (Stashak, 1987) .

Una asociación entre una tardía recepción de calostro y la artritis séptica, ha sido también identificada. Se ha sugerido que un descenso en la acidez estomacal en el recién nacido, puede permitir la fuga de organismos que usualmente son destruidos dentro del tracto gastrointestinal, bajo una invasión sistémica. En la infección umbilical, la bacteria puede obtener acceso al cuerpo a través de dos arterias umbilicales, la vena umbilical y el uraco (Adams, 1982).

Se ha asociado a infecciones por *Mycoplasma* y *Chlamydia*, con poliartritis en potros (Adams, 1982, Trent y Plumb, 1991).

Una vez que la bacteria se localiza en el torrente sanguíneo, le es más fácil obtener acceso al fluido sinovial, que al fluido espinal, al humor acuoso o a la orina. Este y otros factores promueven el establecimiento de la infección dentro de la membrana sinovial del potro (Stashak, 1987).

Un trauma directo es una causa común de artritis infecciosa en animales adultos. La penetración directa de la articulación no es esencial. La destrucción de tejido y la celulitis en la región de una articulación puede conducir a una abertura de la misma y una artritis infecciosa. El codo es un buen ejemplo de este caso. La ausencia de tejido muscular en el aspecto lateral de la articulación, la deja pobremente protegida. La cápsula articular se torna inmediatamente vulnerable, craneal al ligamento lateral colateral, y también caudalmente, donde empuja a través del músculo ulnar lateral. Es por tanto necesario tratar con extremo cuidado las heridas en la región del codo, y con mucho cuidado, incluso cuando la articulación no está involucrada; de otra manera una artritis infecciosa puede desarrollarse (Stashak, 1987).

La inyección intra-articular de corticoides, ácido hialurónico, es probablemente la causa más común de infección iatrogénica en

articulaciones; puede también estar asociada con inyección de soluciones analgésicas, otras medicaciones o procedimientos quirúrgicos (Trotter & McIlwraith, 1981).

Los organismos bacterianos envueltos en las formas de artritis traumática e iatrogénica varían, comprendiendo bacterias Gram positivas y Gram negativas. Las infecciones más serias se presentan con *Pseudomonas*, *Proteus* o *Staphylococcus*. La infección con *Staphylococcus* parece ser la predominante en artritis infecciosa postcorticoide.

3.1.2 Patogénesis

La membrana sinovial, responde a colonización bacteriana con una reacción inflamatoria, que varía en intensidad, dependiendo del grado de colonización de la bacteria y su subsecuente multiplicación. De la misma manera, este hecho está asociado al número, tipo y virulencia de los organismos, y al grado de resistencia del paciente. La inflamación puede ser leve, con cambios, con infiltraciones celulares, a necrosis de la membrana sinovial y la formación de extensiva exudación fibrinopurulenta (Orsini, 1984, Stashak, 1987). La trombosis de la membrana sinovial, necrosis y formación de pannus, resultan en una marcada disfunción de la articulación. El pannus es una formación reactiva de membrana sinovial, que consiste en un acúmulo de granulación de tejido vascular. Este puede causar destrucción directa del cartílago articular. De igual o mayor significación es la liberación de enzimas potencialmente destructivas al cartílago articular (Stashak, 1987).

La pérdida de colágeno es un prerrequisito para la destrucción visible del cartílago. La pérdida de glicosaminoglicanos y proteoglicanos

desde la matriz, precede esta pérdida de colágeno. Esta depleción matricial de proteoglicanos, es significativa por 5 días en artritis experimentalmente inducida. Dentro de las enzimas capaces de actuar de esta manera sobre la matriz, se incluyen las lisosomales (liberadas de neutrófilos, membrana sinovial y cartílago dañado), la plasmina y las enzimas proteolíticas extracelulares de los organismos. La pérdida de proteoglicanos deja el cartílago vulnerable a un trauma físico. La pérdida de colágeno sigue la pérdida de sustancia, y en un modelo experimental se vuelve significativa después de 9 días. Se ha sugerido que esta pérdida de colágeno, está asociada con factores mecánicos en colágeno vulnerable, y la acción mecánica incrementada, que es observada en las áreas de contacto de las articulaciones, sustenta esta idea. Además, en el mecanismo total, la colagenasa es producida por la membrana sinovial inflamada, así como por los neutrófilos. La cantidad de esta enzima es particularmente alta, con artritis séptica, y la colagenasa puede directamente degradar el colágeno del cartílago. La colagenasa puede causar engrosamiento del cartílago mas rápido que otras proteasas (Adams, 1982) .

La producción de prostaglandinas y de radicales superóxido, también puede ocurrir en estos procesos inflamatorios severos. La rápida lisis de huesos, con pérdida de soporte cartilaginoso, es también encontrada comúnmente en potros, y es probablemente debida a osteomielitis e infarto (Stashak, 1987).

Las capas de fibrina son formadas en exudados inflamatorios, particularmente exudados sépticos, con compromiso de la membrana sinovial, así como interfase con la nutrición del cartílago articular. La variedad de factores involucrados en la patogénesis de la destrucción del cartílago en artritis infecciosa está ilustrada en la figura No. 4 (Orsini, 1984, Stashak, 1987).

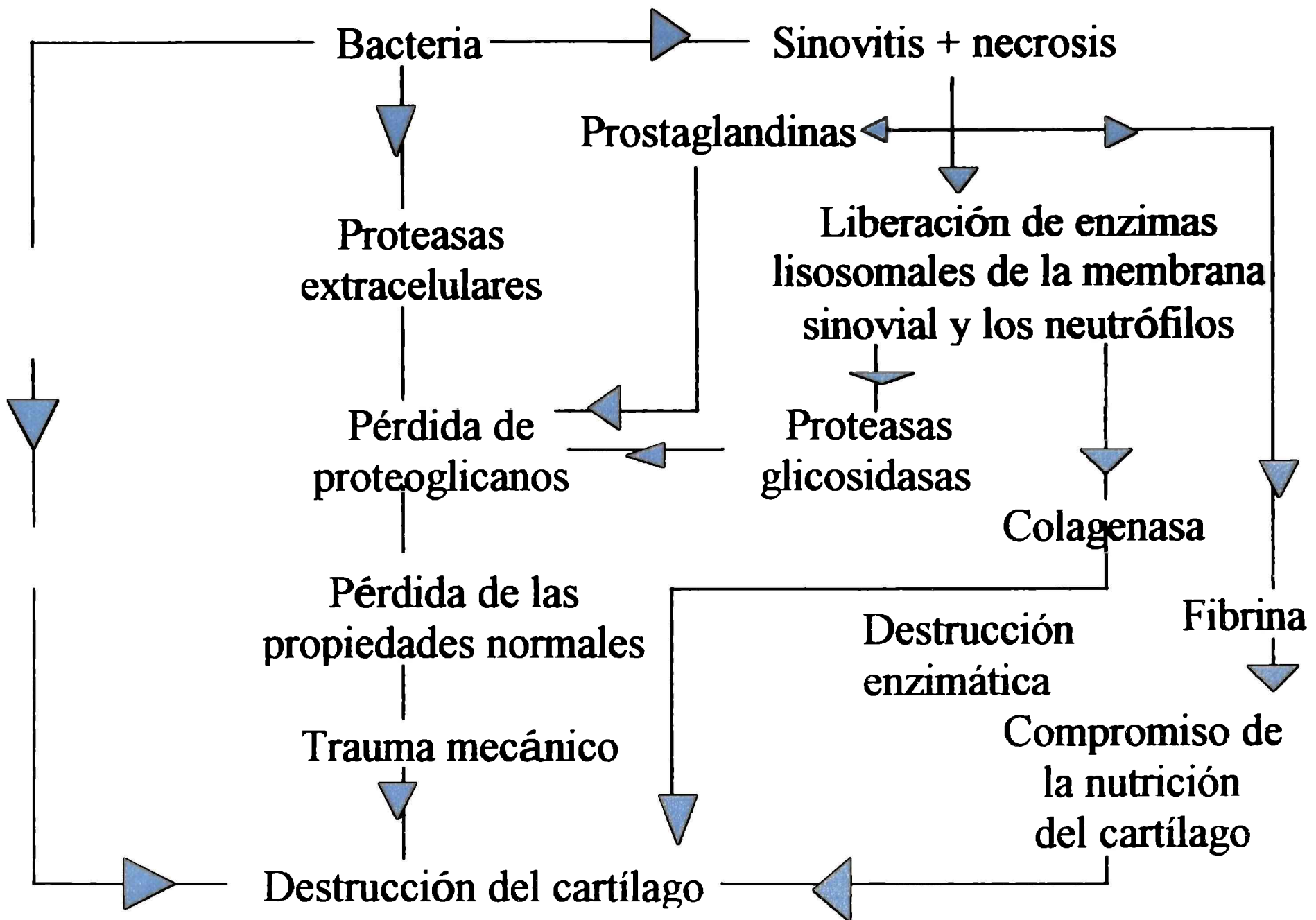


Figura 4: Patogenia de la artritis séptica (Stashak, 1987, modificado)

3.1.3 Diagnóstico

La enfermedad es comúnmente poliarticular en las articulaciones de los huesos largos principalmente, en potrillos con infecciones poliarticulares. Adicionalmente a la presentación de signos típicos locales de artritis infecciosa, el problema puede estar también acompañado por osteomielitis. El síndrome artritis/osteomielitis en potros, se ha clasificado en Europa, como la presencia de artritis serofibrinosa o fibrinopurulenta, en una o mas articulaciones, con 1) tipo S, no evidencia microscópica de osteomielitis, 2) Tipo E, osteomielitis de la epífisis o

hueso subcondral/unión cartilaginosa, y 3) Tipo P, osteomielitis adyacente a la epífisis (Stashak, 1987). Las lesiones óseas causadas por la osteomielitis son reconocidas radiográficamente. La presencia de osteomielitis es típica de infección con *Salmonella*. Este tipo de infección tiende a localizarse en la diáfisis, y se extiende a la epífisis y metáfisis con formación de sequestros óseos. La infección puede rápidamente convertirse en una enfermedad degenerativa articular, si el ciclo inflamatorio no se interrumpe (Bertone et al, 1992). Por experiencia personal, ha sido observada la localización inicial en la articulación del carpo o tarso, y de no aplicarse un tratamiento rápidamente, la infección se extenderá.

Esta condición se ha reportado como una infección ósea, sin artritis asociada, y también en asociación con artritis infecciosa. La localización de los signos de la artritis séptica incluye claudicación, que puede ser leve en estados tempranos, pero usualmente progresa rápidamente, a una de no apoyo total. Se presenta inflamación y calor en la articulación involucrada, y generalmente el calor y la hinchazón en artritis séptica son más notables que en la aséptica, en la cual se observa mejoría sin tratamiento, y más rápido alivio con el uso de antiinflamatorios (NSAID) generales y locales (Stashak, 1987). Ambos, el tejido suave periarticular inflamado, y la efusión sinovial, son componentes de la articulación inflamada. La inflamación periarticular puede variar de edema y celulitis en un caso agudo de fibrosis, hasta el caso más crónico con elongación ósea detectada en un estado tardío. Un bajo grado de fiebre puede presentarse en adultos con artritis infecciosa. Los potros con poliartritis generalmente tienden a exhibir altas temperaturas (Stashak, 1987).

Existe alguna variabilidad en signos clínicos, dependiendo de los casos. Los potros presentan a menudo distensión de la cápsula articular, asociada a una efusión sinovial y mínima inflamación del tejido blando por

fuera de la cápsula articular. La artritis infecciosa inducida en adultos, tiende a estar asociada a una inflamación mayor de tejido blando (Adams, 1982).

El uso de radiografías provee considerable información, incluso en estados agudos (Butt, 1973). Este instrumento de diagnóstico debe ser obtenido inmediatamente para eliminar el daño traumático al hueso u osteomielitis a tiempo. Una marcada efusión, es a menudo aparente en articulaciones distales interfalángicas, observándose un incremento del espacio en el examen radiográfico, herramienta útil para confirmar el diagnóstico. Radiografías secuenciales son importantes para conocer el grado de destrucción y la evolución del caso. El cambio lítico en el hueso, se puede desarrollar muy rápido. A medida que la enfermedad progresa, son visibles ciertos cambios radiográficos, incluyendo proliferación periósea y ensanchamiento del espacio articular, debido a la destrucción del cartílago articular. Mas que un ensanchamiento difuso del espacio articular, pueden verse áreas de lisis. Con mayor progreso, una osteomielitis generalizada se desarrolla en el hueso subcondral y el espacio articular se ensancha, en tanto el hueso es destruido. La combinación de osteomielitis y una marcada proliferación periósea puede llevar a la anquilosis (Stashak, 1987).

Los cambios radiográficos típicos con artritis infecciosa son: (1) tejido blando inflamado; (2) pérdida de espacio articular; (3) osteopenia periarticular; y (4) erosiones óseas centrales o marginales. La duración entre la aparición de signos clínicos de artritis séptica espontánea, y la presentación de anomalías radiográficas, varía de 7 a 10 días en equinos (Stashak, 1987). La extensión de la infección desde el espacio articular, al hueso subcondral, puede ocurrir como el resultado de un drenaje linfático. En artritis infecciosa en equinos adultos, no se presentaron cambios óseos

radiológicos tras 21 días de la inducción de la enfermedad (Stashak, 1987).

Una técnica que puede resultar de utilidad en el diagnóstico radiográfico, es el uso de artrografía de contraste positivo y negativo. La artrografía de contraste negativo se logra inyectando aire en la articulación, ayudándose con el posicionamiento de banderillas condrales para delineación. La artrografía de contraste positivo se obtiene inyectando un material de contraste acuoso con yodo como componente, el cual permite visualizar bien las masas que ocupen espacios (e.g. sinovitis vilonodular). Ambos, el contraste iónico y el no iónico son utilizados (Adams, 1982).

El análisis del fluido sinovial es una forma definitiva de confirmar una artritis infecciosa. La aspiración de algunas articulaciones puede ser complicada, debido a la organización fibrinosa, que puede tomar lugar rápidamente. La contaminación es común debido a la naturaleza hiperémica de la inflamada membrana sinovial. Hay que ser especialmente cuidadosos en la extracción de las muestras en forma aséptica. Generalmente los análisis típicos de fluido sinovial en infecciones de artritis equina, incluyen un volumen incrementado, un fluido turbio que varía de amarillo a colores serosanguíneos con baja viscosidad, muy pobre capa de mucina, proteínas a razón de 4 g/dl o más, conteo de células blancas superior a 30.000 y normalmente 100.000 células/mm³, con 90 % o más de neutrófilos (Stashak, 1987).

Un cultivo bacteriano positivo del fluido, confirma la artritis infecciosa, pero cultivos negativos, comúnmente no representan la ausencia de una infección articular. Los factores implícitos en la dificultad de obtener cultivos positivos de líquido sinovial, incluyen, la localización primaria del organismo en la membrana sinovial, las propiedades

bactericidas intrínsecas de las efusiones sépticas sinoviales (De Gara, 1943), y la administración previa de antibióticos (Evans, 1977). Las técnicas de cultivo son definitivas para llegar al diagnóstico. Ambos, el anaeróbico, así como el método de cultivo aeróbico, deben ser utilizados. El uso de biopsia de membrana sinovial, puede mejorar la tasa de cultivo positivo (Wotsky, 1980). La identificación bacteriana directa del fluido articular, puede ser de ayuda, en la búsqueda de una decisión acerca de la terapia antibiótica inicial, pero se puede realizar solamente en aquellos casos en que hay enormes cantidades de bacterias en el líquido.

Sin embargo, con infecciones por bacterias Gram negativas (que son comunes en equinos), la identificación por método de Gram es difícil algunas veces. Particularmente con poliartritis hematógena, el uso de cultivos sanguíneos puede ser útil y mucho más confiable que el examen coloreado directo (Stashak, 1987).

Un diagnóstico etiológico es obtenido aproximadamente en un 50 % de los casos. Por otra parte, el tratamiento de la artritis infecciosa es una emergencia, que requiere tratamiento previo a los resultados del cultivo bacteriano. Por estas razones, se confía en el análisis del fluido sinovial, para diagnosticar la presencia de artritis infecciosa (Van Pelt, 1971).

La variación de los parámetros sinoviales usuales puede ser confusa en algunas instancias. En potros con poliartritis, los cambios en los parámetros normales son a veces menos marcados. Se ha notado, que algunas alteraciones articulares asociadas con infecciones por *Streptococcus* o *Corynebacterium* pueden ser problemas sinoviales inmuno-mediados más que infecciones (Stashak, 1987).

Las infecciones leves en articulaciones, son un problema en adultos. La infección focal de la membrana sinovial puede manifestarse con signos

clínicos muy leves, pero es importante debido a que las condiciones pueden ser degenerativas y causar eventualmente cambios severos en la articulación. Afortunadamente, los casos confusos son la minoría. Sin embargo, cuando aparecen, se presenta la duda, y, ante ella, es mejor tratar como si existiera una artritis infecciosa antes de omitir el tratamiento (Stashak, 1987).

Es también importante en potros con poliartritis, el chequeo de la adecuación de la transferencia pasiva de inmunoglobinas, ya sea por test de turbidez de sulfato de zinc, o por ensayo de radioinmunodifusión (McGuire et al, 1975).

3.1.4 Tratamiento

Los principios generales para el tratamiento de la artritis séptica, involucran drenaje y lavado de la articulación para remover bacterias y productos inflamatorios, agentes antiinflamatorios para reducir la producción de prostaglandinas, y ejercicio restringido para prevenir daño mecánico (Stashak, 1987).

Experimentalmente, el lavado vía artrotomía, seguido por un drenaje abierto, resulta en una eliminación de bacterias y reducción de la inflamación, sin verificación de infecciones secundarias, siempre que se respeten estrictamente las reglas de asepsia (Bertone et al, 1992).

El uso de fluidos que contengan antisépticos en el lavado, no ofrece ventaja alguna sobre las soluciones electrolíticas balanceadas (Bertone et al 1992). Los antibióticos penetran la sinovia de articulaciones normales e infectadas en equinos al ser suministrados de manera sistémica en distintas proporciones, dependiendo de las características químicas de los mismos.

Sin embargo, la inyección intra-articular puede facilitar el aclaramiento bacteriano (Bertone et al., 1992). Es de esperarse que la inflamación de la membrana sinovial producto de infección de lugar a un aumento de la permeabilidad, este aumento de permeabilidad permitiría un aumento de la disponibilidad sinovial del antibiótico. En la primera etapa de la terapia antibacteriana de las artropatías infecciosas, se recomendaba la inyección intraarticular. Posteriormente, y durante mucho tiempo se consideró que el tratamiento sistémico era superior al intraarticular, fundamentalmente a efectos de evitar la introducción de nuevas bacterias a la articulación. Actualmente la posición que se insinúa como la que se impondrá en el manejo práctico, es la de administrar sistémicamente concomitantemente con una inyección intraarticular. De esta manera, las elevadas concentraciones en plasma, actúan en contra de la salida del antibiótico de la articulación, y, por lo tanto, prolongando su efecto (Anderson & Ethell, 1999).

El tratamiento con antibióticos debe ser continuo, durante varias semanas, y se debe mantener posteriormente a la resolución de los signos clínicos, debido a la persistencia de bacterias en la membrana sinovial (Bertone et al, 1987b). La prognosis del retorno al ejercicio para funciones atléticas, debe ser reservada en cualquier caso, sin embargo una terapia temprana y agresiva puede mejorar esta situación (Ross et al, 1991).

El papel de los mediadores inflamatorios y de partículas cartilaginosas en la progresión de artritis, ha sido considerado. La remoción de estos mediadores con un lavado articular, representa una lógica aproximación a una terapia eficiente. El lavado de articulaciones ha sido utilizado principalmente en artritis séptica. El lavado debe ser realizado a través de agujas, artroscopia o artrotomía.

En el caso de la artritis séptica inducida, la artrotomía y lavado ha superado el efecto de agujas o lavado artroscópico (Bertone et al, 1987a). Las soluciones de lavado deben demostrar su inocuidad, y es recomendable el uso de soluciones electrolíticas balanceadas (Bertone et al, 1988).

El tratamiento quirúrgico de enfermedades articulares, puede involucrar diferentes técnicas: La artrotomía y artroscopía, la remoción o fijación de fracturas condrales u osteocondrales, sinoviectomía generalizada o regional, y reparación o remoción de ligamentos intra-articulares afectados. Debe ser tenido también en cuenta, el potencial de varios tejidos articulares, y su papel en el proceso patológico, al considerar el tratamiento quirúrgico de la enfermedad articular.

En síntesis, para la elección del régimen terapéutico se deben considerar varios factores, como el tipo y la virulencia del organismo infectante, la capacidad de defensa local o general de la articulación, el curso clínico de la infección y, como en toda infección, el estado general del paciente. El conocimiento de las patologías y las alteraciones que producen, es necesario para evaluar el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, y de esta manera formular una terapia adecuada.

En general, dado que se trata de entidades nosológicas complejas, un tratamiento de artritis séptica incluye una combinación de subtratamientos dirigidos a reducir la sepsis, removiendo los restos intra-articulares y manteniendo la homeostasis, paralelamente con el tratamiento de fondo, dirigido a eliminar la infección.

La experiencia clínica y la recomendación de algunos autores (Bertone et al, 1992), sugiere que la evolución de la artritis infecciosa en equinos puede rápidamente convertirse en una enfermedad articular

degenerativa, si el ciclo inflamatorio no es detenido a tiempo, causando destrucción del cartílago. Por tanto es preciso tomar medidas terapéuticas incluso antes de la recepción de datos de cultivo y en adelante, ya que un falso negativo no proporciona absoluta certeza para el diagnóstico de la infección.

4. FUNDAMENTOS DEL METODO MICROBIOLOGICO PARA DETERMINAR CONCENTRACIONES DE ANTIMICROBIANO

Dentro de las técnicas establecidas para detección de concentraciones de antimicrobianos en muestras biológicas, existen métodos de elevada complejidad como por ejemplo cromatografía gaseosa y líquida de alta presión, o la espectrometría de masa. Por otra parte existen métodos de menor complejidad, pero de sensibilidad aproximada a los anteriores, como el método biológico.

El método biológico consiste en enfrentar concentraciones patrones del antibiótico a determinar, en un medio estandarizado, con una cepa sensible al antimicrobiano. Utilizando los halos de inhibición de crecimiento, se traza una curva patrón, en la que se interpolan los halos de inhibición producidos al enfrentar una muestra de concentración desconocida, con el mismo cultivo. De este modo, es posible determinar las concentraciones de antibiótico en la muestra, por extrapolación desde la curva patrón.

4.1 Medios de cultivo

4.1.1 Agar y agentes gelificantes

El agar es un polisacárido complejo, constituido por agarosa y agaropeptina, que gelifica a una temperatura de 30 °C, permaneciendo en estado de gel sólido, licuándose a 100 °C. Se obtiene de algas del género *Rhodophyceae*.

Debido a que el agar es un material de origen natural, la calidad del mismo puede variar de acuerdo al método de extracción del alga, su constitución, y por el medio ambiente en el cual se desarrolló.

Durante la utilización del agar, eventualmente es necesario adicionar calcio, a fin de mantener la propiedad gelificante del mismo, lo que está estrechamente vinculado a lo mencionado en el párrafo anterior. Conjuntamente con el calcio, el agar contiene trazas de otros elementos, los cuales pueden estimular o inhibir el crecimiento bacteriano; por esta razón se debe proceder a una remoción de todos estos contaminantes (Newton, 1953).

Los agentes gelificantes, a diferencia del agar que es de origen natural, son sintéticos, compuestos por materiales que no modifican el crecimiento bacteriano, ni la actividad de los agentes antimicrobianos. Son polímeros, y entre los más utilizados como medio de cultivo en laboratorio pueden mencionarse, el Separan NP10, contando entre sus cualidades, la estabilidad ante temperaturas extremas y su utilización como complemento del agar, en aras de reducir su cantidad. Sin embargo, esta sustancia no sirve como reemplazo total del agar. Es un polímero de alto peso molecular, producido por polimerización de acrilamida.

Uno más de los agentes gelificantes de uso en este tipo de metodología, es el polímero de polioxietileno. Este compuesto fue desarrollado por Unión Carbide (Toxed, New York), y es conocido con el nombre comercial de neutra gel. Es inerte, claro ópticamente, estable, y las temperaturas extremas no lo afectan (Lorian, 1966).

4.2 Crecimiento bacteriano en el medio de cultivo

Los nutrientes solubles en el medio de cultivo deben ingresar a la célula bacteriana, para ser posteriormente metabolizados y utilizados, una vez que aquella es depositada sobre la superficie, o en el interior del medio.

A partir de ese momento, la bacteria iniciará su proceso reproductivo, y eventualmente tendrá una progenie suficiente para conformar una colonia microscópicamente visible. Debido a que el microorganismo se multiplica, los nutrientes del medio adyacente al crecimiento bacteriano disminuirían, y el crecimiento rápido cesaría, lo que sería cierto de no ser por el hecho de que la distribución de materiales nutritivos solubles en el medio está gobernada por leyes físicas de difusión. Por tanto, los materiales disueltos tienden a difundirse desde áreas más concentradas, hacia las de menor concentración en el medio, manteniendo de esta manera un equilibrio constante. Sin embargo, es evidente que las concentraciones de nutrientes tienden a disminuir con el crecimiento del cultivo.

No obstante, en tanto nutrientes adicionales sean suplementados por difusión, el crecimiento bacteriano podrá continuar. De igual manera, productos extracelulares del metabolismo son liberados al medio, y se difunden hacia afuera del área de crecimiento microbiano.

4.3 Método biológico para la determinación de antimicrobianos en muestras de origen biológico

4.3.1 Selección del medio de cultivo

El medio recomendado para este tipo de test es el Mueller-Hinton, por su carencia de sustancias que puedan interferir con los antibióticos Beta lactámicos, y por que permite un crecimiento bacteriano óptimo. Los medios para antibióticos 1 y 2 son utilizados también, dependiendo del antimicrobiano a ser analizado.

Cuando el microorganismo test es un anaerobio, el medio Wilkins & Chalgren arroja mejores resultados (Roseblatt, 1980).

4.3.2 Estandarización del inóculo

Una de las variables más determinantes en el resultado del test, es la densidad del inóculo. Esta debe ser cuidadosamente estandarizada para obtener reproducibilidad.

De entre los métodos existentes para la estandarización del inóculo, son conocidos los creados para formas vegetativas, para los cuales puede usarse el método fotométrico, midiendo transmitancia y trabajando con cultivos frescos en base a una transmitancia definida.

Otro método más seguro y exacto, es el conteo viable, a través del cual se mide la concentración de un inóculo madre, el cual será sometido a diluciones seriadas hasta conseguir una que permita un crecimiento óptimo. Las características del inóculo no son demasiado fáciles de definir, dado que, cuanto menor sea su concentración, mayor será la inhibición que los antimicrobianos generen, pero deberá ser

suficientemente concentrado para que el crecimiento bacteriano pueda ser observado a simple vista y los halos bien definidos. El inóculo obtenido en este punto, puede envasarse y ser mantenido en freezer o liofilizado. Entonces, se debe reconstituir y/o diluir a la concentración deseada antes de su uso.

4.3.3 Difusión de los agentes antimicrobianos

Las soluciones de los agentes antimicrobianos, o las muestras biológicas que los contienen, pueden ser ensayadas por los siguientes métodos:

- 1°. Técnica de disco de papel de filtro: En la cual los discos de papel son saturados con la solución que contiene la droga, y aplicados en la superficie del medio de cultivo, previamente inoculado con la cepa elegida. Debido a que el volumen de saturación de los discos es variable en función de la calidad de los mismos y el lote al cual pertenecen, este método no es muy seguro, aunque es práctico (Davis & Stout, 1976).
- 2°. La técnica del cilindro placa: La cual utiliza cilindros de acero inoxidable, o de vidrio, que son colocados sobre la superficie del medio de cultivo inoculado, la muestra a probar se vierte en una cantidad perfectamente medida en su interior. Es un método más preciso que el descrito anteriormente.
- 3°. Otra técnica para la difusión de los agentes microbianos es la técnica de pocillo, en la cual, pequeños pocillos son cortados con sacabocados del medio de cultivo inoculado, y son sembrados con la muestra a dosar. Su desarrollo es más difícil, y se requieren dos tipos diferentes

de medio de cultivo, uno superficial y otro profundo con distinta proporción de agar, siendo mayor la consistencia del más profundo, lo que permite una mayor facilidad para la aplicación del sacabocado y la estandarización de la profundidad del pocillo. Algunos investigadores han simplificado esta técnica, trabajando en una capa de agar única, con buenos resultados.

4.3.4 Dinámica de la difusión

La difusión inicialmente es tridimensional, a excepción de cuando se utiliza la técnica del pocillo en monocapa de agar, y posteriormente es bidimensional.

El diámetro del halo de inhibición es influenciado por el espesor del medio de cultivo. Si el medio es delgado, el halo será de mayor diámetro. Este es el fundamento para sustentar, que el medio de cultivo inoculado debe ser colocado sobre una superficie nivelada durante su solidificación. De no cumplirse esta premisa, algunas zonas de la placa serán más delgadas que otras, causando la aparición de halos de inhibición con diámetros no relacionados con la concentración presente en la muestra que le dió origen.

4.3.5 Factores que influyen en los tests de difusión

Dentro de los factores que representan modificación en los tests de difusión se pueden contar:

La densidad del inóculo: La densidad del inóculo es uno de los factores de mayor influencia en el tamaño de la zona de inhibición. En el

caso de los inóculos débiles, se hará necesario un tiempo mayor para obtener un crecimiento óptimo, así el antimicrobiano podrá difundirse más, y las zonas de inhibición resultantes serán mayores. Los inóculos muy concentrados, si bien como regla general darán lugar a halos más grandes, tenderán a producir zonas de inhibición relativamente más pequeñas (Cooper, 1958), lo que significa que la relación concentración versus halo no es lineal. En general, en la puesta a punto del método una de las cosas que se buscan es determinar la zona recta de la línea de regresión concentración versus halo. Siempre se tratará de trabajar con patrones dentro de ese rango.

Por lo tanto el inóculo debe ser estandarizado, durante la puesta a punto del método y debe mantenerse la misma concentración bacteriana durante todas las experiencias. Asimismo, las concentraciones patrones deberán ser definidas dentro del rango adecuado.

Otro factor de alta influencia en los tests de difusión, es el espesor del medio de cultivo. Para una máxima sensibilidad, las placas utilizadas deben contener una capa delgada de medio de cultivo inoculado, y aproximadamente 2 a 3 mm de profundidad. Este es un punto importante, debido a que las fluctuaciones en esta característica, afectan las zonas de inhibición obtenidas. Por lo tanto, el medio debe tener una profundidad uniforme. Esto será posible dejándolo solidificar sobre una superficie perfectamente nivelada y en una cantidad perfectamente especificada y medida en cada aplicación. Durante todos los experimentos el espesor de la capa de agar deberá ser constante (Rule, 1988, Lanusse, 1988, Landoni, 1990, Soraci, 1991, Mestorino, 1994).

Las características de crecimiento de la cepa test, afectan la velocidad de propagación y por lo tanto el resultado final de la prueba. Debe utilizarse una cepa de rápido desarrollo, y durante la puesta a punto

del método, deben estandarizarse todas las condiciones para obtener un óptimo desarrollo de la cepa.

La temperatura de incubación que generalmente se utiliza, es de aproximadamente 35 °C, y en tanto menor esta sea, tanto menor será la velocidad de crecimiento. Esto permitiría al antimicrobiano mayor facilidad de difusión, y por tanto zonas de inhibición mayores. Sin embargo, esta afirmación no es absoluta puesto que a menor temperatura, el medio tendera a ser más viscoso y por lo tanto la velocidad de difusión será menor (Rule, 1988, Lanusse, 1988, Landoni, 1990, Soraci, 1991, Mestorino, 1994).

Otro factor de influencia en los tests de difusión, es el tiempo de incubación, el cual puede tener una gran influencia en los resultados finales. Si el tiempo es corto, el antimicrobiano no habrá difundido completamente, y la zona de inhibición obtenida no será la total. En caso contrario, la zona de inhibición parcial, continuará su crecimiento, y el halo de inhibición irá disminuyendo su tamaño. Se ha propuesto un rango de 16 a 18 horas, como el tiempo estándar, el que puede variar con el microorganismo test (Rule, 1988, Lanusse, 1988, Landoni, 1990, Soraci, 1991, Mestorino, 1994).

5. FARMACOCINETICA

5.1. Definición

La farmacocinética es la ciencia que estudia la evolución de las concentraciones de droga en el cuerpo, en función del tiempo y los modelos matemáticos más adecuados para la descripción de esos datos (Gibaldi & Perrier, 1975). Cuando se aplica a una situación clínica, esta disciplina proporciona al veterinario una herramienta útil para diseñar los horarios y dosajes de drogas, para cada paciente de manera individual (Baggot, 1978a). Tales regímenes deben ser terapéuticamente efectivos, mínimamente tóxicos y no deben resultar en residuos de droga violatorios en los tejidos del animal (Riviere, 1988). Los parámetros de disposición de la droga, están correlacionados con ciertas variables clínicas cuantificables; juntos, son utilizados para diseñar un régimen óptimo de suministro de droga para el animal tratado.

En la figura 5 se ilustran los procesos farmacocinéticos básicos a los que puede estar sometido un fármaco.

En general se fija como punto de referencia para el análisis farmacocinético, a la concentración de droga disuelta en el suero (o plasma), debido a que este es el fluido corporal del cual es posible tomar muestras más fácilmente para análisis farmacológico inmediato y de manera repetida. Para la mayoría de las drogas, el suero está en equilibrio con el fluido extracelular de los tejidos, por lo tanto existe una relación directa entre las concentraciones séricas del fármaco y las concentraciones de droga en el fluido extracelular.

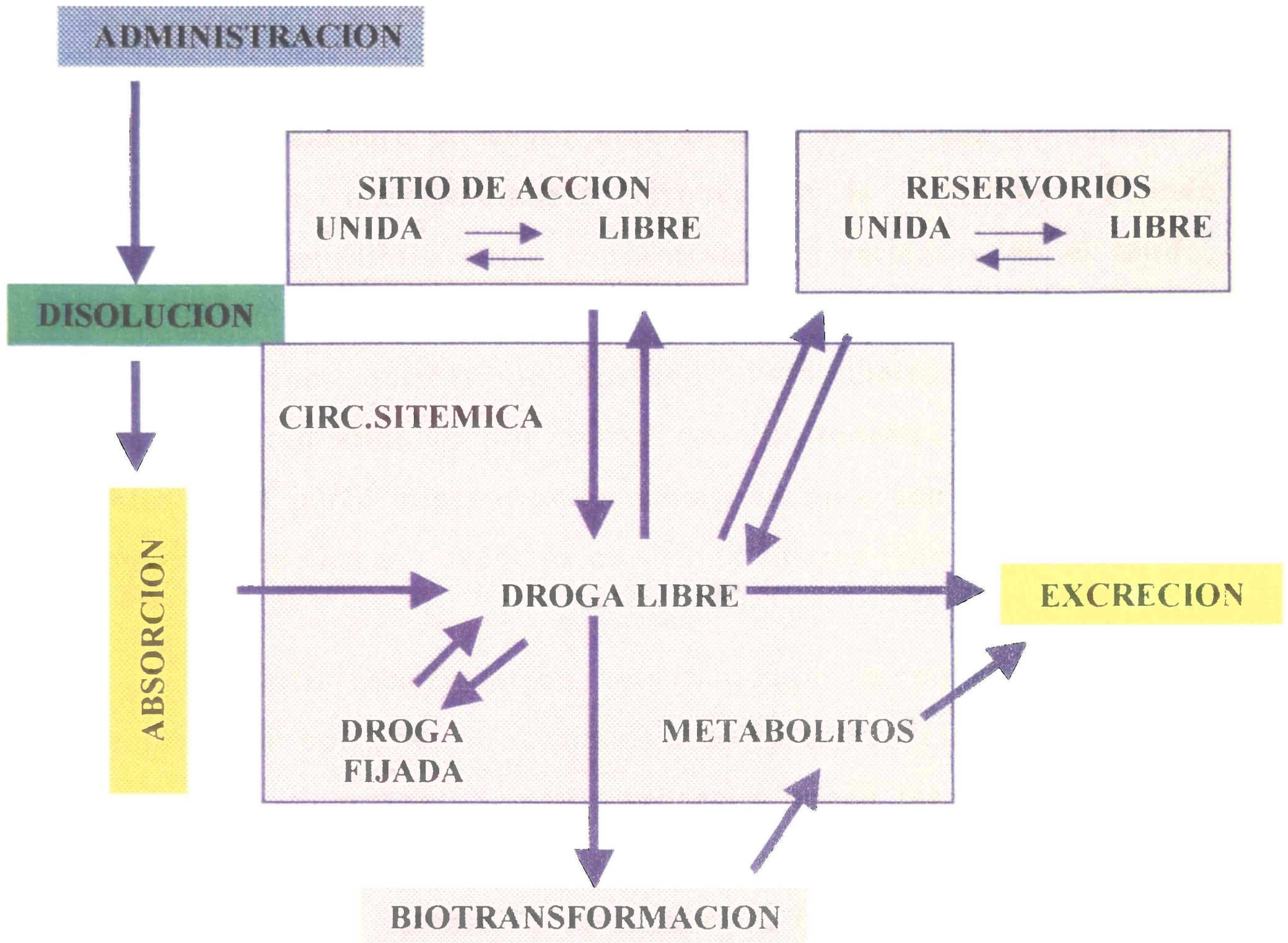


Figura 5: Esquema de los procesos que influyen en la captación, acceso al lugar de acción y eliminación de un fármaco del organismo.

La información respecto a los procesos de distribución y eliminación, es obtenida mediante la monitorización de concentraciones séricas de droga, después de aplicar una inyección intravenosa (Riviere, 1988a). Ambas, la distribución y eliminación, tienden a remover la droga de la circulación sistémica, resultando en un continuo descenso de las concentraciones séricas. Si estos procesos ocurren a diferentes tasas, el

perfil de concentración de fármaco sérico en el tiempo, reflejará el ángulo correspondiente al proceso más rápido. Para la mayoría de los fármacos estudiados, la distribución a los tejidos es el evento más rápido, y por tanto es usualmente el mayor determinante de la tasa de cambio de la concentración, inmediatamente después de la inyección. Cuando se consigue el equilibrio entre concentraciones séricas y en el tejido, los procesos de eliminación determinarán la tasa de descenso de concentraciones séricas de fármaco. Para ciertos componentes que muestran gran afinidad por unirse con los tejidos, las fases terminales lentas en el perfil concentración versus tiempo, son una evidencia de la liberación de fármaco desde estos sitios tisulares (Riviere, 1988a).

El perfil concentración versus tiempo es por tanto una imagen integrada de como los procesos afectan la distribución y eliminación del fármaco en el cuerpo. Si estos procesos tienen tasas significativamente diferentes, entonces la evolución de las concentraciones en función del tiempo, puede ser utilizada para analizarlos (Riviere, 1988a).

5.2 Absorción

La absorción y disposición de drogas antimicrobianas en el cuerpo, es altamente gobernada por su carácter químico, y por ciertas propiedades fisicoquímicas. La mayoría son electrolitos orgánicos débiles, ya sea ácidos, como las penicilinas, cefalosporinas o sulfonamidas; o bases, como aminoglicósidos, lincosamidas o macrólidos, mientras las tetraciclinas anfotéricas y cloranfenicol son moléculas neutras.

La solubilidad lipídica y el grado de ionización, el cual es determinado por el pKa, de la droga y por el pH del fluido biológico en cuestión, influyen la extensión de la absorción, el patrón de distribución,

así como los procesos de eliminación. El pKa característico de una droga; es aquel pH al cual las concentraciones de las formas ionizada y no ionizada son iguales. Para drogas ácidas, una caída en una unidad de pH resultará en 10 veces un incremento de la forma no ionizada. La relación es tal, que a valores de pH, por debajo del pKa, los ácidos existen esencialmente en la forma no ionizada. Este hecho es importante, ya que la difusión pasiva de drogas a través de las membranas celulares, depende de la solubilidad lipídica, y la forma no ionizada del fármaco es liposoluble (Prescott & Baggot, 1988).

El segundo factor a considerar respecto a la absorción, es la cantidad total de fármaco absorbido, denominada, su biodisponibilidad (Baggot, 1978b). Esta es la fracción de la dosis disponible sistémicamente, y es equivalente a una dosis intravenosa. Las rutas de administración comúnmente utilizadas en la práctica veterinaria, incluyen, vía oral, percutáneas o tópicas, subcutáneas o intramusculares, entre otras. La tasa y extensión de la absorción del fármaco por estas rutas, es dependiente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco (pH pKa, solubilidad), del vehículo en el cual es mezclada, y de la propiedad bioquímica de las membranas que van a ser atravesadas (Baggot, 1986). Los fármacos aplicados por vía tópica no son empleados para obtener un efecto sistémico, aunque una absorción significativa puede ocurrir.

5.3 Distribución

La distribución de un fármaco al tejido periférico depende de cuatro factores principales: las propiedades fisicoquímicas del fármaco, el gradiente de concentración establecido entre la sangre y el tejido, la tasa de flujo sanguíneo a la masa tisular, y la afinidad del fármaco por los tejidos constituyentes (Riviere, 1988a). Las características fisicoquímicas

del fármaco (pKa, solubilidad lipídica, peso molecular), son el factor más importante al determinar la tendencia de un fármaco a dirigirse a un tejido específico (Riviere, 1988a).

La distribución en el tejido, sin embargo, no es homogénea porque los fármacos tienen alta afinidad por ciertos tejidos, dependiendo del flujo sanguíneo regional, el tipo de tejido, y la naturaleza biológica del mismo. Por ejemplo, algunos fármacos son rápidamente conducidos al hígado y riñón, debido al alto porcentaje del volumen minuto asignado a estos órganos. Los fármacos liposolubles tienden a distribuirse hacia el tejido adiposo y cerebral, debido a su alto contenido lipídico. Los sitios con un alto flujo sanguíneo, son el cerebro, el corazón, el hígado, riñones, pulmones y glándulas endócrinas; otros con una tasa intermedia son los músculos y la piel, y de baja tasa, indicativo de un sistema pobre en perfusión, son el tejido adiposo y huesos (Riviere, 1988a).

Desde una perspectiva clínica, tres grupos de tejidos pueden identificarse: El tejido del sitio de acción del fármaco, el tejido del sitio de toxicidad del fármaco, y el resto del cuerpo al cual el fármaco será distribuido, pero donde no será terapéuticamente útil (Riviere, 1988b). Para la mayoría de las drogas, estos tejidos no son diferenciables, mediante análisis farmacocinético. Esto es especialmente verdadero para antibióticos, debido a que el sitio de infección puede estar localizado en cualquier parte del tejido corporal. Para muchos componentes, los sitios de acción del fármaco y toxicidad, son los mismos y solo la concentración absoluta del fármaco determinará, si existe una actividad terapéutica, tóxica o si las dos pueden producirse.

Un factor importante a considerar al discutir la distribución de un fármaco, es el grado de unión a las proteínas séricas. Solamente el fármaco no ligado (libre), es capaz de salir al fluido extracelular, para

forzar actividad en tejidos. La proteína sérica involucrada en ligar los fármacos, es esencialmente la albúmina, aunque muchos de los fármacos básicos se ligan a glicoproteínas ácidas y lipoproteínas. La mayoría de los procedimientos analíticos de uso común actualmente, miden solamente concentraciones totales del fármaco (ligada y libre). Esto puede ser muy incierto, porque el fármaco libre puede ser ampliamente distribuido a tejidos, que solo alojan una pequeña fracción del total de la concentración del fármaco en el suero. Ocurre así con fármacos liposolubles, los cuales son extensivamente ligados a proteínas séricas, y aun así se distribuyen hacia tejidos adiposos (Plá Delfina y Pozo Ojeda, 1974, Riviere, 1988b).

Algunos órganos poseen barreras anatómicas particulares en contra de la penetración del fármaco. El clásico ejemplo, es la barrera sanguínea cerebral, la cual posee una capa de células gliales interpuesta entre el endotelio capilar y el tejido nervioso. El paso sólo se produce por difusión (Booth & Mc Donald, 1992). Solo los fármacos liposolubles pueden traspasar esta barrera (Riviere, 1988b). Consideraciones similares son aplicables para distribución del fármaco en líquido sinovial, ocular, próstata, testículo, placenta y como ejemplo importante desde el punto de vista productivo, la glándula mamaria. El fármaco también se puede distribuir hacia compartimientos de fluido extracelular, los cuales son demarcados también por una capa de células epiteliales. Esto incluye compartimientos de fluido sinovial, cerebroespinal, intraocular, pericárdico, pleural, peritoneal y perilinfo coclear (Riviere, 1988b).

Si el fármaco posee alta afinidad hacia los componentes del tejido, la unión con los componentes de éste se produce. Este fenómeno ha sido denominado secuestro. Esta ligazón puede ser el resultado de:

1. Toma intracelular y localización en organelos subcelulares.
2. Fuerte unión a proteínas celulares, a ácidos nucleicos o lípidos.

Cuando esta unión es muy fuerte (covalente), se hace muy lenta la salida de moléculas del organismo. Estos procesos toman mayor importancia, debido a que pueden resultar en aparición de residuos nocivos en tejidos animales, durante tiempos muy prolongados.

5.4 Eliminación

En tanto la distribución de la droga ha encontrado su equilibrio, la eliminación del fármaco del cuerpo se convierte en el proceso primario, resultando en un descenso de las concentraciones séricas de la droga. Los órganos más importantes involucrados en la eliminación son el hígado y el riñón. Los fármacos son excretados sin modificación alguna por bilis u orina, cuando son suficientemente hidrosolubles, o son metabolizados a compuestos más hidrosolubles, para una excreción subsecuente. Algunos fármacos son excretados mediante otros mecanismos (e.g. en secreciones bronquiales, prostáticas, salivares, sudorales). Estas rutas cobran importancia clínica, cuando el tejido es también el sitio de acción; sin embargo estas rutas son generalmente negligibles en términos de la fracción total de fármaco eliminado (Baggot, 1986, Pla Delfina y Pozo Ojeda, 1974).

Mecanismos hepáticos

La eliminación por el hígado puede ocurrir a través de biotransformación y secreción biliar posterior, o directamente por secreción biliar. La biotransformación del fármaco (o metabolismo), generalmente da lugar a un compuesto más polar, menos lipofílico y más hidrosoluble.

La biotransformación se produce a través de dos clases de reacciones:

Fase 1, vías no sintéticas, incluyendo oxidación, reducción o hidrólisis. Son reacciones relativamente simples, involucrando modificaciones leves a la estructura molecular del fármaco, que aporte hidrosolubilidad.

Fase 2 reacciones sintéticas, incluyendo conjugación del fármaco con diferentes sustancias, lo que da lugar a una nueva sustancia (Baggot, 1986). En general las reacciones sintéticas inactivan al fármaco.

Todas estas reacciones ocurren en el citoplasma hepatocito, mitocondria o retículo endoplasmático (microsomas), siendo el último cuantitativamente más importante. La oxidación y la reducción de los fármacos son llevadas a cabo por el sistema citocromo microsomal p450 oxidasas de función mixta (MFO). Este inducible, relativamente no específico complejo enzimático, consiste de un número de isoenzimas de diferentes especificidades por el sustrato. Está involucrado en su mayoría, en las reacciones de la fase 1. También es responsable por la activación metabólica de cierto número de compuestos no tóxicos, a metabolitos tóxicos (Baggot, 1986).

La química exógena xenobiótica, inducción, o inhibición del sistema MFO, pueden resultar en caso de interacción de fármacos (e.g. inhibición por parte del cloranfenicol del metabolismo de los barbituratos o inducción por parte del fenobarbital de la biotransformación de sus congéneres y otras sustancias). Los insecticidas organofosforados, inhiben generalmente la actividad MFO, mientras que los hidrocarburos clorados inducen el sistema MFO. Además, los fármacos pueden inducir o inhibir su propia biotransformación, después de repetidas exposiciones. La complejidad de la interacción posible, es confusa, especialmente cuando se considera que la total capacidad de biotransformación para un fármaco

específico o tóxico, es la suma de actividades de las isoenzimas, conjugando el complejo MFO, y que estas isoenzimas pueden ser independientemente inhibidas o inducidas en varios grados por distintos compuestos. La farmacocinética clínica puede ser utilizada como una herramienta para determinar el estado de biotransformación (en realidad el estado hepático) de un paciente clínico (Riviere, 1988b, Baggot, 1986).

Otra consideración importante en biotransformación hepática, es la alta pero limitada capacidad de este sistema. Estos sistemas enzimáticos son saturables, teniendo capacidad limitada. Cuando la cantidad de droga presentada al hígado excede su límite, la fracción de eliminación total del fármaco se verá disminuida.

Para muchos fármacos el simple paso a través del hígado, resultará en una biotransformación completa. La eliminación de estos fármacos, que poseen una tasa alta de extracción hepática, depende de la tasa de flujo sanguíneo a través del hígado. La incidencia de enfermedades o terapias concomitantes farmacológicas, pueden causar un descenso en el flujo sanguíneo hepático, prolongando el tiempo de permanencia de estos componentes en el cuerpo. Cuando los fármacos con altas tasas de extracción son administrados oralmente (resultando en pasaje por el sistema portal antes de entrar a la circulación sistémica), la mayoría de ellos son metabolizados total o parcialmente a componentes inactivos antes de cumplir su función. Este fenómeno ha sido denominado, efecto de primer paso, y es la base para explicación de la inactividad farmacológica de ciertos medicamentos administrados oralmente (Baggot, 1986). Este proceso ha sido utilizado en la formulación de profármacos, los cuales son administrados oralmente, en una forma inactiva, y son activados durante su primer paso a través del hígado. La piel puede tener una acción de metabolismo de primer paso en el caso de ciertos fármacos administrados

por la vía percutánea, o con sistemas de liberación de fármaco transdérmicos (Baggot, 1986, Riviere, 1988b).

Ciertos componentes pueden ser excretados en la bilis, a través de sistemas específicos de transporte enzimático, para ácidos débiles, bases débiles, componentes neutrales, o metales. Generalmente, solo componentes relativamente polares con pesos moleculares mayores de 300 a 500 Dalton, son excretados por esta ruta. Los productos de biotransformación hepática, son a menudo, manejados de esta manera. Existen diferencias en la capacidad de excreción biliar entre especies; los perros y las gallinas tienen una alta capacidad, los gatos y las ovejas tienen un nivel moderado, y los conejos y primates tienen una capacidad pobre. Los fármacos que son secretados en la bilis como conjugados, pueden sufrir hidrólisis en los intestinos, y ser reabsorbidos en la circulación portal. Las tetraciclinas sufren tal 'recirculación enterohepática' (Plá Delfina y Pozo Ojeda, 1974, Baggot, 1986, Riviere, 1988b).

Mecanismos renales

El riñón es el órgano más importante de eliminación de la mayoría de antibióticos de uso veterinario. Los fármacos pueden ser eliminados por el riñón a través de dos mecanismos: Filtración glomerular y secreción tubular. La reabsorción tubular, es importante en la alteración de la tasa de excreción renal de componentes. Los fármacos son removidos de la sangre mediante filtración glomerular del plasma, y el fármaco no ligado a proteína puede ser eliminado por este mecanismo. Después de la filtración, la droga pasa a través de segmentos tubulares del nefrón, donde puede ocurrir reabsorción desde el lumen (Riviere, 1988b, Baggot, 1986).

Para los fármacos, la mayoría de la reabsorción renal, ocurre por difusión pasiva de fármacos no iónicos desde los túbulos distales. Solo los líposolubles, forma neutra de un ácido débil o base, pueden ser reabsorbidos bajo un gradiente de concentración. La reabsorción es por lo tanto, dependiente de la solubilidad lipídica inherente de la materia ionizada, considerando el pKa del fármaco, al pH de la orina y en función de la tasa de flujo de orina. La tasa de moléculas no ionizadas, a moléculas ionizadas, a un pH de orina específico, determina la magnitud del gradiente de concentración para reabsorción. Los ácidos débiles (pKa entre 3.0 y 7.5), son absorbidos de orina acidificada, mientras que las bases débiles (pKa entre 7.5 y 10.0), son reabsorbidas de orina alcalina. La reabsorción también es facilitada por tasas bajas de flujo urinario. Los fármacos polares, y sus metabolitos no son reabsorbidos. Es fácil saber por tanto, que para fármacos manejados de esta manera, los cambios en el pH de la orina o en su volumen, resultante de enfermedades, diuréticos, terapia de fluidos, o uso de acidificantes urinarios o alcalinizantes, pueden afectar marcadamente la tasa de eliminación renal del fármaco. Existen diferencias en el pH entre especies, y por lo tanto en los patrones de eliminación (Baggot, 1986).

Algunos fármacos básicos son reabsorbidos por mecanismos relativamente no específicos, incluyendo ligazón a membranas pilosas en los túbulos proximales, con subsecuente entrada por pinocitosis. Los aminoglicósidos son reabsorbidos por este mecanismo, lo cual resulta en su secuestro en lisosomas de los túbulos proximales. El aumento en la reabsorción, resulta en un descenso en la eliminación renal; al mismo tiempo que un descenso en reabsorción, causa un aumento en la eliminación renal.

Algunas drogas son activamente reabsorbidas del lumen tubular, por mecanismos de transporte enzimático, o secretadas activamente de

capilares peritubulares al lumen tubular. Puede ocurrir competencia por transporte, entre fármacos secretados a través del mismo proceso.

Algunos fármacos conjugados, productos de la biotransformación hepática, son secretados por este mecanismo. En el caso de las penicilinas, éstas son filtradas y excretadas activamente, todo este fenómeno da lugar a una corta permanencia en el organismo (Mandell & Sande, 1991).

La suma neta de estos tres procesos es el aclaramiento renal del fármaco en cuestión. En general, la extensión de reabsorción tubular o secreción, es estimada mediante la comparación de los dos procesos, con la filtración glomerular. Si estos dos aclaramientos son iguales, entonces los fármacos son eliminados únicamente por filtración glomerular. Si el aclaramiento renal excede la tasa de filtración glomerular, el fármaco es filtrado y secretado. Y si este es menor, el componente es filtrado y reabsorbido. Cuando un fármaco ionizable es reabsorbido por procesos pasivos, la tasa de flujo urinario y el pH urinario son los factores más importantes que influyen la tasa de excreción del fármaco. Cuando los procesos activos están involucrados, la saturación a altas dosis, disminuye la tasa de reabsorción tubular de la secreción. Para la mayoría de los fármacos estudiados, el aclaramiento renal es directamente proporcional a la tasa de filtración glomerular, independientemente del método de manejo (Baggot, 1986).

5.5. Análisis Compartimental

Un método corriente para estudiar el comportamiento farmacocinético de las drogas, estriba en considerar al organismo como un sistema de compartimientos de distribución. En muchos casos estos

compartimientos, que son entidades matemáticas, no tienen significado fisiológico, aunque son útiles para describir la cinética de la disposición de un fármaco. El modelo abierto de doble compartimento, describe adecuadamente la disposición de muchos fármacos en los animales y en el hombre. Se supone que un fármaco que penetra en el organismo, se distribuye instantánea y homogéneamente en el espacio llamado compartimento central, que está constituido por la sangre y por otros tejidos y fluidos fácilmente accesibles (Plá Delfina y Pozo Ojeda, 1974, Levy & Bauer, 1986). Para muchos fármacos el compartimento central consiste probablemente en el plasma sanguíneo y fluido extracelular de órganos intensamente perfundidos, tales como pulmones, hígado, corazón y riñones. La distribución en el resto del espacio corporal disponible, o compartimento periférico, tiene lugar más lentamente (Plá Delfina y Pozo Ojeda, 1974, Gibaldi & Perrier, 1975, Baggot, 1986).

Se puede considerar que el compartimento periférico, consiste de los tejidos menos perfundidos, tales como músculos, piel y grasa corporal. El volumen aparente de los compartimentos central y periférico para cada fármaco, depende de las características del flujo sanguíneo para cada tejido componente, de la capacidad del fármaco para penetrar en dichos tejidos, y de la cuantía de la fijación tisular. Los compartimentos para la distribución de fármacos pueden tener volúmenes aparentes superiores a sus volúmenes verdaderos, debido a la fijación de la droga a los componentes tisulares (por ejemplo proteínas) (Baggot, 1986).

5.6 Principios del análisis farmacocinético

Farmacocinética es el estudio de las variaciones de las concentraciones de drogas y metabolitos en función del tiempo en diferentes fluidos, tejidos y excretas del organismo, y de los

procedimientos matemáticos utilizados para desarrollar los modelos que expliquen esos datos (Gibaldi y Perrier, 1975). Efectivamente, los principios farmacocinéticos, se refieren específicamente, a la variación que experimenta con el tiempo, la concentración de los fármacos, particularmente en el plasma o en el suero sanguíneo (aunque también se pueden considerar otros líquidos, humores o tejidos corporales). Por extrapolación, pueden interpretarse los términos de efecto del fármaco. El método más simple de administración de fármacos para su análisis farmacocinético, es la inyección rápida de una dosis única directamente en la corriente sanguínea. Suponiendo la distribución instantánea por todo el compartimento central, la tasa de descenso de la concentración del fármaco en el plasma puede escribirse (Riviere, 1988a y b):

$$dC_p/dt = (k_{12} + k_{el}) C_p - k_{21}C_t$$

Siendo C_p la concentración de fármaco en plasma en el tiempo t . La concentración de fármaco en el plasma ($C_p = 40 \mu\text{g/ml}$) es la suma de A y B.

La vida media del fármaco se define como (Riviere, 1988b):

$$T_{1/2}(\beta) = \ln 2/\beta = 0.693/\beta$$

donde β (0.0058 min a la menos uno), es el valor negativo de la pendiente de la porción terminal lineal (fase eliminación) de la curva de disposición.

Siendo C_p la concentración del fármaco, y C_t , la concentración del fármaco en los fluidos de distribución (tejidos) en el tiempo, se puede plantear la siguiente ecuación diferencial que proporciona la expresión biexponencial (Riviere, 1988b):

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

en la que los coeficientes A y B son términos de intercepción con dimensiones correspondientes a concentración ($\mu\text{g/ml}$), α y β son las constantes de las tasas de distribución y eliminación, respectivamente, que son expresadas en unidades de tiempo recíproco (1/min) y 'e' representa la base de los logaritmos naturales. La anterior expresión matemática, describe frecuentemente el trazado semilogarítmico, del descenso que experimenta la concentración de fármaco en el plasma en función del tiempo transcurrido, después de la administración intravenosa de una dosis única de fármaco. Es manifiesto un fuerte descenso inicial de la concentración de fármaco en el plasma, debido principalmente a la distribución (mediante difusión) del fármaco desde el compartimento central al periférico (tejidos). Una vez establecido el equilibrio aparente de distribución, disminuye la velocidad con que desciende la concentración de fármaco en plasma, que viene determinada principalmente por la eliminación irreversible del fármaco, del compartimento central, denominada en forma apropiada: 'fase β ' o 'de eliminación'. La porción lineal de la curva tiene una pendiente que puede ser definida como $-\beta/2.303$, y una intercepción extrapolada a tiempo cero, B, expresada en unidades de concentración. Al descomponer la curva biexponencial de disposición del fármaco en sus dos componentes por el método de residuales, se obtiene un segmento lineal, llamado fase ' α ' o de 'distribución', con una pendiente igual a $-\alpha/2.303$, y una intercepción a tiempo cero de A. Si la ordenada del trazado semilogarítmico fuese en logaritmos naturales (base e), las pendientes de los dos componentes exponenciales de la curva de disposición serían simplemente $-\alpha$ y $-\beta$. La suma de A y B da la concentración del fármaco en plasma inmediatamente después de la inyección intravenosa. El volumen aparente del compartimento central, V_c se calcula mediante la expresión (Riviere, 1988b) :

$$V_c = \text{Dosis(iv)}/C \text{ a la } 0 \text{ p}$$

En los estudios sobre disposición de fármacos se calculan los coeficientes A y B; y las constantes de velocidad α y β , mediante los datos sobre la concentración de fármaco en plasma-tiempo. Estas constantes experimentales son parámetros 'híbridos'. Un trazado semilogarítmico de los datos experimentales, proporciona una idea del momento en que se establece el equilibrio de distribución aparente. Las líneas de regresión de cuadrados mínimos, serán utilizadas para derivar los valores para B y β , que mejor se acomodan a la fase exponencial terminal de la curva de disposición. Los valores para A y α , que describen el componente distribución de la curva de disposición, se obtendrán calculando una línea de regresión lineal de cuadrados mínimos, para los puntos de datos residuales obtenidos, mediante el cálculo de la porción inicial del trazado semilogarítmico, por el método de la técnica de residuales. Los puntos de datos residuales, que representan la fase de distribución, se obtienen restando la porción extrapolada de la fase β de los datos experimentales. Resulta crucial determinar la ecuación más exacta para describir la curva de disposición. Quizás el mejor procedimiento sea acomodar la curva completa concentración versus tiempo, mediante un programa computarizado, que proporcione un análisis de regresión no lineal de la curva (Riviere, 1988b, Baggot, 1986).

El perfil de concentración del fármaco en plasma-tiempo es importante, porque representa la única variable, que puede determinarse con exactitud para la mayoría de los fármacos. En otras palabras, es la única fuente fiable de datos experimentales cuantificables. Los coeficientes y exponentes obtenidos por análisis de los datos experimentales (A, B, α y β) son usados para calcular las mejores estimadas de los parámetros farmacocinéticos reales, asociados con el

modelo abierto de doble compartimento, cuyas microconstantes se definen como k_{12} , k_{21} y k_{el} (Baggot, 1986).

La determinación de las microconstantes, permite valorar la contribución relativa de los procesos de distribución y eliminación (que pueden verse alterados en caso de enfermedad), para el perfil concentración-tiempo de un fármaco. También permiten estimar velocidades de transferencia entre compartimientos.

En la realización de un estudio de disposición cinética, una de las características críticas es el diseño de las actividades previamente al inicio de los experimentos. La preparación de los animales en su estado sanitario, el plan de toma de muestras de sangre, el conocimiento del destino, los efectos farmacológico de la droga, y el método analítico para la determinación cuantitativa del fármaco, son varios de los factores previos a tener en cuenta antes de la ejecución del ensayo. Resulta por tanto esencial, que el método de ensayo del fármaco sea sensible y específico. Debe existir conocimiento previo de si se va a determinar el fármaco total, libre en el plasma, en líquidos corporales y si se determinará la proporción fijada a las proteínas del plasma a concentraciones terapéuticas del fármaco. El acopio de esta información es definitiva para interpretar los datos generados en un estudio de disposición de fármacos. De igual manera, el análisis deberá ser realizado para cada animal individualmente. Resulta difícil determinar cual modelo describe mejor la disposición del fármaco en plasma, suero o en sangre completa, tras una dosis única, ya que para este caso es frecuente que datos que se sabe no son lineales aparezcan como tales (Wagner, 1983).

Cuando un fármaco alcanza el equilibrio entre los compartimientos central y periférico de forma rápida en relación con la tasa de eliminación ($k_{12} + k_{21} > k_{el}$), la cinética de disposición del fármaco puede ser

descripta perfectamente, suponiendo que el organismo se comporta como un único compartimento de distribución homogénea, es decir, se ajusta a un modelo de compartimento único. Este modelo presupone que cualquier cambio que se produzca en el plasma, refleja cuantitativamente los cambios que tienen lugar en los niveles de fármaco en los tejidos. Esto no implica necesariamente que las concentraciones de fármaco sean las mismas en todos los tejidos corporales en un determinado momento. El descenso de la concentración de un fármaco en plasma en función del tiempo, puede describirse matemáticamente mediante la expresión monoexponencial (Gibaldi & Perrier, 1975):

$$C_p = B e^{-\beta t}$$

Donde B es la intercepción a tiempo cero de la línea de regresión lineal de cuadrados mínimos, y β la constante de la tasa de eliminación total, siendo el valor negativo de la pendiente de la línea. El valor del coeficiente B es una estimación de la concentración inicial del fármaco en plasma, basado en la obtención instantánea del equilibrio de distribución. Entre los fármacos cuya disposición es descripta por un modelo abierto de doble compartimento se incluye el cloranfenicol (Davis et al, 1973) y la amoxicilina en equinos (Wilson et al, 1988).

Para describir completamente la cinética de distribución de algunos fármacos, puede hacerse necesario analizar los datos según un modelo abierto de tres compartimentos. La expresión matemática que describe el perfil de la concentración del fármaco relacionando plasma y tiempo tras la administración intravenosa de una dosis única es (Gibaldi & Perrier, 1975):

$$C_p = P e^{-\alpha t} + A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

Los valores de P , A , B , π , α y β , pueden ser determinados mediante el trazado semilogarítmico de la concentración del fármaco, en función del tiempo, que es una línea triexponencial. El método idóneo para calcular estos términos, consiste en acomodar la curva mediante el análisis de la regresión de los cuadrados mínimos no lineales. Una vez que son conocidas las constantes experimentales, es posible calcular el volumen aparente del compartimento central (V_c), y las constantes de las tasas individuales asociadas con el modelo abierto de tres compartimentos (k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , k_{el})(Gibaldi & Perrier 1975). El número de compartimentos de distribución es igual al número de expresiones exponenciales precisas para describir la disposición de un fármaco.

Constante de la tasa de eliminación total

Debido a su funcionalidad en el cálculo de los valores cinéticos de los fármacos, la constante de la tasa de eliminación total (β), es probablemente la más importante dentro de ellos.

Es igual al valor negativo de la pendiente de la fase terminal lineal del trazado obtenido al relacionar $\ln C_p$ con el tiempo. El parámetro en cuestión, es un componente de las ecuaciones utilizadas para calcular la vida media, el volumen de distribución (por el método de área), el aclaramiento corporal, las microconstantes de los modelos de más de un compartimento, y los intervalos de dosificación en los planes de dosis múltiples. Es esencial también para determinar las tasas de infusión de fármacos y las constantes de las tasas de absorción, tras la administración de fármacos por vías no intravasculares. El tiempo que tarda un fármaco en alcanzar un nivel constante en el plasma cuando se administra una dosis fija, a intervalos constantes, está relacionado con la magnitud de la semivida de eliminación (Baggot, 1986).

De otro lado, la semivida biológica, se define como el tiempo preciso para que el organismo elimine un cincuenta por ciento de una determinada concentración de un fármaco en particular. Se supone que una vez establecido el equilibrio de distribución, se mantiene constante el cociente entre las cantidades de fármaco presente en los compartimentos periférico y central (Baggot, 1986).

El valor de la semivida se obtiene a partir de la siguiente expresión (Riviere, 1988):

$$T_{1/2} = 0.693/\beta$$

Tal como fue descrito con anterioridad, β es la constante de la tasa de eliminación total, y $T_{1/2}$ es expresada en unidades de tiempo (minutos u horas). Un valor elevado de β , correspondiente a una vida media corta, es indicativo de una eliminación rápida. La tasa de eliminación de fármacos puede verse influenciada por una fijación intensa a las proteínas del plasma, por las tasas de las diversas pautas metabólicas (para compuestos liposolubles predomina la oxidación microsomal hepática), y por la eficacia de los procesos de excreción (particularmente filtración glomerular). Cada vez que transcurre un intervalo de tiempo igual a una vida media del fármaco, se elimina un 50 % del nivel del mismo que estaba presente en el organismo, al comienzo de dicho intervalo. La eliminación exponencial (primer orden) presupone que, por unidad de tiempo, es eliminada una fracción constante del fármaco contenida en el organismo. Los valores de semivida de la mayoría de los fármacos que se usan como agentes terapéuticos en medicina humana y en animales domésticos, son independientes de la dosis administrada, ya que su eliminación total obedece a una cinética de primer orden. Por otro lado, la semivida de un fármaco que se elimina exponencialmente, es independiente de la vía de administración. Sin embargo, la inyección

intravenosa de una dosis única de fármaco, es el único procedimiento satisfactorio para determinar el valor de su semivida de eliminación.

Volumen aparente de distribución

Este parámetro (V_d) puede definirse, como el volumen de fluido que sería preciso para contener la cantidad de fármaco presente en el organismo, si estuviese uniformemente distribuido con una concentración igual a la del plasma (Baggot, 1978a).

Este valor es útil, como una constante de proporcionalidad, que relaciona la concentración en plasma de un medicamento con la cantidad total del mismo en el organismo en cualquier momento, después que se haya alcanzado el equilibrio de distribución. Se calcula según la siguiente ecuación, cuando un modelo abierto de dos compartimentos es el que mejor describe la cinética de disposición del fármaco (Gibaldi & Perrier, 1975) (Baggot, 1978a):

$$V_d(\beta) = \frac{e_l \times V_c}{\beta} = V_c/f_c$$

donde e_l , es la constante de la tasa de eliminación específica para la pérdida de un fármaco del compartimento central, y β es la constante de la tasa para la eliminación total del fármaco en el organismo. V_c es el volumen del compartimento central y f_c es la fracción de la cantidad de fármaco en el organismo que está contenida en el compartimento central.

El método del área, proporciona otro procedimiento satisfactorio para calcular el volumen del parámetro de distribución (Riviere, 1988b)(Baggot, 1978a):

$$V_d(\text{área}) = \text{Dosis}/(\text{área}) \times \beta = \text{Dosis}/(a/\alpha + b/\beta) \beta$$

donde (área) es el área bajo la curva, obtenida al relacionar la concentración de fármaco en plasma con el tiempo, trazada sobre coordenadas aritméticas desde $t = 0$, hasta $t = \infty$, y se expresa en unidades de mg.min/litro. El método de área da un volumen de distribución, que es totalmente equivalente al volumen de distribución, en equilibrio de pseudodistribución, $Vd(\beta)$ según el modelo de doble compartimento (Gibaldi et al, 1969)(Baggot, 1978a) es:

$$Vd(\beta) = Vc/fc$$

El volumen aparente de distribución de un fármaco, da una idea de la amplitud o magnitud de su distribución, aunque no proporciona ninguna clave sobre si la distribución del fármaco es uniforme o limitada a ciertos tejidos. Un amplio volumen aparente de distribución supone una distribución extensa, notable fijación a los tejidos, o ambos hechos.

Aclarado corporal

El aclarado de un fármaco (ClB), se define como el volumen de sangre libre de un fármaco, por los diversos procesos de eliminación (biotransformación y excreción), por unidad de tiempo; es un concepto farmacocinético de importancia considerable y se describe mediante la siguiente ecuación (Baggot, 1978a):

$$ClB = el \times Vc = \beta \times Vd(\text{área}) = (0.693/T_{1/2}) Vd(\text{área})$$

El aclarado corporal puede ser calculado dividiendo la dosis administrada, por la superficie total bajo la curva, obtenida al relacionar

el nivel del fármaco en plasma, con el tiempo en un eje de coordenadas (Riviere, 1988). El área bajo la curva (AUC) puede calcularse según:

$$\text{AUC} = \int_0^{t^*} C_p dt + nC_p(t^*)/\beta$$

donde t^* es el tiempo en que se recogió la última muestra de sangre, $C_p(t^*)$ es la última concentración del fármaco medida en plasma, y β es la constante de la tasa de eliminación total. El área desde tiempo 0 hasta t^* puede calcularse usando la regla de los triángulos y trapecoides (Baggot, 1986).

La semivida de eliminación es una función compleja para la mayoría de los fármacos y encierra varios procesos farmacológicos como la distribución, biotransformación y excreción renal del fármaco. El aclarado permite, por otra parte, expresar las tasas de eliminación de fármaco del organismo independiente a estos procesos (Baggot, 1978b).

Cálculo de regímenes de administración

Para el cálculo de regímenes de administración se han utilizado, clásicamente, ecuaciones. Anteriormente hemos trabajado según Baggot (1977), Button (1980) y Errecalde (1983). Las ecuaciones asumen un modelo monocompartimental, dado que se trabaja sobre las pendientes terminales, en que la única variable es la eliminación.

Para el cálculo de dosis de mantenimiento se utiliza la siguiente expresión:

$$D_m = C_p(\text{min}) \cdot V_d B (e^{+\beta t} - 1)$$

En la que D_m : Dosis de mantenimiento, $C_p(\min)$ es la concentración que se fijó como mínima para el plan. $V_c B$ es el volumen de distribución obtenido por extrapolación, e es la base de los logaritmos naturales, β es la constante de tasa de eliminación y t es el intervalo entre dosis.

Para el cálculo de la dosis de ataque, se utiliza la siguiente expresión:

$$D_a = D_m (1/1 - e^{-\beta t})$$

Donde D_a es dosis de ataque y DM es la dosis de mantenimiento.

Actualmente, y con el avance del conocimiento en quimioterapia antibacteriana, se clasifican los antibióticos en dos grandes grupos: Aquellos que tienen actividad concentración dependiente, con elevada residualidad (aminoglucósidos, quinolonas), y aquellos con actividad tiempo dependiente, con moderada actividad residual (penicilinas, macrólidos) (Craig, 1998).

Ha sido demostrado que, para el caso de los beta lactámicos, es necesaria una cobertura de aproximadamente un 50 % del tiempo entre dosis por encima de la concentración inhibitoria mínima del agente etiológico para asegurarse más de un 80 % de posibilidades de éxito terapéutico. Esto cambia las reglas del juego, mientras antes nos debíamos esforzar para estar siempre por encima de la CIM durante todo el tratamiento, este concepto se relativiza y podemos trabajar con mayor elasticidad.

6. MATERIALES Y METODOS

6.1 Materiales

- 49 Equinos mestizos adultos, sanos, de ambos sexos.
- Amoxicilina sódica
- Amoxicilina trihidrato
- Lipopolisacacárido de toxina de *Escherichia coli* serotipo 025-86
- Bozales y maneadas
- Cronómetro
- Afeitadora, algodón, alcohol, jabón, yodo povidona.
- Agujas y jeringas descartables, jeringas heparinizadas,
- Tubos de centrifuga estériles y tapones de goma
- Tubos de hemólisis estériles
- Placas de Petri estériles
- Placas de vidrio estériles de 25 x 25 cm.
- Pipetas Pasteur estériles
- Centrifuga
- Estufa de cultivo
- Freezer
- Balanza digital para grandes animales
- Medio agar Mueller-Hinton
- *Sarcina lútea* ATCC 9341
- Gradillas
- Erlenmeyer de 2 litros
- Tubos para líquido sinovial rotulados, con tapones de goma.
- Sonda nasogástrica
- Embudo

6.2 Métodos

6.2.1 Manejo de los animales previamente al estudio

Previamente al estudio, los animales fueron pesados, desparasitados, y se realizó un chequeo individual del estado clínico de cada uno de ellos, constatando su buen estado general y descartando animales heridos y/o en estado de desnutrición.

Se llevó a cabo un rasurado de las regiones yugular y carpal, previamente a la administración del fármaco y a la extracción de las muestras. La cantidad de sangre tomada por muestra fue 5 ml, mientras que la de sinovia fue de 0.5 a 1 ml.

6.2.2 Muestreo

La droga fue administrada en dosis de 40 mg/Kg en la vena yugular derecha, y en la zona isquiotibial, para las vías IV e IM respectivamente. Se utilizaron jeringas y agujas descartables, con las que se tomaron las muestras de sangre. Las muestras fueron tomadas previamente, y a los siguientes tiempos post-administración (para la vía IV): 5, 10, 15, 20 y 30 minutos y 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 y 48 horas. En el caso de la vía IM, nuevamente una muestra previa y, luego de la administración, a los siguientes tiempos: 10, 20, 30 minutos y 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 y 48 horas. En el caso de la VO, el esquema de extracción fue el mismo que el de la vía IM. Las muestras obtenidas se coagularon en el sitio experimental, y el suero fue separado por centrifugación (3000 r.p.m. x 10 min.) y almacenado en freezer (-20°C) hasta ensayo.

6.2.3 Muestreo de líquido sinovial

6.2.3.1 Materiales

Para el muestreo del líquido sinovial se utilizaron los mismos materiales descritos en el numeral 6.1. Se utilizaron jeringas de 1 ml lubricadas con heparina, para evitar la coagulación del líquido sinovial en el caso de punción de articulaciones inflamadas.

Los volúmenes de las muestras oscilaron entre 0,5 y 1 ml. En todos los casos se obtuvieron muestras basales algunas horas antes del inicio del experimento. Luego de la administración del medicamento, se obtuvieron muestras a los siguientes tiempos: 30, minutos y 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, y 72 horas.

6.2.3.2 Método

La preparación de los animales se realizó de la misma manera como fue descrito en el numeral 6.2.1. Las muestras fueron tomadas de la articulación del carpo, para ello la zona fue rasurada y desinfectada siguiendo la técnica de Van Pelt (1962).

Las muestras obtenidas fueron centrifugadas, el sobrenadante separado y almacenado en tubos debidamente rotulados en freezer a -20° C hasta su análisis.

6.3 Elección de la dosis

Se utilizó una dosis de amoxicilina sódica para la vía IV, y trihidrato para , las vías IM y VO, de 40 mg/kg, reportada como la dosis máxima tras revisión bibliográfica (Moore, 1993). El objetivo del uso de una dosis elevada fue, por una parte, el de optimizar los resultados del método microbiológico (algo netamente vinculado al análisis farmacocinético a realizarse posteriormente), a través de la medición de concentraciones francamente inhibitorias sobre la bacteria test, y por la otra, la posibilidad de atacar bacterias sobre el rango necesario para superar la CIM de bacterias de baja sensibilidad a la droga estudiada (esto a los efectos de aportar al conocimiento terapéutico de esta molécula, en este sistema).

6.4 Inducción de la artritis aséptica

Una vez realizada la toma de muestras para el análisis farmacocinético en suero y líquido sinovial, en equinos sanos, se procedió a inducir artritis séptica en un grupo de 7 equinos.

Si bien han sido descriptas diferentes metodologías para la inducción de artritis, desde adyuvante de Freund (Toutain et al, 1994), carragenina (Owens et al, 1995), bacterias (*Staphylococcus aureus*) (Whitehair, 1992), hasta interleukinas en los trabajos más modernos (Hardy et al, 1998). Obviamente, la inyección de bacterias es el procedimiento que mejor vincula el modelo con la realidad, sin embargo, la inyección de lipopolisacárico de *Escherichia Coli*, tiene todos los componentes de la infección, pero en forma aséptica, por lo que se lo eligió. Se siguió el mismo procedimiento de preparación para los animales descrito en el numeral anterior, y se inyectó una dosis de 0,08 µg/Kg

(Firth et al, 1988) de lipopolisacárido de toxina *E. coli* en el carpo del miembro anterior derecho, con el objetivo de estudiar la evolución clínica, hematológica y sinovial de la inflamación.

Una vez estandarizado el modelo, se procedió a inducir la artritis aséptica en los animales de los grupos correspondientes a las diferentes vías de administración de amoxicilina.

La amoxicilina fue administrada de la misma manera y dosis como se describió en la primera experiencia, y se tomaron muestras a los mismos tiempos descritos previamente.

Para la valoración de la evolución de la artritis, se midieron los siguientes parámetros generales para cada uno de los animales objetivo del estudio:

1. Frecuencia cardíaca
2. Frecuencia respiratoria
3. Temperatura rectal

De la misma manera se recogieron datos de los siguientes parámetros locales:

1. Temperatura de la articulación
2. Circunferencia de la articulación
3. Flexión
4. Dolor a la presión, a la flexión y a la extensión.
5. Claudicación

Como complemento al análisis fisiológico, se realizó un análisis hematológico y sinovial (Van Pelt, 1974) a efectos de determinar la

incidencia de la inflamación, para el cual se analizaron los siguientes parámetros:

Sangre:

1. Análisis hematológicos y bioquímicos

En muestras seriadas en función del tiempo

Sinovia:

1. Análisis celular y bioquímico (leucocitos, proteínas)

2. Color y apariencia física

3. PH

En muestras seriadas en función del tiempo

Posteriormente se llevó a cabo el mismo procedimiento de análisis, para muestras de líquido sinovial y sangre una vez inducida la artritis en los mismos períodos y volúmenes descritos para la primera experiencia.

6.5 Determinación de la amoxicilina en las muestras obtenidas

6.5.1 Puesta a punto del método microbiológico

6.5.1.1 Materiales

- Medio de cultivo Mueller Hinton
- Amoxicilina
- Cilindros de acero inoxidable de 8 mm de diámetro externo y 5.4 mm de diámetro interno (estériles)
- Pipetas automáticas

- Suero equino libre de antibiótico
- Placas de vidrio de 25 x 25 cm y 2.5 cm de altura (estériles)
- *Sarcina lutea* ATCC 9341
- Planilla para la ubicación de los cilindros en la placa
- Marcadores al solvente
- Vernier
- Estufa de cultivo (37° C)
- Ansa de platino
- Material de vidrio estándar

6.5.1.2 Preparación del inóculo

El microorganismo que se utilizó para la determinación de la amoxicilina en suero y líquido sinovial, fue la cepa ATCC 9341 de *Sarcina lutea*.

Se preparó una suspensión madre de 1 ml en 100 ml de solución fisiológica estéril, obteniéndose una dilución de 10. Antes de usar se diluye 1/10 y a partir de esta solución se prepara una suspensión con 50 % de transmitancia en el fotocolorímetro. De ésta, un mililitro se inocula en el medio de cultivo cuyo volumen es de 120 ml.

6.5.1.3 Preparación de las soluciones patrones

Fueron pesados 10 mg de droga pura, esta cantidad fue disuelta en 10 ml de buffer fosfato pH 7, dando como resultado una solución de 1 mg/ml de amoxicilina.

A partir de esta solución madre se prepararon diluciones de 100 µg/ml, 5 µg/ml, 3.75 µg/ml, 1.875 µg/ml, 1.25 µg/ml y 0.625 µg/ml utilizando como disolvente suero equino o líquido sinovial según las muestras a analizar.

6.5.1.4 Preparación de las placas

Para la preparación de las placas se pesaron 4.44 g de medio Mueller Hinton cuya fórmula es:

- Infusión de carne
- Hidrolizado de caseína
- Almidón
- Agar

Estos ingredientes fueron disueltos en 100 ml de agua destilada, la cual se agitó constantemente, hasta que el medio estuvo completamente disuelto y se calentó a ebullición aproximadamente por 1 minuto. A continuación se llevó al autoclave a 120° C y una atmósfera de presión, durante 20 minutos, una vez retirado del autoclave se colocó en baño María a 50°C. A esta temperatura 1 ml del inóculo de *Sarcina lutea*, fue colocado agitando levemente con el fin de asegurar una distribución homogénea del inóculo en el medio de cultivo.

Se colocó la placa de vidrio estéril, previamente termostatizada, sobre una superficie perfectamente nivelada (la cual poseía en su base externa los números correspondientes a cada cilindro). Se volcó en su interior el medio de cultivo inoculado, se esperó la solidificación y se colocaron sobre la superficie del medio los cilindros de acero inoxidable, previamente esterilizados.

6.5.1.5 Siembra

Con pipeta automática de 100 μ l, se sembraron en los cilindros las diluciones de la droga patrón y las muestras, anotándose el número de cilindro que recibió cada muestra en la planilla. Estas muestras fueron sembradas por cuadruplicado.

Las placas así sembradas fueron llevadas a estufa de cultivo a 37°C por 18 horas.

Una vez transcurrido el período de incubación, los halos de inhibición obtenidos fueron medidos por medio de un Vernier. Los diámetros de los halos de inhibición fueron promediados, y con esos valores se trazó una línea de regresión, considerando diámetro del halo, en relación a la concentración y obteniéndose de esta manera, coeficiente de correlación (r), pendiente y ordenada en el origen.

Los diámetros de los halos de inhibición generados por las muestras de concentraciones desconocidas fueron interpolados en la línea de regresión, de la que se extrapolaron las correspondientes concentraciones.

6.6. Metodología Farmacocinética y estadística

6.6.1. Las concentraciones fueron graficadas en paper aritmético y semilogarítmico. Fueron examinadas visualmente, concentraciones máximas en suero y sinovia, tiempos a las que se produjeron, tiempos de no detección en suero y sinovia, fueron determinados.

6.6.2. Las concentraciones fueron cargadas en computadora y los datos analizados por medio de programas de análisis lineal (Sedman y Wagner, 1976).

6.6.3. Los datos fueron analizados por medio de programas de análisis no lineal ponderado de mínimos cuadrados, a través del paquete de programas ADAPT (D'Argenio y Schumitzky, 1979), que usa el algoritmo Simplex (Nelder y Mead, 1965). El análisis se llevó a cabo por metodología compartimental, utilizando modelos de uno, dos y tres compartimientos abiertos.

6.6.4. Con las sumas de cuadrados obtenidas previamente, se utilizó el test MAICE (Yamahoka et al, 1978) que utiliza el criterio de información de Akaike (AIC) (Akaike, 1973a y b; Akaike, 1976; Errecalde y Mariño, 1990). El criterio de información de Akaike se basa en la siguiente expresión:

$$AIC = N \ln Re + 2p$$

Donde N es el número de datos, p es el número de parámetros y $\ln Re$ es el logaritmo natural de Re que es la suma de cuadrados de los valores residuales entre valores experimentales y teóricos.

6.6.5. Cálculo de parámetros farmacocinéticos: Fueron obtenidos por medio de los métodos clásicamente utilizados (Gibaldi y Perrier, 1975, Baggot, 1977).

6.6.6. Tratamiento estadístico: Se analizó la pertenencia de las muestras correspondientes a los diferentes parámetros a poblaciones normales o no. En caso de normalidad, las comparaciones fueron realizadas por metodología paramétrica (análisis de la varianza). En caso de no

normalidad, las comparaciones fueron realizadas por medio de pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis). Se fijó un nivel de probabilidad de 0,05 para considerar la existencia de diferencias estadísticamente significativas (Clarke, 1980).

7. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos, luego del estudio farmacocinético de amoxicilina en suero y líquido sinovial, en equinos sanos; los resultados del estudio del modelo de artritis aséptica inducida; y los resultados del estudio farmacocinético de la amoxicilina en suero y líquido sinovial, en equinos con artritis aséptica inducida.

En las Tablas del número IV al VII se presentan las concentraciones séricas individuales y promedios de amoxicilina en función del tiempo, luego de su administración por las vías IV (solución al 17 %), IM (suspensión al 10%), IM (suspensión al 17%) y VO (suspensión al 5 %) en equinos sanos.

En las Tablas del número VIII al X se presentan las concentraciones séricas individuales y promedios de amoxicilina en función del tiempo, luego de su administración vía IV, IM (10%) y VO en equinos con artritis aséptica inducida.

En las Tablas del número XI a la XIV se presentan las concentraciones en líquido sinovial de amoxicilina, luego de su administración por vía IV, IM (suspensión al 10%), IM (suspensión al 17%) y VO, en equinos sanos.

En las Tablas del número XV al XVII se presentan las concentraciones en líquido sinovial, de amoxicilina, luego de su administración vía IV, IM (suspensión al 10%) y VO en equinos con artritis aséptica inducida.

En las Tablas del número XVIII a la XXI se presentan los parámetros farmacocinéticos séricos de amoxicilina, luego de su

administración vía IV, IM (suspensión al 10%), IM (suspensión al 17%) y VO, en equinos sanos.

En las Tablas del número XXII a la XXIV se presentan los parámetros farmacocinéticos séricos de amoxicilina, luego de su administración vía IV, IM (suspensión al 10 %) y VO, en equinos con artritis aséptica inducida.

En las Tablas del número XXV a la XXVIII se presentan los parámetros farmacocinéticos en líquido sinovial de amoxicilina luego de su administración vía IV, IM (suspensión al 10%), IM (suspensión al 17%) y VO, en equinos sanos.

En las Tablas del número XXIX a la XXXI se presentan los parámetros farmacocinéticos en líquido sinovial de amoxicilina luego de su administración por las vías IV, IM (suspensión al 10 %), y VO, en equinos con artritis aséptica inducida.

En la Tabla XXXII se puede observar una comparación, entre las concentraciones de amoxicilina en función del tiempo, tras su administración vía IV en suero, y líquido sinovial, en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

En la Tabla XXXIII se puede observar una comparación de las concentraciones de la amoxicilina en suero y sinovia en función del tiempo, tras su administración IM, en suspensiones al 10 y al 17 %, en equinos sanos.

En la Tabla XXXIV se puede observar una comparación de las concentraciones de amoxicilina en suero y sinovia en función del tiempo,

tras su administración IM, en suspensión al 10 %, en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

En la Tabla XXXV se puede observar una comparación de las concentraciones de amoxicilina en función del tiempo, tras su administración VO, en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

En la Tabla XXXVI se presentan los valores encontrados en laboratorio tras el análisis del líquido sinovial durante el desarrollo del modelo de artritis aséptica inducida.

En la Tabla XXXVII se presenta la comparación entre parámetros farmacocinéticos en suero y líquido sinovial de animales sanos y artríticos luego de la administración de amoxicilina intravenosa.

En la Tabla XXXVIII se presenta la comparación entre parámetros farmacocinéticos en suero y líquido sinovial de animales sanos y artríticos luego de la administración de amoxicilina intramuscular en suspensión al 10 %.

En la Tabla XXXIX se presenta la comparación entre parámetros farmacocinéticos en suero y líquido sinovial de animales sanos y artríticos luego de la administración de amoxicilina oral.

En la figura 6 se presenta la evolución de las concentraciones séricas de amoxicilina en función del tiempo, luego de su administración por vía IV en equinos sanos y con artritis aséptica inducida

En la figura 7 se presenta la evolución de las concentraciones de amoxicilina en líquido sinovial en función del tiempo, luego de su

administración por vía IV en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

En la figura 8 se presenta la evolución de las concentraciones séricas de amoxicilina en función del tiempo, luego de su administración por vía IM en suspensiones del 10 y 17 %, en equinos sanos.

En la figura 9 se presenta la evolución de las concentraciones de amoxicilina en líquido sinovial en función del tiempo, luego de su administración IM en suspensiones del 10 y 17 % en equinos sanos.

En la figura 10 se presentan las curvas en conjunto, que representan la evolución de las concentraciones séricas de amoxicilina en función del tiempo, luego de su administración IM (en suspensión al 10 %) en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

En la figura 11 se presenta la curva que representa la evolución de las concentraciones en líquido sinovial, de amoxicilina en función del tiempo, luego de su administración IM (en suspensión al 10%) en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

En la figura 12 se presenta la curva que representa la evolución de las concentraciones séricas, de amoxicilina en función del tiempo, luego de su administración VO en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

En la figura 13 se presenta la curva que representa la evolución de las concentraciones, de amoxicilina en líquido sinovial, en función del tiempo, luego de su administración VO, en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

En la figura 14 se presenta la curva que representa la evolución de las concentraciones séricas de amoxicilina en función del tiempo, luego de su administración IV, IM (10%) y VO, en equinos sanos.

En la figura 15 se presentan las curvas en conjunto, que representan la evolución de las concentraciones séricas de amoxicilina, en función del tiempo, luego de su administración IV, IM (10%) y VO, en equinos con artritis aséptica inducida.

En la figura 16 se presentan las curvas en conjunto, que representan la evolución de las concentraciones en líquido sinovial de amoxicilina, en función del tiempo, luego de su administración IV, IM (10%) y VO, en equinos sanos.

En la figura 17 se presentan las curvas en conjunto, que representan la evolución de las concentraciones en líquido sinovial de amoxicilina, en función del tiempo, luego de su administración IV, IM (10%) y VO, en equinos con artritis aséptica inducida.

En la figura 18 se presenta la curva que representa la variación de la frecuencia cardíaca en función del tiempo como parámetro del modelo de inducción de artritis aséptica.

En la figura 19 se presenta la curva que representa la variación de la frecuencia respiratoria en función del tiempo como parámetro del modelo de inducción de artritis aséptica.

En la figura 20 se presenta la curva que representa la variación de la temperatura rectal en función del tiempo como parámetro del modelo de inducción de artritis aséptica.

En la figura 21 se presenta la curva que representa la variación de leucocitos en líquido sinovial en función del tiempo como parámetro del modelo de inducción de artritis aséptica.

En la figura 22 se presentan las curvas promedio en función del tiempo del análisis de las proteínas en líquido sinovial como parámetros del modelo de inducción de artritis aséptica.

En la figura 23 se presentan las curvas porcentuales en función del tiempo de los signos clínicos como parámetro del modelo de inducción de artritis aséptica.

7.1 Tablas

Tabla IV: Concentraciones séricas individuales y promedios de amoxicilina sódica en solución al 17 % luego de su administración intravenosa en 6 equinos sanos ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
5 min	1	63.25	71.06	---	---	53.7	69.1	64.28
10 min	2	---	52.9	43.6	42.3	42.7	54.2	47.14
15 min	3	46.8	45.16	34.6	32.8	37.2	44.4	40.16
20 min	4	37.9	38.26	26.6	29	31.3	39.5	33.76
30 min	5	29.88	29	18.25	20.1	25	30.9	25.52
1 h.	6	17.6	13.96	8.88	11.1	12.5	16.3	13.39
1.5 h.	7	9.7	----	6.51	7.03	7	6.45	7.34
2 h.	8	5.88	5.72	4.35	4.99	4.5	3.98	4.9
4 h.	9	1.91	2.14	2.06	1.79	1.8	1.05	1.79
6 h.	10	0.64	1.03	0.86	0.71	0.66	0.49	0.73
8 h.	11	0.24	0.56	0.45	0.41	0.34	0.24	0.36
10 h.	12	0.04	0.24	0.18	0.2	0.15	0.09	0.15
12 h.	13	0	0.01	0.01	0.01	0	0	0.005
24 h.	14	----	----	----	----	----	----	----
48 h.	15	----	----	----	----	----	----	----
	R	0.97	0.97	0.92	0.92	0.96	0.99	
	A	2.35	2.35	1.9	1.9	1.01	2.71	
	B	2.1	1	1.6	1.6	1.43	1.36	
	Dosis mg	17.400	18.400	14.100	19.000	16.200	18.100	

Tabla V: Concentraciones séricas individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 % luego de su administracion intramuscular en 6 equinos sanos ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
10 min	1	1.45	1.33	1.09	1.13	2.18	1.74	1.49
20 min	2	1.68	----	1.13	1.74	2.24	1.92	1.74
30 min	3	1.8	1.4	1.16	1.97	2.55	2.04	1.82
1h.	4	2.03	1.53	1.24	2.14	2.61	2.13	1.95
2 h.	5	2.32	1.82	1.70	2.34	2.63	2.2	2.17
4 h.	6	2.03	1.99	1.85	2.2	2.7	2.35	2.19
6 h.	7	----	2.14	1.62	2.04	2.39	1.98	2.03
8 h.	8	1.56	1.59	1.39	1.83	1.94	1.74	1.68
10 h.	9	1.22	1.15	1.05	1.26	1.41	1.31	1.23
12 h.	10	----	1.02	0.91	0.9	1.09	1	0.98
24 h.	11	0.78	0.81	0.73	0.66	0.89	0.66	0.76
48 h.	12	0.67	----	0.5	0.47	0.76	0.52	0.58
72 h.	13	0.37	0.31	0.22	0.38	0.47	0.43	0.36
	R	0.96	0.92	1	0.96	0.97	1	
	A	1.56	2.1	1.98	2.2	1.9	1.76	
	B	1.70	1.4	1.32	1.14	1.64	1.56	
	Dosis mg	13.200	16.000	13.600	13.200	14.800	14.000	

Tabla VI: Concentraciones séricas individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 17 % luego de su administración intramuscular en 6 equinos sanos ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
10 min	1	0.73	0.82	0.63	0.77	0.62	0.51	0.68
20 min	2	0.9	1.04	0.87	0.90	0.71	0.55	0.83
30 min	3	---	1.97	0.98	0.98	0.90	0.7	0.93
1 h.	4	1.01	1.11	1.02	1	0.97	0.86	1
2 h.	5	1.12	---	1.05	1.06	0.99	0.92	1.03
4 h.	6	1.21	1.19	1.12	1.17	1.06	1.03	1.13
6 h.	7	1.06	1.12	1.02	0.98	1.03	0.95	1.03
8 h.	8	0.85	1.0	0.83	0.76	0.90	0.82	0.86
10 h.	9	0.66	0.85	0.70	0.70	0.79	0.73	0.74
12 h.	10	0.51	---	0.62	0.64	0.72	0.66	0.59
24 h.	11	0.35	0.42	0.40	0.55	---	---	0.43
48 h.	12	0.30	0.30	0.32	---	---	---	0.31
	R	0.1	0.99	0.92	0.96	0.97	0.96	
	A	1.1	0.96	2.1	1.66	1.8	2.2	
	B	3	3.1	1.4	2.53	2	1.14	
	Dosis mg	14100	19000	18400	18400	14000	12600	

Tabla VII: Concentraciones séricas individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5 % luego de su administración vía oral en equinos sanos ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
10 min	1	0.35	0.47	0.5	0.42	0.13	0.24	0.35
20 min	2	0.58	0.55	0.59	0.72	0.37	0.32	0.52
30 min	3	1.33	0.92	1.4	1.16	0.77	0.84	1.07
1 h.	4	1.8	1.29	1.73	1.58	1.12	1.66	1.53
2 h.	5	1.46	0.04	1.33	1.43	0.92	1.34	1.25
4 h.	6	1.05	0.71	0.98	1.1	0.51	0.98	0.89
6 h.	7	0.64	0.36	0.65	0.73	0.39	0.51	0.56
8 h.	8	0.4	0.20	0.28	0.36	0.11	0.35	0.28
10 h.	9	0.23	0	0.21	0.21	0	0.1	0.13
12 h.	10	0.04	0	0.1	0.06	0	0	0.033
24 h.	11	0	0	----	----	----	----	0
48 h.	12	0	0	----	----	----	----	
	R	0.95	0.99	0.99	0.99	0.95	0.99	
	A	1.4	1.1	1.5	1.5	1.4	2.1	
	B	1.6	3	2.5	2.5	1.6	1.36	
	Dosis mg	20.400	17.200	20.400	17.200	25.000	21.900	

Tabla VIII: Concentraciones séricas individuales y promedios de amoxicilina sódica en solución al 17 % luego de su administración intravenosa en 6 equinos con artritis aséptica inducida ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
5 min	1	78.5	71.5	55.1	44.9	57.4	69.8	62.87
10 min	2	57	54.2	44.8	32.1	45.9	48.5	47.08
15 min	3	46.1	42.5	35.4	24.45	35.3	32.5	36.04
20 min	4	39.1	33.8	28.31	19.95	29.6	26.6	29.56
30 min	5	28.4	24.9	22.37	15.59	23.1	21.45	22.64
1 h.	6	15.9	17.7	11.15	12.04	13	14.79	14.1
1.5 h.	7	9.7	9.95	----	8.72	7	9.93	9.06
2 h.	8	6.2	5.98	5.55	5.52	4.3	6.35	5.65
4 h.	9	1.5	2.06	2.05	2.35	1.4	3.76	2.19
6 h.	10	0.55	0.75	1.16	1.11	0.59	1.2	0.89
8 h.	11	0.26	0.4	0.67	0.51	0.28	0.67	0.47
10 h.	12	0.12	0.19	0.29	0.36	0.09	0.35	0.21
12 h.	13	0.05	0.02	0.01	0.06	0	0.10	0.04
24 h.	14	0	0	0	0	----	0.001	0
48 h.	15	0	0	0	0	----	----	
	r	0.99	0.99	1.2	1	0.93	0.92	
	A	1.94	1.7	1.56	1.56	1.8	1.9	
	B	1.38	1.6	1.67	1.67	1.8	1.6	
	Dosis mg	15.600	15.200	16.400	15.200	18.400	15.600	

Tabla IX: Concentraciones séricas individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 %, luego de su administración intramuscular en 6 equinos con artritis aséptica inducida($\mu\text{g/mL}$)

TIEMPO	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
10 min	1	1.7	1.59	1.64	1.19	1.28	1.48	1.48
20 min	2	2	1.76	1.86	1.44	1.68	1.68	1.76
30 min	3	2.06	1.84	2.01	1.64	1.91	1.81	1.88
1h.	4	2.1	1.92	2.09	1.75	2.06	2.04	1.99
2 h.	5	2.21	2.1	2.23	1.78	2.11	2.09	2.09
4 h.	6	2.3	2.32	2.29	1.91	2.21	2.31	2.22
6 h.	7	2.15	2.08	2.0	1.87	1.84	1.96	1.98
8 h.	8	1.82	1.81	1.79	1.76	1.56	1.84	1.76
10 h.	9	1.25	1.12	1.15	1.24	1.13	1.15	1.17
12 h.	10	1.06	1.02	0.89	1.17	1.02	0.99	1.03
24 h.	11	0.88	0.92	0.73	0.74	0.69	0.73	0.78
48 h.	12	0.77	0.53	0.60	0.6	0.43	0.60	0.61
72 h.	13	0.31	0.22	0.27	0.19	0.22	0.26	0.25
	R	1	0.99	0.98	0.98	0.96	0.97	
	A	2	2	2.1	2.1	1.56	1.8	
	B	1.32	1.25	1.34	1.34	1.70	1.5	
	Dosis Mg	13.600	18.000	17.600	13.600	14.000	18.000	

Tabla X: Concentraciones séricas individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5 % luego de su administración vía oral en 6 equinos con artritis aséptica inducida ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
10 min	1	0.21	0.13	0.41	0.1	0.34	0.19	0.23
20 min	2	0.27	0.75	0.73	0.31	0.97	0.39	0.57
30 min	3	0.84	1	1.2	0.51	1.13	1.03	0.95
1 h.	4	1.31	1.74	1.77	1.15	1.54	1.65	1.53
2 h.	5	1.14	1.4	1.25	1.07	1.38	1.36	1.27
4 h.	6	0.75	0.95	1.04	0.75	1.01	0.98	0.91
6 h.	7	0.47	0.62	0.74	0.56	0.47	0.68	0.59
8 h.	8	0.3	0.35	0.41	0.28	0.26	0.29	0.32
10 h.	9	0.17	0.11	0.18	0.13	0.1	0	0.12
12 h.	10	0.05	0.05	0.07	0.06	0.08		0.05
24 h.	11	0	0	0	0.001	0		0
48 h.	12				0		0	
	R	1	0.99	0.93	1	0.94	0.98	
	A	1.4	1.7	1.63	1.6	1.7	2.7	
	B	1.8	1.6	1.84	1.95	1.6	1	
	Dosis mg	15.600	16.400	14.800	15.600	17.600	14.800	

Tabla XI: Concentraciones individuales y promedios de amoxicilina sódica en solución al 17 %, en líquido sinovial tras su administración vía intravenosa en equinos sanos ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
30 min	1	1.65	1.81	1.28	1.86	1.41	1.06	1.51
1 h.	2	1.7	1.6	1.35	1.71	1.52	1.25	1.52
2 h.	3	1.65	1.45	1.1	1.43	1.58	1.23	1.4
4 h.	4	1.52	1.2	0.97	1.37	1.04	1.12	1.2
6 h.	5	0.5	0.49	0.6	0.64	0.8	0.82	0.71
8 h.	6	0.39	0.39	0.4	0.4	0.33	0.5	0.4
12 h.	7	0.19	----	0.10	0.14	0	0.12	0.11
24 h.	8	----	----					----
48 h.	9	----	----					----
	R	0.95	0.95	0.97	0.97	0.97	0.93	
	A	1.25	1.25	1.3	1.3	1.27	1.61	
	B	3	3	2.75	2.75	1.25	1.41	
	Dosis mg	17.400	18.400	14.100	19.000	16.200	18.100	

Tabla XII: Concentraciones individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 % en líquido sinovial tras su administración vía intramuscular en equinos sanos ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
30 min	1	0.17	0.65	0.4	0.12	0.58	0.33	0.38
1 h.	2	0.44	0.86	0.79	0.66	0.95	0.78	0.75
2 h.	3	0.86	0.9	0.84	0.83	1.08	1.02	0.92
4 h.	4	0.96	0.98	0.89	0.94	1.16	1.09	1
6 h.	5	1	1.06	0.94	1.01	1.23	1.16	1.07
8 h.	6	0.91	1.04	0.98	1.09	1.22	1.22	1.08
12 h.	7	0.78	0.82	0.9	0.83	1.16	0.92	0.9
24 h.	8	0.58	0.67	0.8	0.7	1.02	0.70	0.75
48 h.	9	0.43	0.47	0.55	0.57	0.7	0.52	0.54
72 h.	10	0.24	0.21	0.21	0.22	0.21	0.24	0.22
	R	0.96	0.99	0.99	1	0.98	0.98	
	A	2.1	1.8	1.74	2.3	1.92	1.92	
	B	1.2	1.64	1.5	1.15	1.45	1.45	
	Dosis mg	13.200	16.000	13.600	13.200	14.800	14.000	

Tabla XIII: Concentraciones individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 17 % en líquido sinovial tras su administración vía intramuscular en equinos sanos ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
30 min	1	0.44	0.42	0.34	0.41	0.38	0.36	0.39
1 h.	2	0.48	0.44	0.39	0.53	0.49	0.46	0.47
2 h.	3	0.51	0.46	0.54	0.55	0.60	0.56	0.54
4 h.	4	0.54	0.52	0.55	0.56	0.65	0.66	0.58
6 h.	5	0.56	0.57	0.58	0.62	0.69	0.7	0.62
8 h.	6	0.58	0.63	0.62	0.68	0.5	0.63	0.61
12 h.	7	0.48	0.52	0.55	0.53	----	0.47	0.51
24 h.	8	0.37	0.4	0.43	0.41			0.4
48 h.	9	0.19	0.17	0.21	0.21			0.2
	R	0.98	0.98	0.97	0.97	0.97	0.93	
	A	1.1	1.1	1.3	1.3	1.2	1.61	
	B	3	3	2.7	2.7	1.2	1.4	
	Dosis mg	14.100	19.000	18.400	18.400	14.000	12.600	

Tabla XIV: Concentraciones individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5 % en líquido sinovial tras su administración vía oral en equinos sanos ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
30 min	1	0.39	0.53	0.28		0.35	0.55	0.42
1 h.	2	0.62	0.64	0.53	0.4	0.44	0.69	0.55
2 h.	3	0.68	0.68	0.56	0.64	0.59	0.73	0.65
4 h.	4	0.52	0.55		0.57	0.44	0.64	0.54
6 h.	5	0.4	0.42	0.37	0.35	0.25	0.45	0.37
8 h.	6	0.22	0.22	0.25	0.15	0	0.26	0.18
12 h.	7	0.11	0.1	0.09	0.07		0	0.06
24 h.	8	0	0					0
48 h.	9	0	0					0
	R	0.98	0.98	0.95	0.95	0.97	0.93	
	A	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.6	
	B	3	3	3	3	1.2	1.4	
	Dosis mg	20.400	17.200	20.400	17.200	25.000	21.900	

Tabla XV: Concentraciones individuales y promedios de amoxicilina sódica en solución al 17 % en líquido sinovial tras su administración vía intravenosa en equinos con artritis aséptica inducida ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
30 min	1	3.3	3.07	2.8	2.6	2.49	2.95	2.87
1 h.	2	3.13	2.97	2.74	2.49	2.32	2.83	2.74
2 h.	3	2.9	2.75	2.53	2.29	2.08	2.64	2.53
4 h.	4	2.35	2.42	2.21	1.99	1.71	2.35	2.17
6 h.	5	1.89		1.89	1.7	1.43	2.1	1.97
8 h.	6	1.46	1.22	1.57	1.43	1.14	1.8	1.44
12 h.	7	0.65	0.76	1.19	0.87	0.75	1.29	0.92
24 h.	8	0.35	0.35	0.70	0.5	0.36	0.9	0.53
48 h.	9	0.17	0.1	0.15	0.22	0.10	0.15	0.15
	R	0.98	0.98	0.98	1	1	1	
	A	1.7	1.7	1.7	1.9	2.02	1.3	
	B	1.77	1.77	1.77	1.55	1.43	2.9	
	Dosis mg	15.600	15.200	16.400	15.200	18.400	15.600	

Tabla XVI: Concentraciones individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 % en líquido sinovial tras su administración vía intramuscular en equinos con artritis aséptica inducida ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
30 min	1	0.89	0.82	0.98	0.91	1.06	0.97	0.94
1 h.	2	1.04	1.16	1.26	0.99	1.17	1.16	1.11
2 h.	3	1.2	1.26	1.27	1.11	1.33	1.23	1.23
4 h.	4	1.39	1.35	1.33	1.36	1.45	1.36	1.37
6 h.	5	1.27	1.13	1.21	1.19	1.37	1.51	1.28
8 h.	6	1.19	1.04	1.14	1.15	1.25	1.40	1.20
12 h.	7	1.04	0.96	0.99	1.06	0.97	1.05	1.01
24 h.	8	0.94	0.85	0.75	0.84	0.86	0.87	0.95
48 h.	9	0.77	0.60	0.66	0.55	0.75	0.64	0.66
72 h.	10	0.26	0.12	0.16	0.3	0.12	0.32	0.21
	R	0.96	0.99	0.95	0.95	0.98	0.98	
	A	1.8	1.8	1.96	1.96	1.92	1.92	
	B	1.3	1.64	1.33	1.33	1.45	1.45	
	Dosis mg	13.600	18.000	17.600	13.600	14.000	18.000	

Tabla XVII: Concentraciones individuales y promedios de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5 % en líquido sinovial tras su administración vía oral en equinos con artritis aséptica inducida ($\mu\text{g/mL}$)

Tiempo	Muestra	F	E	D	C	B	A	Promedio
10 min	1	0.21	0.13	0.41	0.1	0.34	0.19	0.23
20 min	2	0.27	0.75	0.73	0.31	0.97	0.39	0.57
30 min	3	0.84	1	1.2	0.51	1.13	1.03	0.95
1 h.	4	1.31	1.74	1.77	1.15	1.54	1.65	1.53
2 h.	5	1.14	1.4	1.25	1.07	1.38	1.36	1.27
4 h.	6	0.75	0.95	1.04	0.75	1.01	0.98	0.91
6 h.	7	0.47	0.62	0.74	0.56	0.47	0.68	0.59
8 h.	8	0.3	0.35	0.41	0.28	0.26	0.29	0.32
10 h.	9	0.17	0.11	0.18	0.13	0.1	0	0.12
12 h.	10	0.05	0.05	0.07	0.06	0.08		0.05
24 h.	11	0	0	0	0.001	0		0
48 h.	12				0		0	
	R	1	0.99	0.93	1	0.94	0.98	
	A	1.4	1.7	1.63	1.6	1.7	2.7	
	B	1.8	1.6	1.84	1.95	1.6	1	
	Dosis mg	15.600	16.400	14.800	15.600	17.600	14.800	

Tabla XVIII: Parámetros farmacocinéticos séricos individuales y promedios obtenidos tras la administración intravenosa de amoxicilina sódica en solución al 17 % en equinos sanos.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
A ($\mu\text{g/mL}$)	49.903	72.085	72.77	52.319	36.538	63.489	57.85	14.18
α (1/min)	3.12	4.963	5.07	4.115	3.9	3.191	4.06	0.84
B ($\mu\text{g/mL}$)	26.324	28.515	16.6	17.537	27.53	19.877	22.73	5.33
β (1/h)	0.63263	0.5719	0.528	0.537	0.68	0.5783	0.5877	0.058
T1/2 α (min)	13.33	8.38	8.19	10.1	10.62	13.03	10.608	2.206
T1/2 β (h)	1.1	1.21	1.32	1.29	1.02	1.20	1.19	0.113
K21	1.49	1.82	1.37	1.435	2.07	1.2	1.564	0.32
Kel	1.32	1.56	1.95	1.54	1.29	1.538	1.534	0.237
K12	0.94	2.15	2.275	1.677	1.23	1.031	1.55	0.57
Vc (mL)	440.79	339.99	375.94	480.99	524.43	403.04	427.53	68.33
VdB (mL/Kg)	1276.4	1178.33	2024.1	1915.95	1220.43	1690.4	1550.93	374.17
Vd β (mL/Kg)	922.5	911.64	1391.26	1379.37	994.88	1071.9	1111.92	219.48
Cl B (mL/min. Kg)	583.6	521.36	734.59	740.72	676.52	619.88	646.11	87.02
Vdss (mL/Kg)	718.28	741.63	1000.22	1043.09	836.05	749.32	848.1	140.89
Vdarea (mL/Kg)	1035.11	1202.2	1870.56	1762.53	1182.95	1284.58	1389.65	342.03
AUC t-0 ($\mu\text{g.h/mL}$)	50.64	48.28	33.5	34.98	41.11	44.67	42.2	6.98
AUC ∞ ($\mu\text{g.h/mL}$)	51.31	48.87	34.02	35.5	41.77	45.23	42.78	7.02
MRT (h)	1.61	2.44	2.82	2.68	2.18	1.29	2.17	0.61

Tabla XIX: Parametros farmacocinéticos séricos individuales y promedios obtenidos tras la administración intramuscular de amoxicilina trihidrato en suspensión al 17 % en equinos sanos

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.04	1.18	1.04	1.07	1.09	1.01	1.075	0.063
β (1/h)	0.031	0.031	0.028	0.031	0.029	0.0294	0.03	0.0013
T1/2ab (min)	3.11	6.24	6.94	6.75	11.82	16.13	8.5	4.67
T1/2 β (h)	22.28	22.28	24.57	22.17	23.49	23.57	23.12	0.9
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.21	1.19	1.12	1.17	1.06	1.03	1.13	0.07
Tmax (h)	4	4	4	4	4	4	4	
Lag. Obs. (h)	0.27	0.17	0.17	0.17	0.18	0.17	0.17	
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	23.8	27.69	25.44	17.85	10.95	10.10	19.31	7.55
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	23.83	27.73	25.47	17.88	10.98	10.13	19.34	7.55
MRT (h)	17.7	17.22	18.19	10.36	5.82	5.84	12.52	5.92

Tabla XX: Parámetros farmacocinéticos séricos individuales y promedios obtenidos tras la administración intramuscular de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 % en equinos sanos

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.92	1.79	1.52	1.96	2.31	1.95	1.91	0.257
β (1/h)	0.023	0.025	0.026	0.026	0.024	0.025	0.0253	0.0011
T1/2ab (min)	6.07	11.36	8.55	7.41	3.37	2.01	6.46	3.43
T1/2 β (h)	29.12	27.18	26.48	25.86	28.4	27.72	27.46	1.21
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.32	2.14	1.85	2.34	2.7	2.35	2.28	0.28
Tmax (h)	2	6	4	2	4	4	3	1.26
Lag. Obs. (h)	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.25	0.17	
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	61.17	55.3	49.41	54.5	71.29	56.87	58.09	7.5
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	61.2	55.33	49.44	54.53	71.31	56.9	58.12	7.5
MRT (h)	26.39	23.56	25.02	24.54	26.35	25.43	25.22	1.09

Tabla XXI: Parámetros farmacocinéticos séricos individuales y promedios obtenidos tras la administración vía oral de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5 % en equinos sanos.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.11	2.099	2.56	3.58	1.63	2.97	2.66	0.712
β (1/h)	0.3	0.29	0.26	0.3	0.3	0.31	0.29	0.018
T1/2ab (min)	21.88	27	17.47	35.18	17.95	22.93	23.74	6.61
T1/2 β (h)	2.24	2.36	2.62	2.24	2.24	2.23	2.32	0.15
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.8	1.29	1.73	1.58	1.12	1.66	1.53	0.27
Tmax (h)	1	1	1	1	1	1	1	0
Lag. Obs. (h)	0.18	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	8.62	5.22	8.12	10.98	4.37	7.46	7.46	2.4
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	8.93	5.52	8.38	11.28	4.67	7.72	7.75	2.4
MRT (h)	4.38	3.37	4.14	3.55	3.52	3.98	3.82	0.4

Tabla XXII: Parámetros farmacocinéticos séricos individuales y promedios obtenidos tras la administración intravenosa de amoxicilina sódica en solución al 17 % en equinos con artritis aséptica inducida.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
A ($\mu\text{g/mL}$)	78.233	75.238	49.756	51.239	57.703	107.42	69.93	21.95
α (1/min)	40.845	5.275	4.47	6.9	4.2	10.023	5.84	2.3
B ($\mu\text{g/mL}$)	21.48	25.11	21.82	17.21	18.308	27.724	21.94	3.98
β (1/h)	0.534	0.553	0.531	0.45651	0.5461	0.502	0.52	0.036
T1/2 α (min)	10.18	7.88	9.29	6	9.79	4.15	7.88	2.38
T1/2 β (h)	1.3	1.25	1.3	1.52	1.27	1.38	1.34	0.1
K21	1.23	1.73	1.73	2.09	1.44	2.45	1.78	0.44
Kel	1.78	1.69	1.37	1.51	1.59	2.05	1.67	0.24
K12	1.61	2.41	1.91	3.79	1.76	6.02	2.92	1.72
Vc (mL)	336.95	334.83	469.43	490.88	442.04	246.62	387.13	94.86
VdB (mL/Kg)	1563.85	1338.11	1539.87	1952.35	1835.26	1211.95	1573.56	282.63
Vd β (mL/Kg)	1122.11	1023.09	1211.15	1623.69	1267.03	1015.28	1210.39	225.82
CI B (mL/min. Kg)	599.77	565.87	643.12	741.23	702.85	509.67	627.09	86.38
Vdss (mL/Kg)	778.0	801.27	987.7	1318.04	1982.31	859.51	964.97	222.18
Vdarea (mL/Kg)	1248.51	1196.31	1439.09	1861.92	1541.65	1286.66	1429.02	247.87
AUC t-0 ($\mu\text{.h/mL}$)	49.81	50.22	43.45	39.07	39.36	51.51	45.57	5.66
AUC ∞ ($\mu\text{g.h/mL}$)	50.35	50.78	43.97	39.53	39.91	52.02	46.09	5.68
MRT (h)	1.5	1.88	2.52	2.14	1.53	50.02	1.94	0.39

Tabla XXIII: Parámetros farmacocinéticos séricos individuales y promedios obtenidos tras la administración intramuscular de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 % en equinos con artritis aséptica inducida.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2	2	2	1.9	1.95	1.97	1.99	0.061
β (1/h)	0.025	0.029	0.028	0.03	0.032	0.028	0.029	0.0021
T1/2ab (min)	3.88	6.03	6.77	8.81	6.7	6.56	6.46	1.58
T1/2 β (h)	26.86	23.37	24.13	23.1	21.66	24.32	23.91	1.73
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.3	2.32	2.29	1.91	2.21	2.31	2.22	0.16
Tmax (h)	4	4	4	4	4	4	4	0
Lag. Obs. (h)	0.17	0.17	0.20	0.17	0.17	0.19	0.17	
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	65.61	60.6	56.86	55.75	51.03	56.98	57.81	4.91
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	65.63	60.63	56.88	55.78	51.06	57.01	57.83	4.9
MRT (h)	26.18	24.5	24.89	24.36	22.81	24.74	24.58	1.08

Tabla XXIV: Parámetros farmacocinéticos séricos individuales y promedios obtenidos tras la administración vía oral de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5 % en equinos con artritis aséptica inducida.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.03	2.92	2.69	3.67	2.47	2.4	2.7	0.563
β (1/h)	0.27	0.31	0.27	0.34	0.29	0.25	0.29	0.033
T1/2ab (min)	23.13	25.19	22.29	52.12	20.35	16.97	26.68	12.77
T1/2 β (h)	2.51	2.18	2.52	2.04	2.36	2.76	2.4	0.26
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.31	1.74	1.77	1.15	1.54	1.65	1.53	0.25
Tmax (h)	1	1	1	1	1	1	1	0
Lag. Obs. (h)	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	6.37	7.69	8.45	6.28	7.42	7.21	7.24	0.82
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	6.64	8.01	8.73	6.62	7.71	7.47	7.53	0.82
MRT (h)	4.46	3.89	4.32	4.71	3.99	3.47	4.14	0.45

Tabla XXV: Parámetros farmacocinéticos en líquido sinovial individuales y promedios obtenidos tras la administración intravenosa de amoxicilina sódica en solución al 17 % en equinos sanos.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.19	2.54	2.3	2.87	2.86	2.67	2.7	0.307
β (1/h)	0.23	0.24	0.24	0.24	0.24	0.23	0.24	0.004
T _{1/2ab} (min)	28.76	19.04	24.11	22.22	29.44	34.87	26.37	5.2
T _{1/2} β (h)	2.93	2.87	2.83	2.81	2.8	2.91	2.74	0.27
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.7	1.81	1.35	1.86	1.58	1.25	1.59	0.25
T _{max} (h)	1.05	0.55	1	0.58	2	2	1.20	0.66
Lag. Obs. (h)	0.53	0.55	0.57	0.58	0.6	0.57	0.5	
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	10.38	7.48	7.25	9.04	7.73	8.45	8.39	1.18
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	10.62	7.72	7.49	9.29	7.98	8.69	8.63	1.18
MRT (h)	4.35	3.41	4.57	4.33	3.65	4.71	4.17	0.52

Tabla XXVI: Parámetros farmacocinéticos en líquido sinovial individuales y promedios obtenidos tras la administración intramuscular de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 % en equinos sanos.

Parám.	A	B	C	D	E	F	Promedio	DS
B ($\mu\text{g/mL}$)	1.23	1.42	1.07	1.06	1.11	1.04	1.16	0.15
β (1/h)	0.021	0.022	0.019	0.019	0.021	0.020	0.021	0.001
T1/2ab (min)	28.46	35.84	23.99	22.28	25.40	33.98	28.33	5.52
T1/2 β (h)	32.38	31.17	36.03	35.86	32.34	34.34	33.69	2.02
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	1.22	1.23	1.09	0.98	1.06	1.00	1.10	0.11
Tmax (h)	8.00	6.00	8.00	8.00	6.00	6.00	7.00	1.1
Lag. Obs. (h)	0.5	0.55	0.55	0.58	0.50	0.50	0.50	0
AUC O-T ($\mu\text{g.h/mL}$)	45.05	56.47	43.74	45.03	41.17	37.82	44.88	6.31
AUC ∞ ($\mu\text{g.h/mL}$)	45.08	56.49	43.76	45.05	41.20	37.84	44.90	6.31
MRT (h)	27.70	27.79	28.94	28.44	27.57	28.36	28.13	0.53

Tabla XXVII: Parámetros farmacocinéticos en líquido sinovial individuales y promedios obtenidos tras la administración intramuscular de amoxicilina trihidrato en suspensión al 17 % en equinos sanos.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.62	0.63	0.65	0.68	0.68	0.68	0.66	0.028
β (1/h)	0.023	0.025	0.022	0.023	0.024	0.02	0.023	0.0017
T1/2ab (min)	23.27	28.36	38.97	24.71	29.41	33.8	29.75	5.85
T1/2 β (h)	29.3	27.72	31.5	29.78	28.45	33.26	30	2.05
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.58	0.63	0.62	0.68	0.69	0.7	0.65	0.047
Tmax (h)	8.12	8.03	8.03	8.03	6.05	6.35	7,44	
Lag. Obs. (h)	0.55	0.58	0.52	0.5	0.5	0.5	0.5	
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	17.68	18.17	19.62	12.38	4.53	6.81	13.2	6.37
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	17.71	18.19	19.64	12.41	4.56	6.83	13.22	6.36
MRT (h)	19.4	19.99	19.79	11.35	4.37	6.21	13.39	7.04

Tabla XXVIII: Parámetros farmacocinéticos en líquido sinovial individuales y promedios obtenidos tras la administración vía oral de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5 % en equinos sanos.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.06	1.16	0.9	1.4	1.2	1.14	1.16	0.17
β (1/h)	0.19	0.2	0.18	0.26	0.28	0.17	0.21	0.04
T1/2ab (min)	26.36	30.98	25.28	40.44	38.87	28.18	31.69	6.49
T1/2 β (h)	3.63	3.46	3.78	2.58	2.45	4.02	3.32	0.65
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.68	0.68	0.56	0.64	0.59	0.73	0.65	0.063
Tmax (h)	2.17	2.03	2.08	2.05	2.25	2.03	2	0
Lag. Obs. (h)	0.53	0.52	0.5	1.13	0.6	0.5	0.63	0.25
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	4.24	4.37	3.82	3.52	2.37	4.16	3.75	0.74
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	4.43	4.57	4	3.79	2.65	4.33	3.96	0.7
MRT (h)	4.97	4.92	5.11	5.35	3.45	3.89	4.62	0.76

Tabla XXIX: Parámetros farmacocinéticos en líquido sinovial individuales y promedios obtenidos tras la administración intravenosa de amoxicilina sódica en solución al 17 % en equinos con artritis aséptica inducida.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.38	2.46	2.65	2.14	2.01	3.03	2.45	0.369
β (1/h)	0.061	0.07	0.051	0.050	0.065	0.06	0.06	0.006
T1/2ab (min)	36.52	26.89	23.87	22.69	23.46	33.9	27.89	5.83
T1/2 β (h)	11.27	9.78	11.66	13.59	10.64	11.39	11.39	1.27
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.3	3.07	2.8	2.6	2.49	2.95	2.87	0.3
Tmax (h)	0.5	0.63	---	0.55	0.58	0.83	0.62	0.13
Lag. Obs. (h)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	33.21	31.56	41.43	35.45	27.84	46.09	34.83	6.88
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	33.27	31.6	41.4	35.5	27.91	46.75	36.09	6.9
MRT (h)	12.08	11.38	13.93	14.31	12.55	14.3	13.09	1.26

Tabla XXX: Parámetros farmacocinéticos en líquido sinovial individuales y promedios obtenidos tras la administración intramuscular de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 % en equinos con artritis aséptica inducida.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.42	1.46	1.45	1.34	1.62	1.48	1.46	0.093
β (1/h)	0.020	0.029	0.026	0.019	0.03	0.02	0.024	0.0049
T1/2ab (min)	28.74	24.25	25.1	29.81	26.96	24.15	26.5	2.4
T1/2 β (h)	34.36	23.44	26.05	34.7	23.02	34.14	29.29	5.7
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.39	1.35	1.33	1.36	1.45	1.51	1.4	0.07
Tmax (h)	4	4	4.08	4	4	6	4.323	0.82
Lag. Obs. (h)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.52	0.5	0
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	57.57	48.19	49.13	50.98	52.95	55.51	52.39	3.66
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	57.59	48.22	49.16	51	52.98	55.53	52.41	6.36
MRT (h)	28.95	26.2	27.08	27.72	26.89	28	27.47	0.97

Tabla XXXI: Parámetros farmacocinéticos en líquido sinovial individuales y promedios obtenidos tras la administración oral de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5 % en equinos con artritis aséptica inducida.

Parám.	F	E	D	C	B	A	Promedio	DS
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.57	1.56	2.34	1.63	2.56	2.78	2.07	0.55
β (1/h)	0.26	0.32	0.32	0.20	0.32	0.31	0.29	0.048
T _{1/2ab} (min)	29.46	24.48	34.01	38.93	45.25	45.76	36.32	8.58
T _{1/2} β (h)	2.62	2.15	2.15	3.33	2.14	2.18	2.43	0.48
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.96	1.03	1.05	0.89	0.99	0.98	0.98	0.056
T _{max} (h)	2.08	2.03	2	2.17	2	2	2.05	
Lag. Obs. (h)	0.58	0.58	0.5	0.6	0.53	0.6		
AUC O-T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	4.08	3.31	5.12	4.67	5.15	6.11	4.74	0.97
AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	4.35	3.63	5.43	4.88	5.48	6.42	5.03	0.97
MRT (h)	3.68	3.09	4.52	3.9	3.91	5.08	4.03	0.69

Tabla XXXII: Comparación entre las concentraciones en suero y líquido sinovial, en función del tiempo tras la administración vía intravenosa de amoxicilina sódica en solución al 17 % en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

Concentraciones sinoviales

Tiempo	Muestra	Sano	Artritis
30 min	1	1.51	2.87
1 h.	2	1.52	2.74
2 h.	3	1.4	2.53
4 h.	4	1.2	2.17
6 h.	5	0.71	1.97
8 h.	6	0.4	1.44
12 h.	7	0.13	0.92
24 h.	8	0.19	0.53
48 h.	9	0.07	0.15

Concentraciones séricas

Tiempo	Muestra	Sano	Artritis
5 min	1	64.28	62.87
10 min	2	47.14	47.08
15 min	3	40.76	36.04
20 min	4	33.76	29.56
30 min	5	25.85	22.63
1 h.	6	13.59	14.43
1.5 h.	7	7.84	9.06
2 h.	8	4.9	5.65
4 h.	9	1.79	2.79
6 h.	10	0.63	0.89
8 h.	11	0.37	0.47
10 h.	12	0.15	0.621
12 h.	13	0.005	0.24
24 h.	14	0.07	0.27
48 h.	15	0	0.11

Tabla XXXIII: Comparación entre las concentraciones séricas y en líquido sinovial en función del tiempo tras la administración vía intramuscular de amoxicilina trihidrato en suspensiones al 10 y al 17 % en equinos sanos.

Concentraciones sinoviales

Tiempo	Muestra	10%	17%
30 min	1	0.38	0.39
1 h.	2	0.75	0.47
2 h.	3	0.92	0.54
4 h.	4	1.0	0.58
6 h.	5	1.07	0.62
8 h.	6	1.08	0.61
12 h.	7	0.9	0.51
24 h.	8	0.75	0.4
48 h.	9	0.54	0.2
72 h.	10	0.22	

Concentraciones séricas

Tiempo	Muestra	10%	17%
10 min	1	1.49	0.68
20 min	2	1.74	0.83
30 min	3	1.82	0.93
1 h.	4	1.95	1
2 h.	5	2.17	1.83
4 h.	6	2.19	1.13
6 h.	7	2.03	1.03
8 h.	8	1.68	0.86
10 h.	9	1.23	0.74
12 h.	10	0.98	0.59
24 h.	11	0.76	0.43
48 h.	12	0.58	0.31
72 h.	13	0.36	

Tabla XXXIV: Comparación entre las concentraciones séricas y en líquido sinovial de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 % en función del tiempo tras la administración vía intramuscular en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

Concentraciones sinoviales

Tiempo	Muestra	Sano	Artritis
30 min	1	0.38	0.94
1 h.	2	0.75	1.11
2 h.	3	0.92	1.23
4 h.	4	1	1.37
6 h.	5	1.07	1.28
8 h.	6	1.08	1.2
12 h.	7	0.9	1.01
24 h.	8	0.75	0.95
48 h.	9	0.54	0.66
72 h.	10	0.22	0.61

Concentraciones séricas

Tiempo	Muestra	sano	Artritis
10 min	1	1.49	1.48
20 min	2	1.74	1.76
30 min	3	1.82	1.88
1 h.	4	1.95	1.99
2 h.	5	2.17	2.09
4 h.	6	2.19	2.22
6 h.	7	2.03	1.98
8 h.	8	1.68	1.76
10 h.	9	1.23	1.17
12 h.	10	0.98	1.03
24 h.	11	0.76	0.78
48 h.	12	0.58	0.61
72 h.	13	0.36	0.25

Tabla XXXV: Comparación entre las concentraciones séricas y en líquido sinovial, en función del tiempo tras la administración vía oral de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5 % en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

Concentraciones sinoviales

Tiempo	Muestra	sano	C/artritis
30 min	1	0.42	0.52
1 h.	2	0.55	0.84
2 h.	3	0.65	0.98
4 h.	4	0.54	0.7
6 h.	5	0.37	0.46
8 h.	6	0.18	0.44
12 h.	7	0.06	0.19
24 h.	8	0	0
48 h.	9		

Concentraciones séricas

Tiempo	Muestra	Sano	C/artritis
10 min	1	0.35	0.23
20 min	2	0.52	0.57
30 min	3	1.07	0.95
1 h.	4	1.53	1.53
2 h.	5	1.25	1.27
4 h.	6	0.89	0.91
6 h.	7	0.56	0.59
8 h.	8	0.28	0.32
10 h.	9	0.13	0.12
12 h.	10	0.03	0.05
24 h.	11	0	0
48 h.	12		

Tabla XXXVI: Resultados promedios del análisis bioquímico de proteína total, albúmina, globulina, relación albúmina/globulina (A/G) y leucocitos del líquido sinovial obtenido en equinos que recibieron lipopolisacárido de E. coli intracarpiano.

Tiempo (horas)	Leucocitos	A/G	Globulina	Albúmina	Proteína
0	100	1,18	0,7	0,83	1,56
1	300	1	1,27	1,28	2,56
2	25500	0,6	3,26	1,95	3,88
4	133000	0,59	3,91	2,3	6,21
6	190000	0,68	3,61	2,45	5,44
8	70000	0,79	3,3	2,6	5,4
12	18000	0,93	2,75	2,55	5,3
24	3000	1	1,7	1,7	3,4

Figura 6: Concentraciones séricas promedio de amoxicilina sódica en solución al 17% en función del tiempo, tras su administración por la vía intravenosa en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

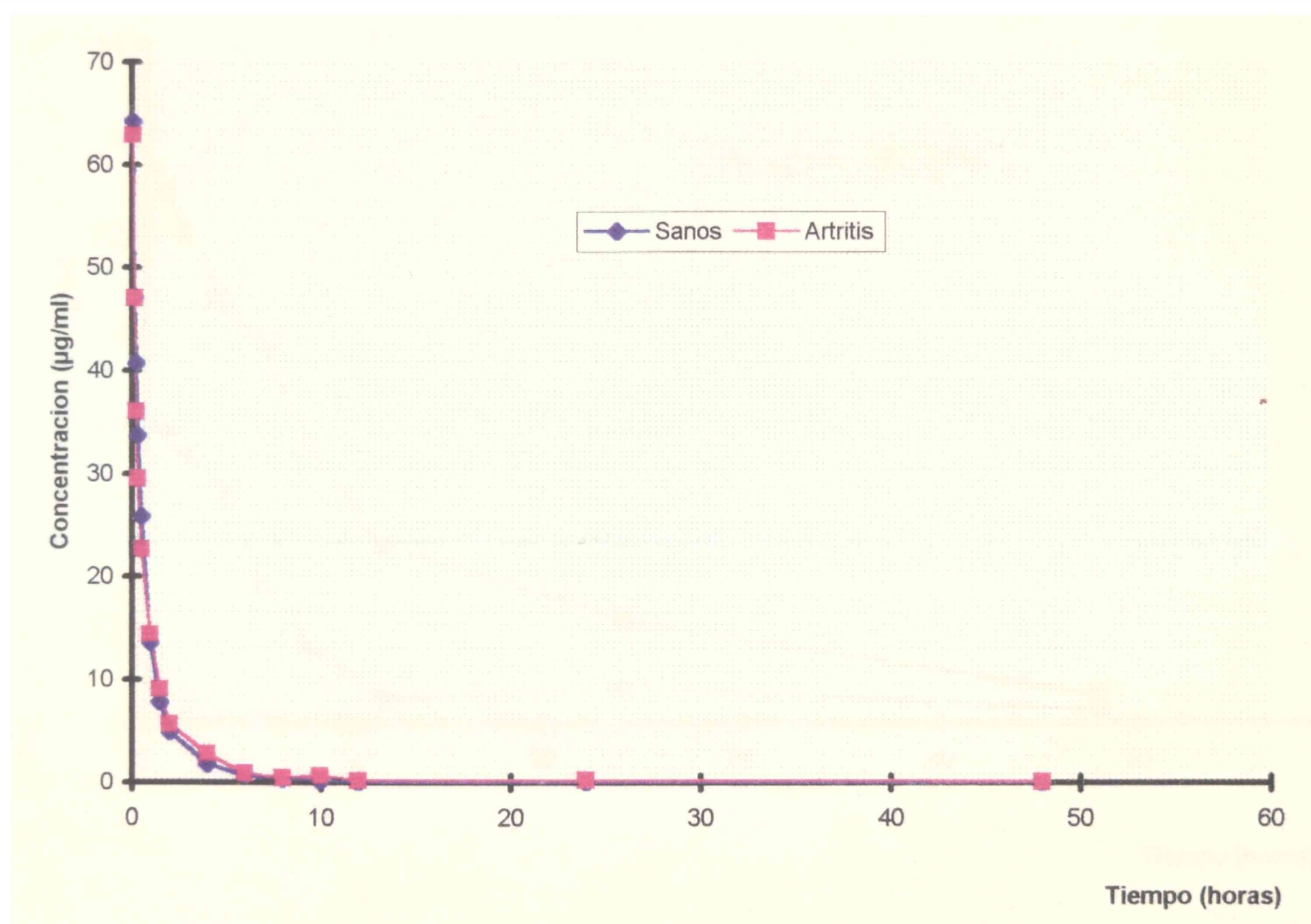


Figura 7: Concentraciones promedios en líquido sinovial, de amoxicilina sódica en solución al 17% en función del tiempo, tras su administración por la vía intravenosa en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

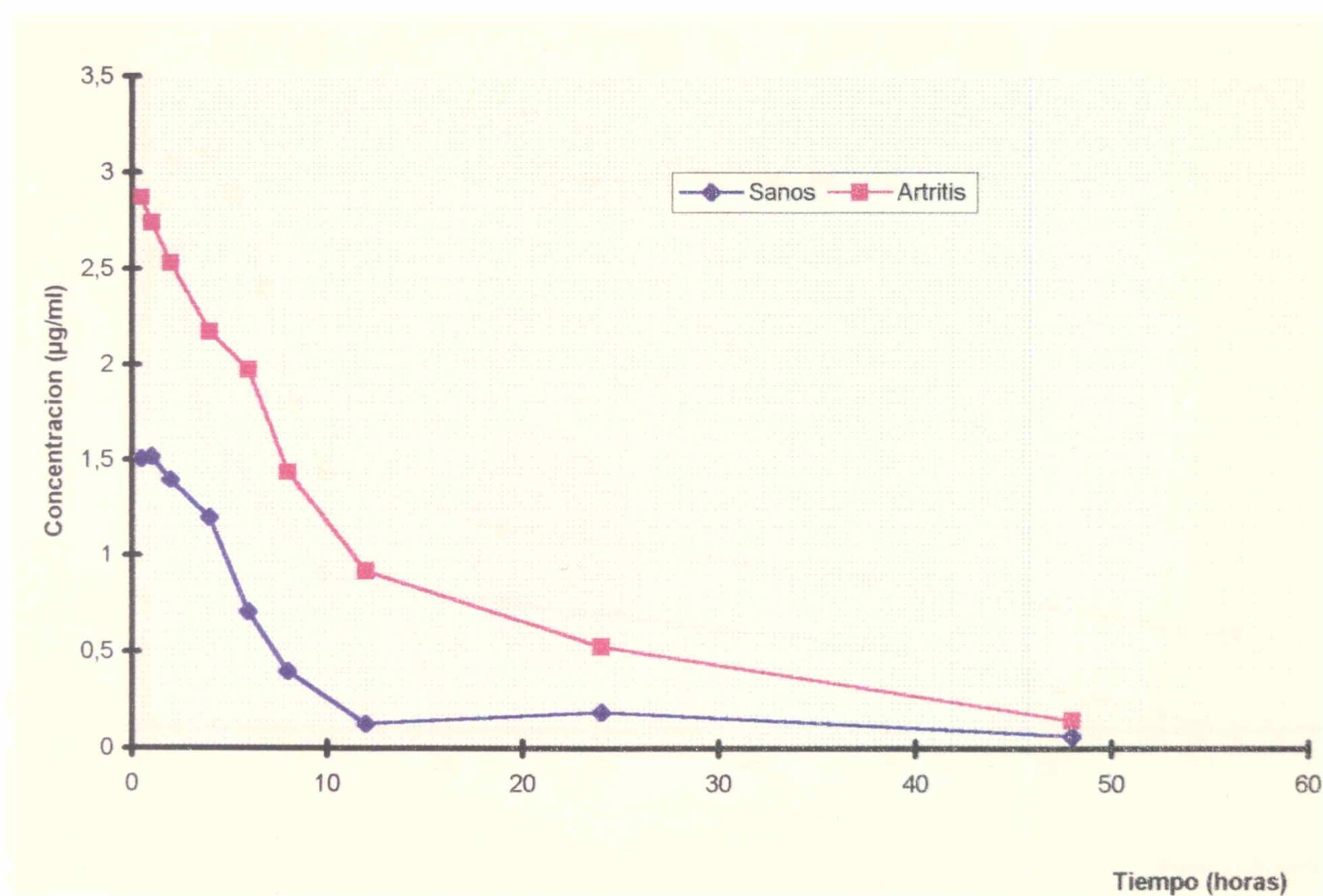


Figura 8: Concentraciones séricas promedio de amoxicilina trihidrato en suspensiones del 10 y 17% en función del tiempo, tras su administración por la vía intramuscular en equinos sanos.

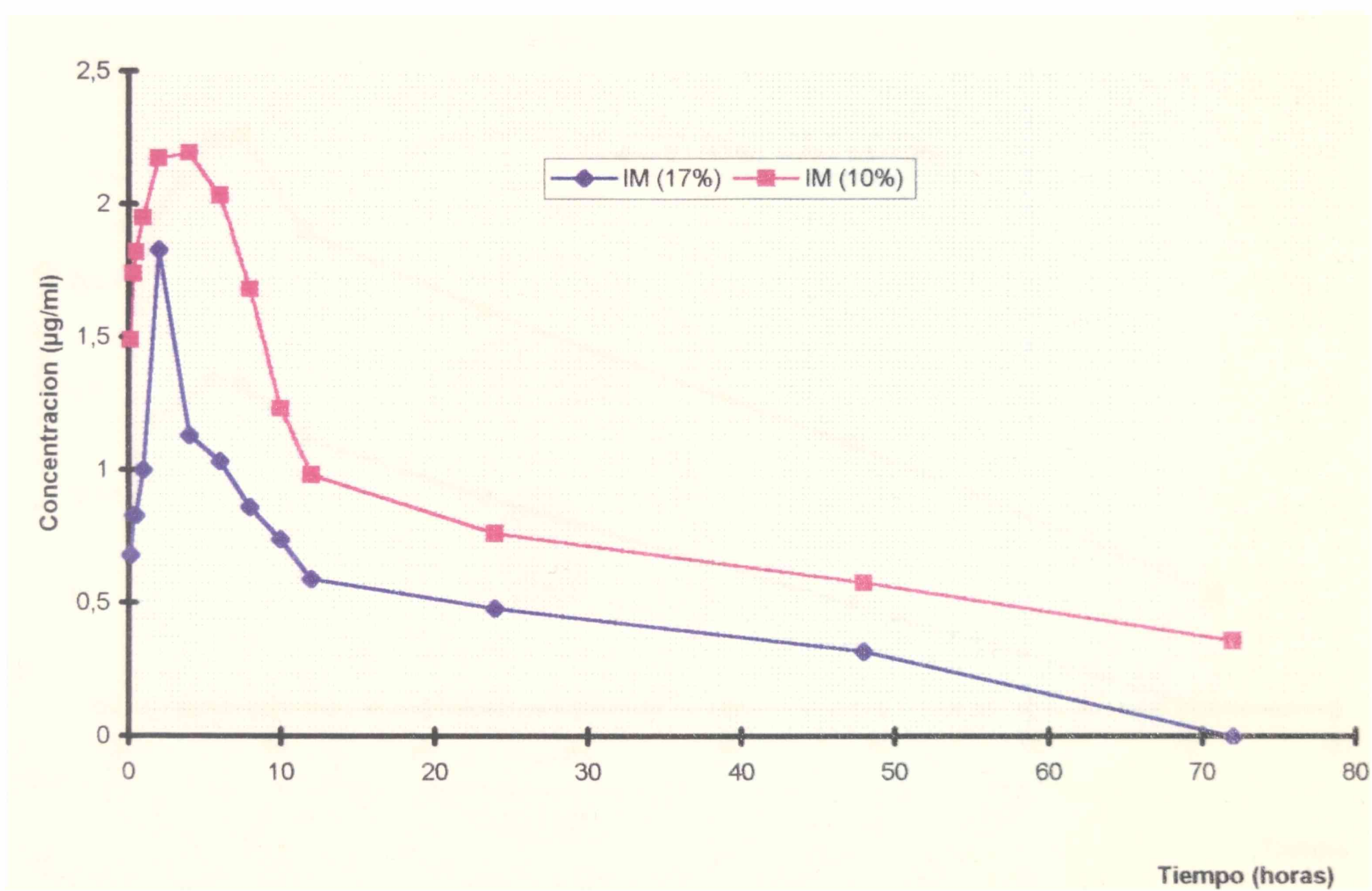


Figura 9: Concentraciones en líquido sinovial promedio de amoxicilina trihidrato en suspensiones del 10 y 17% en función del tiempo, tras su administración por la vía intramuscular, en equinos sanos

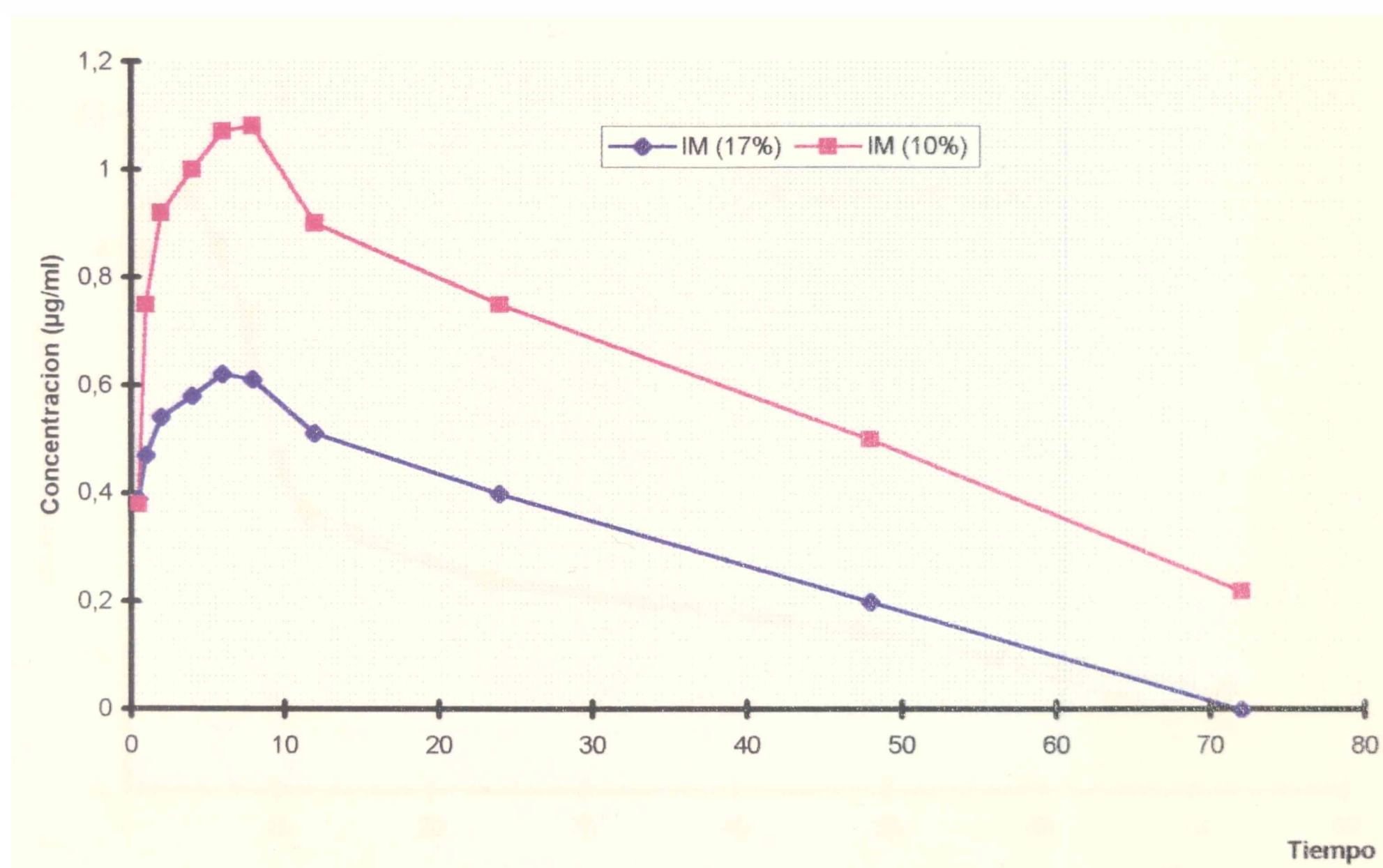


Figura 10: Concentraciones séricas promedio de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10% en función del tiempo, tras su administración por la vía intramuscular, en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

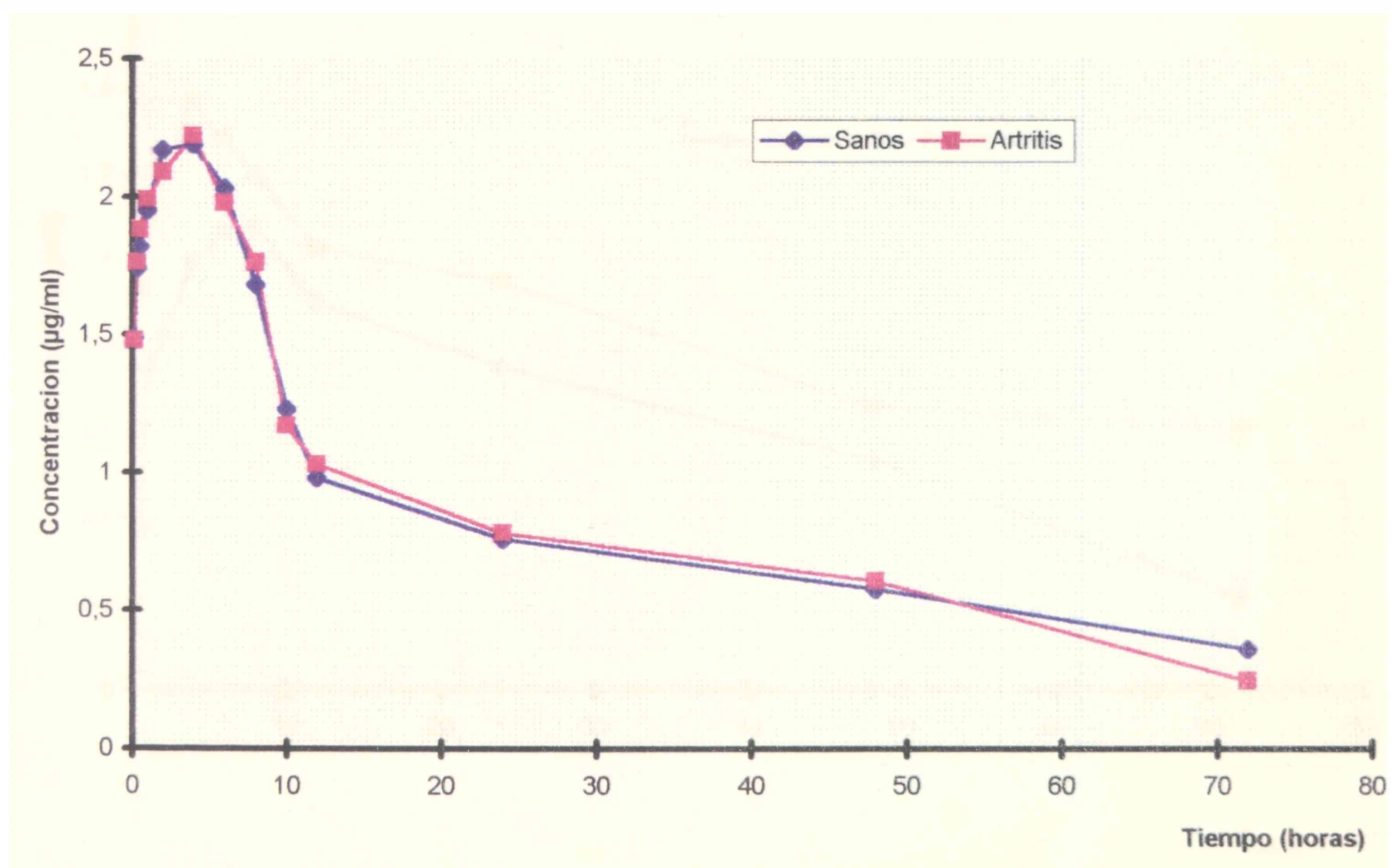


Figura 11: Concentraciones en líquido sinovial promedio de amoxicilina trihidrato en suspensión al 10% en función del tiempo, tras su administración por la vía intramuscular, en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

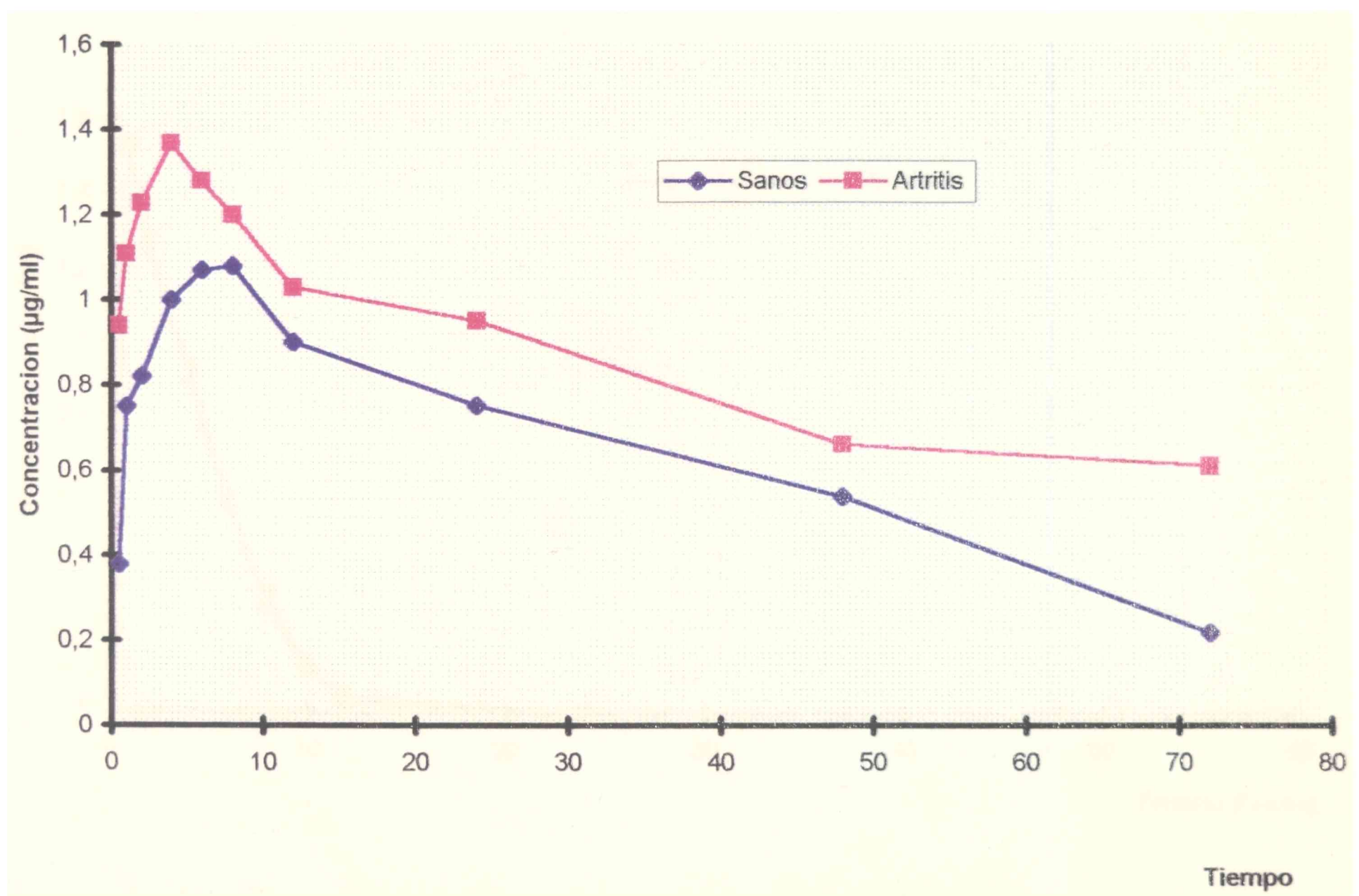


Figura 12: Concentraciones séricas promedio de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5% en función del tiempo, tras su administración por la vía oral en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

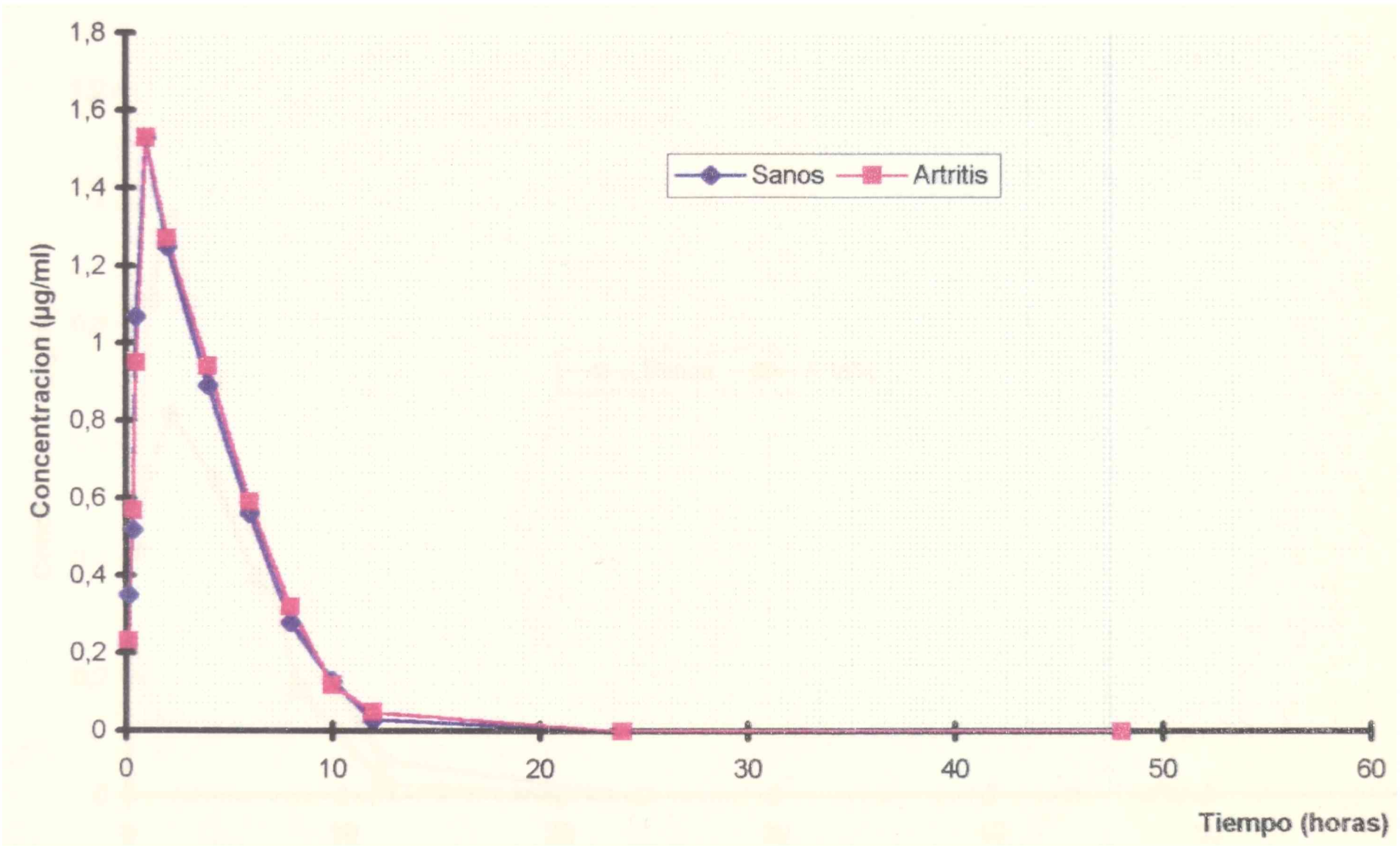


Figura 13: Concentraciones en líquido sinovial promedio de amoxicilina trihidrato en suspensión al 5% en función del tiempo, tras su administración por la vía oral, en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

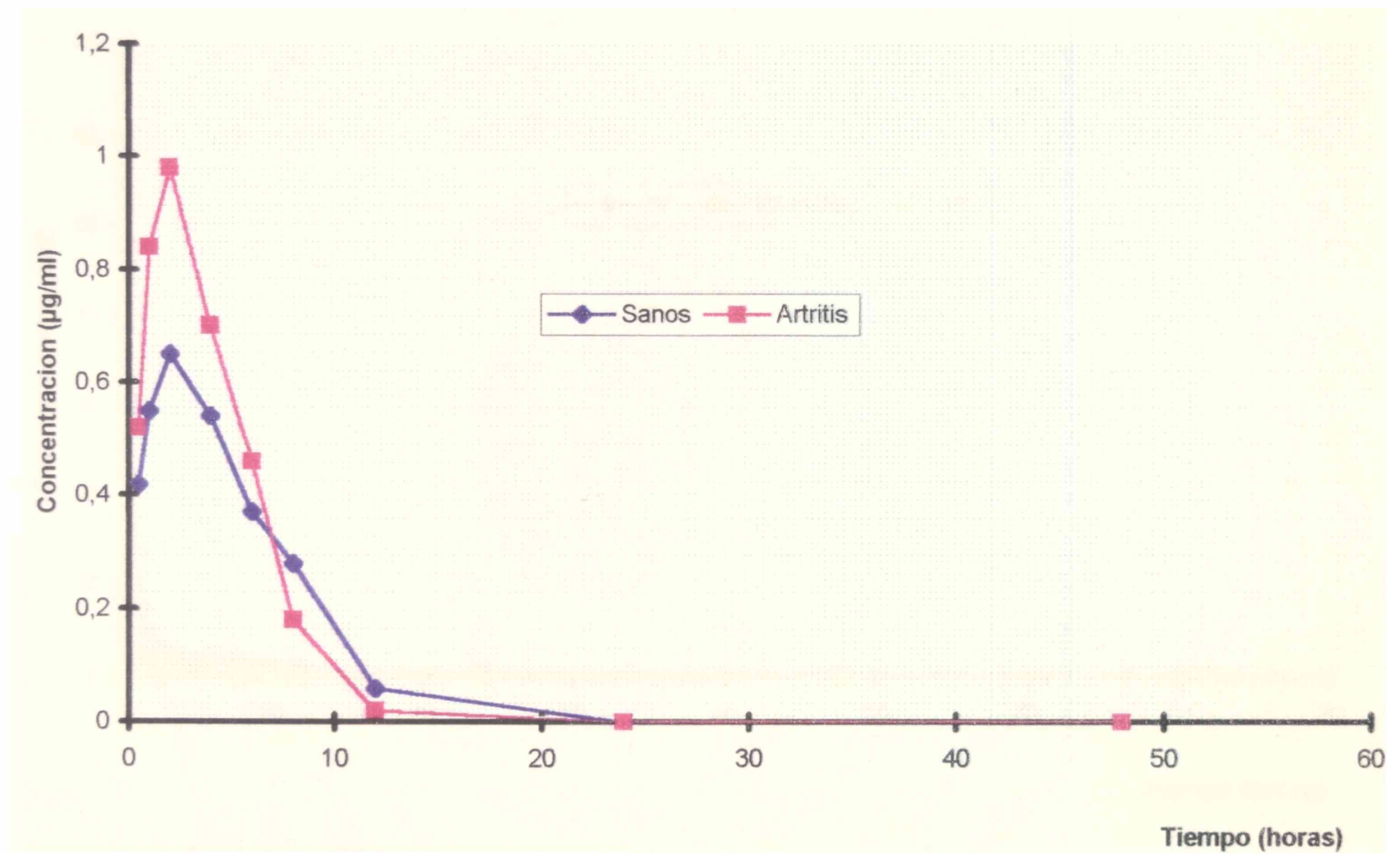


Figura 14: Concentraciones séricas promedio de amoxicilina en función del tiempo, tras su administración por la vía intravenosa, intramuscular (10%) y oral en 18 equinos sanos.

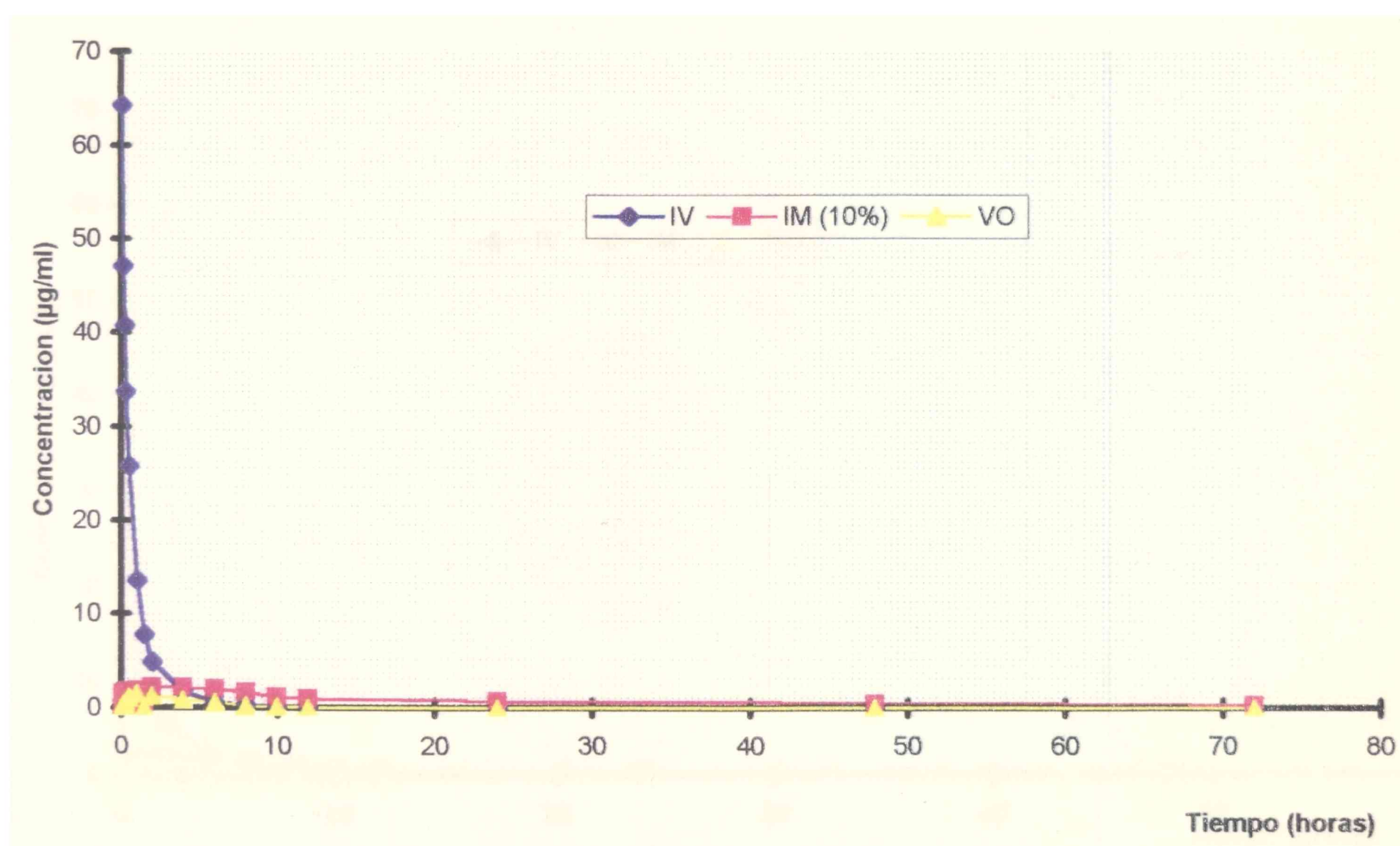


Figura N° 15: Concentraciones séricas promedio de amoxicilina en función del tiempo, tras su administración por las vías intravenosa, intramuscular (10%) y oral en 18 equinos con artritis aseptica inducida.

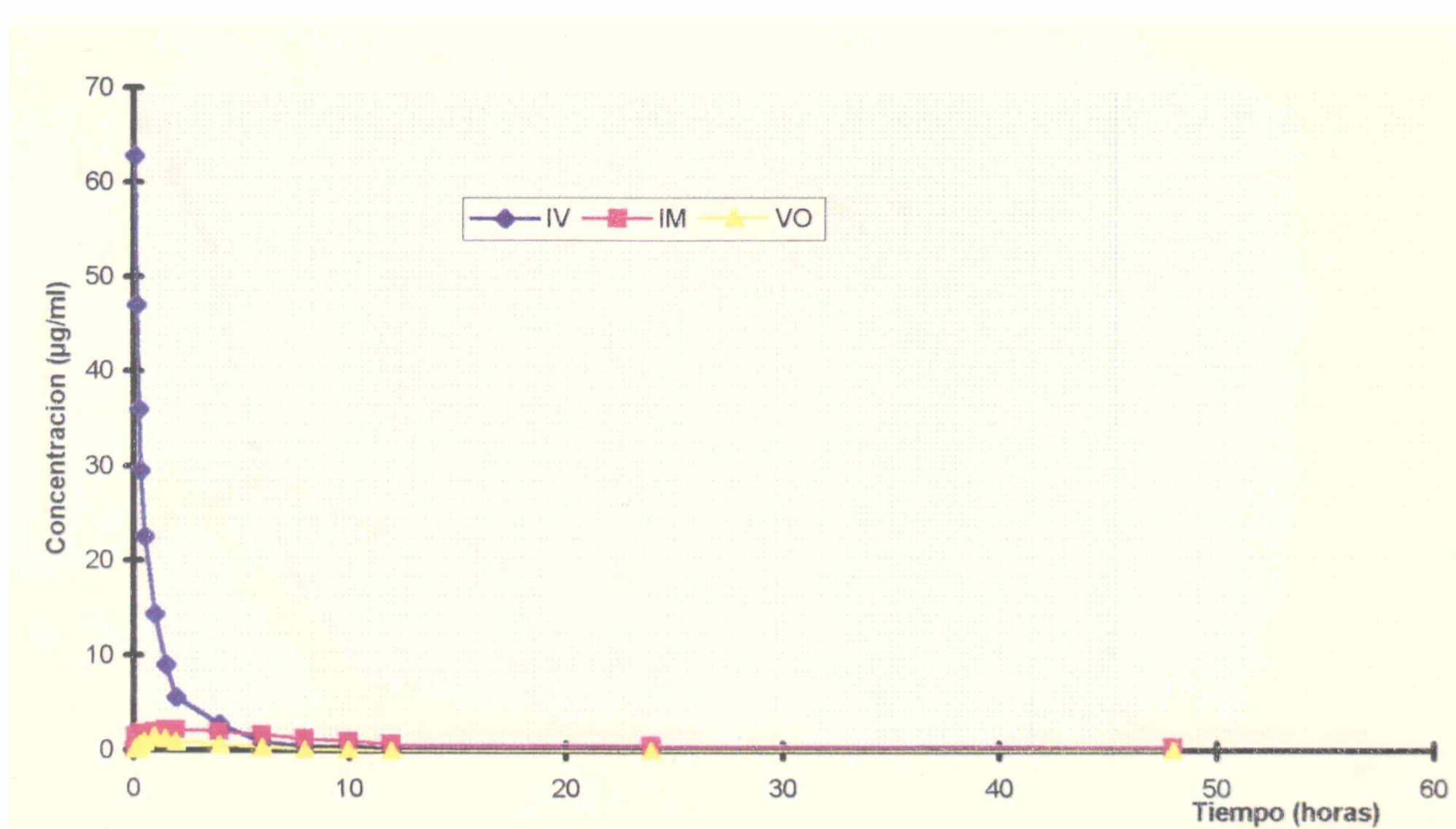


Figura 16: Concentraciones en líquido sinovial promedio de amoxicilina en función del tiempo, tras su administración por la vía intravenosa, intramuscular (10%) y oral en 18 equinos sanos.

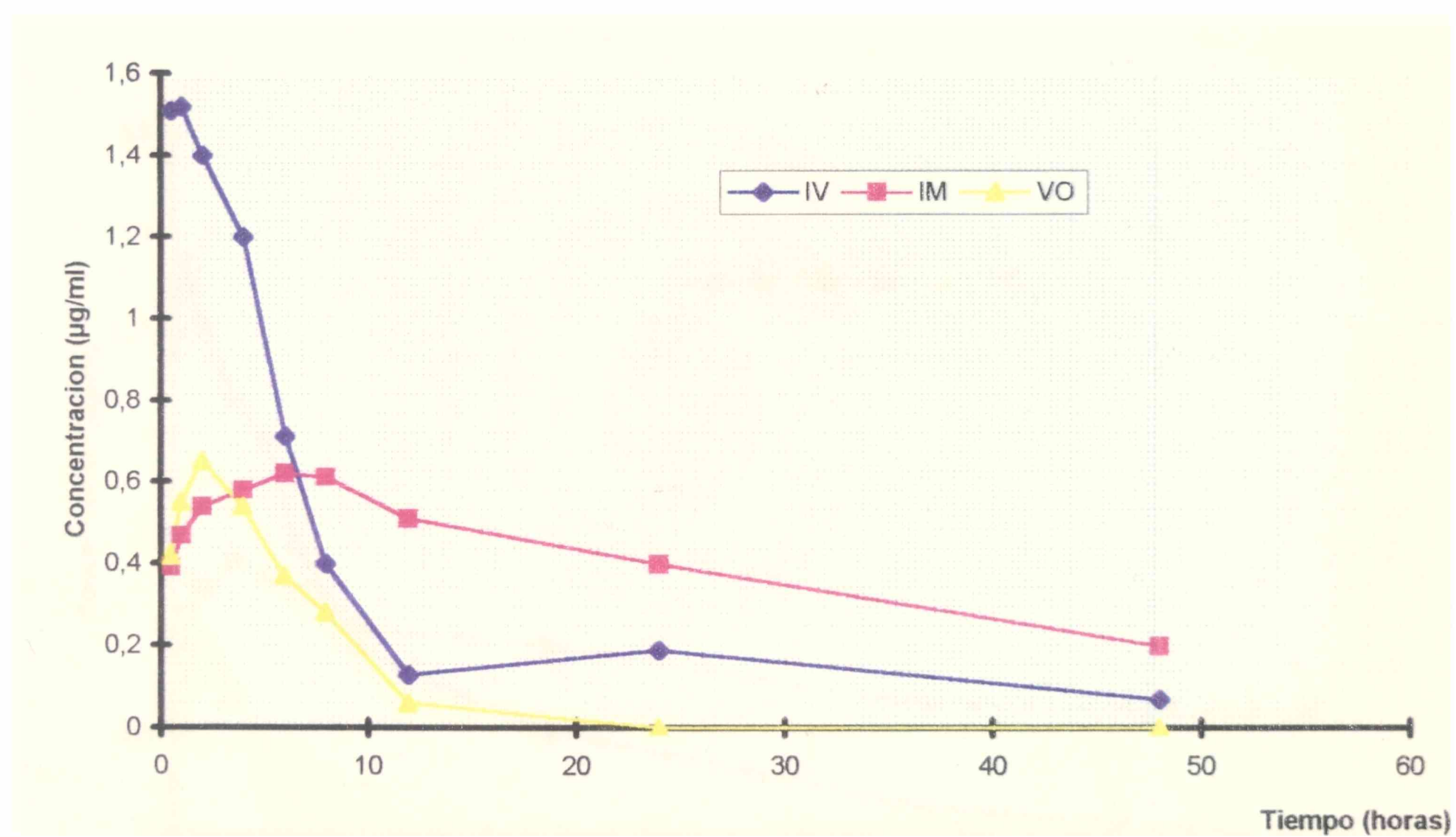


Figura 17: Concentraciones en líquido sinovial promedio de amoxicilina en función del tiempo, tras su administración por las vías intravenosa, intramuscular (10%) y oral en 18 equinos con artritis aséptica inducida.

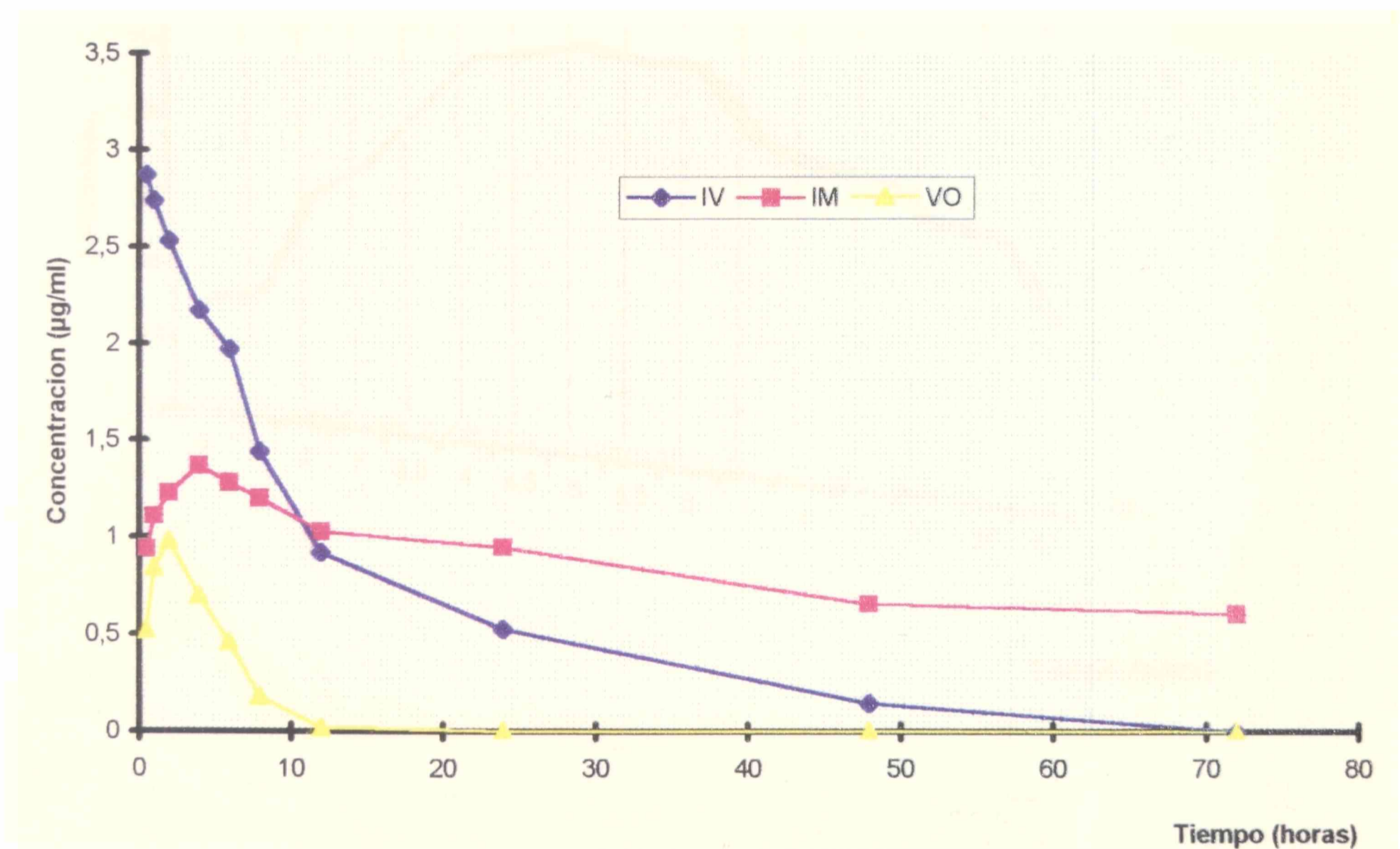


Figura 18: Curva de la frecuencia cardíaca en función del tiempo del modelo de artritis aséptica inducida en 7 equinos.

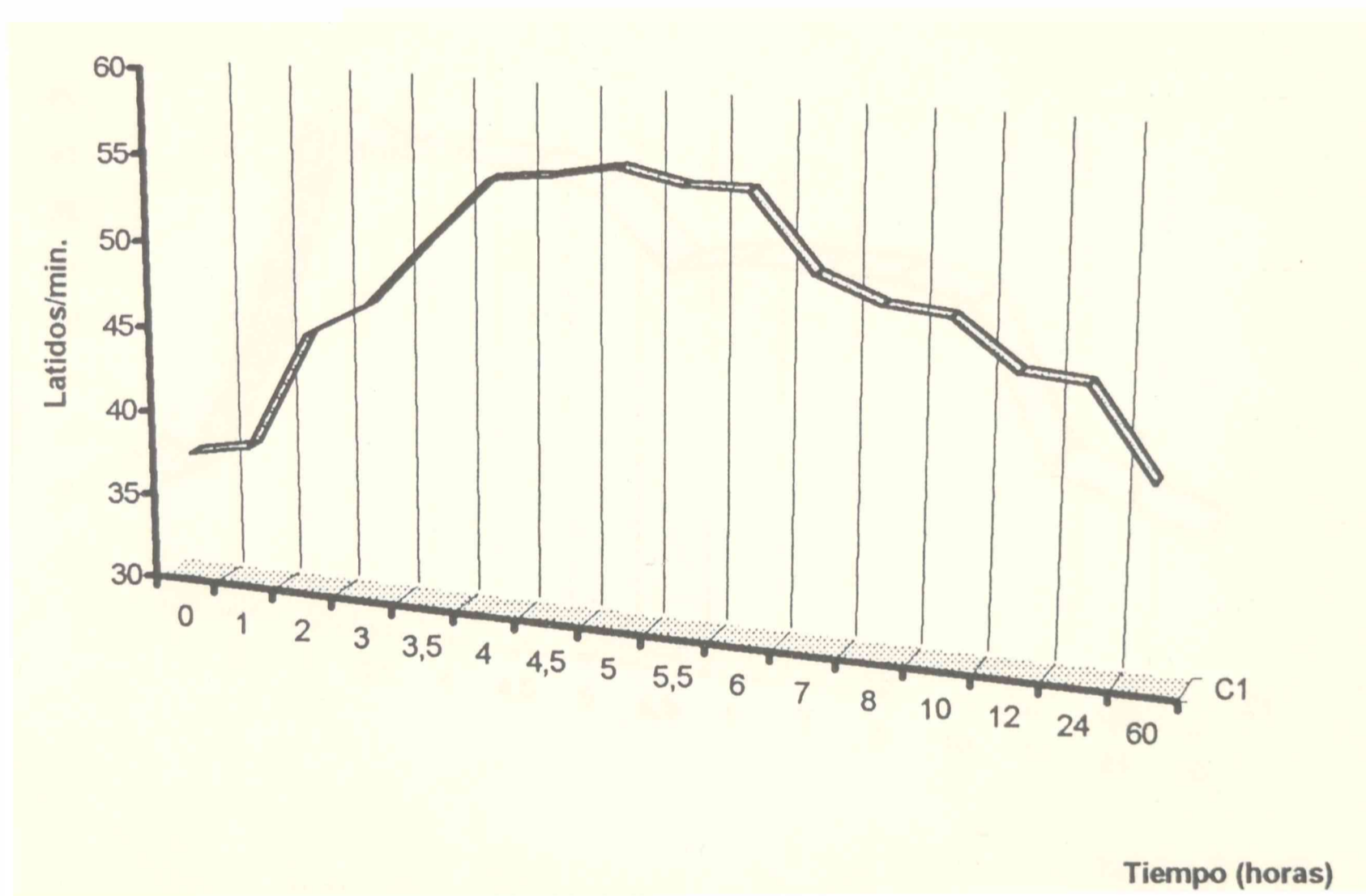


Figura 19: Curva de la frecuencia respiratoria en función del tiempo, del modelo de artritis aséptica inducida en 7 equinos.

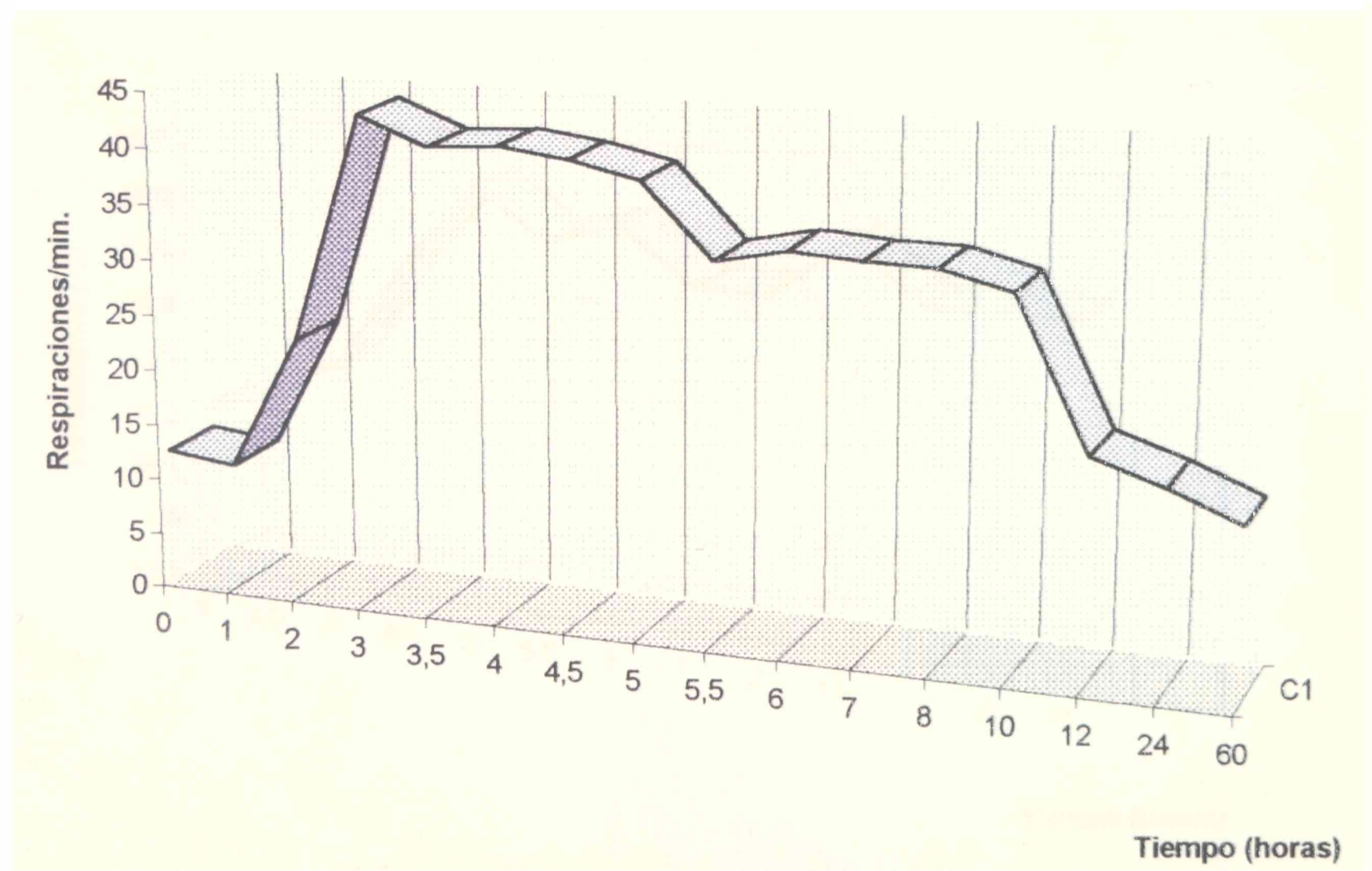


Figura 20: Curva de la temperatura rectal en función del tiempo, del modelo de artritis aséptica inducida en 7 equinos.

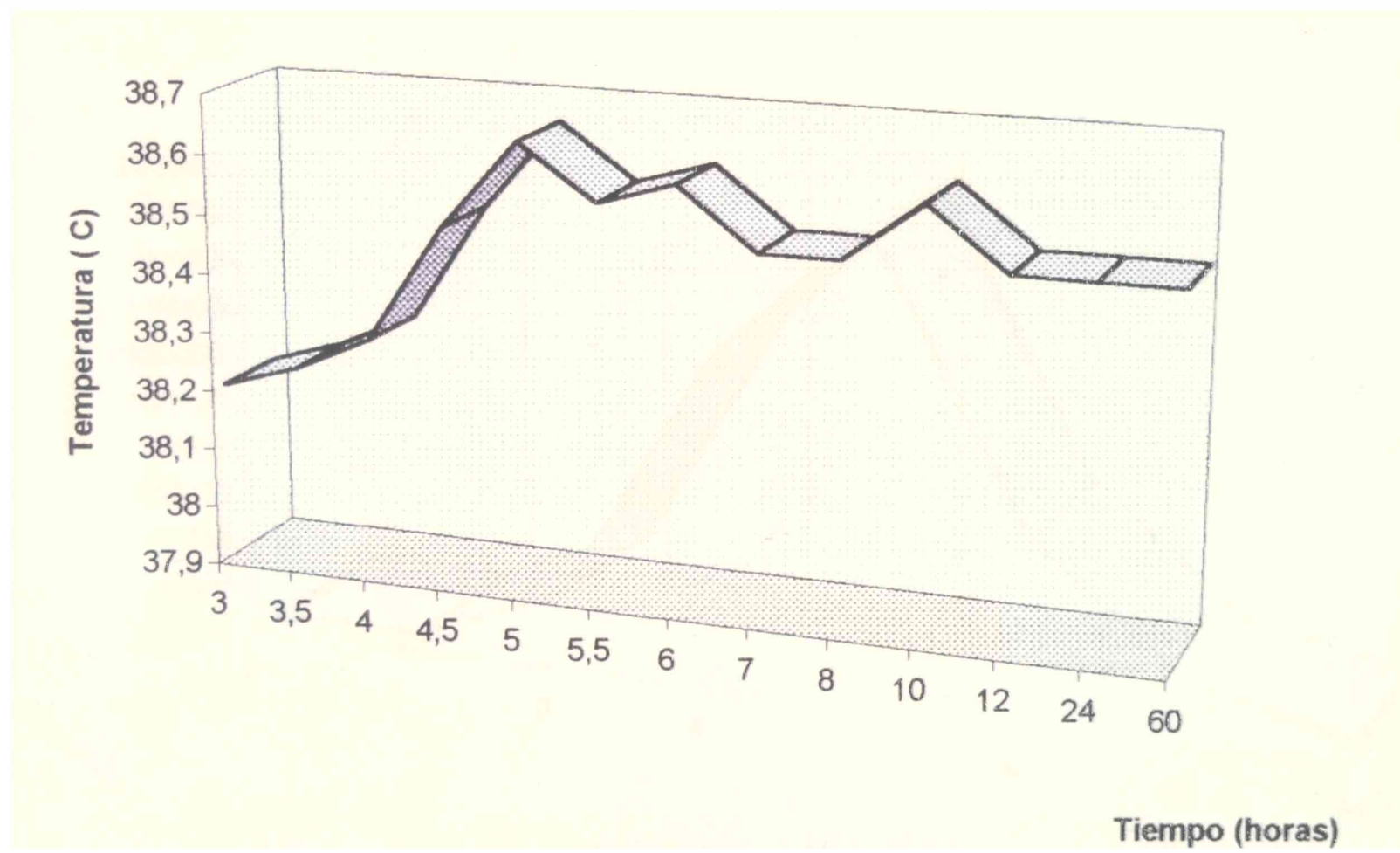


Figura 21: Curva de concentración de glóbulos blancos promedio de las muestras de líquido sinovial en función del tiempo, obtenidas de 3 equinos con artritis aséptica inducida.

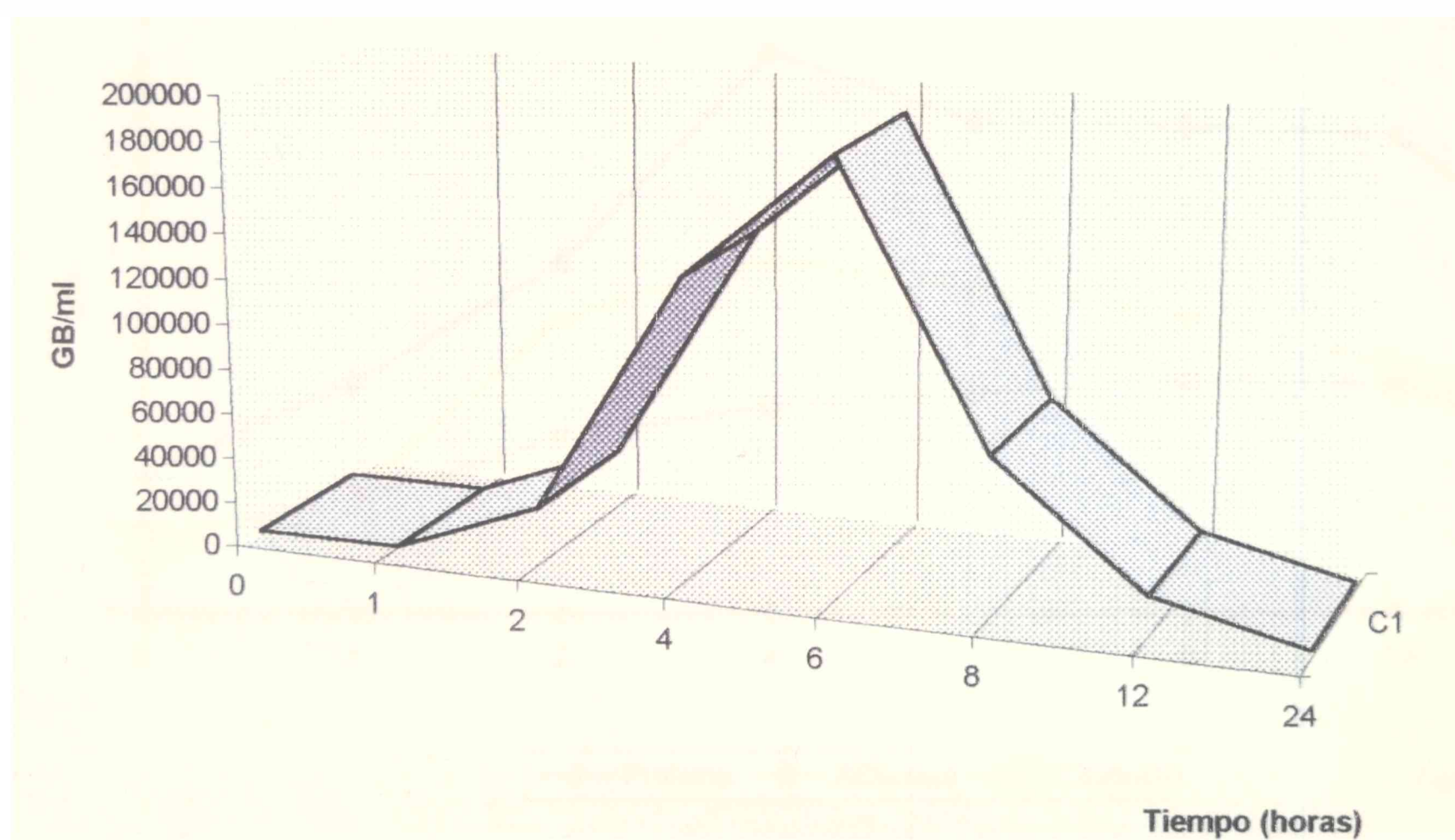


Figura 22: Curva de concentraciones de proteína total, albúmina y globulina promedios, de las muestras de líquido sinovial, obtenidas de 3 equinos con artritis aséptica inducida.

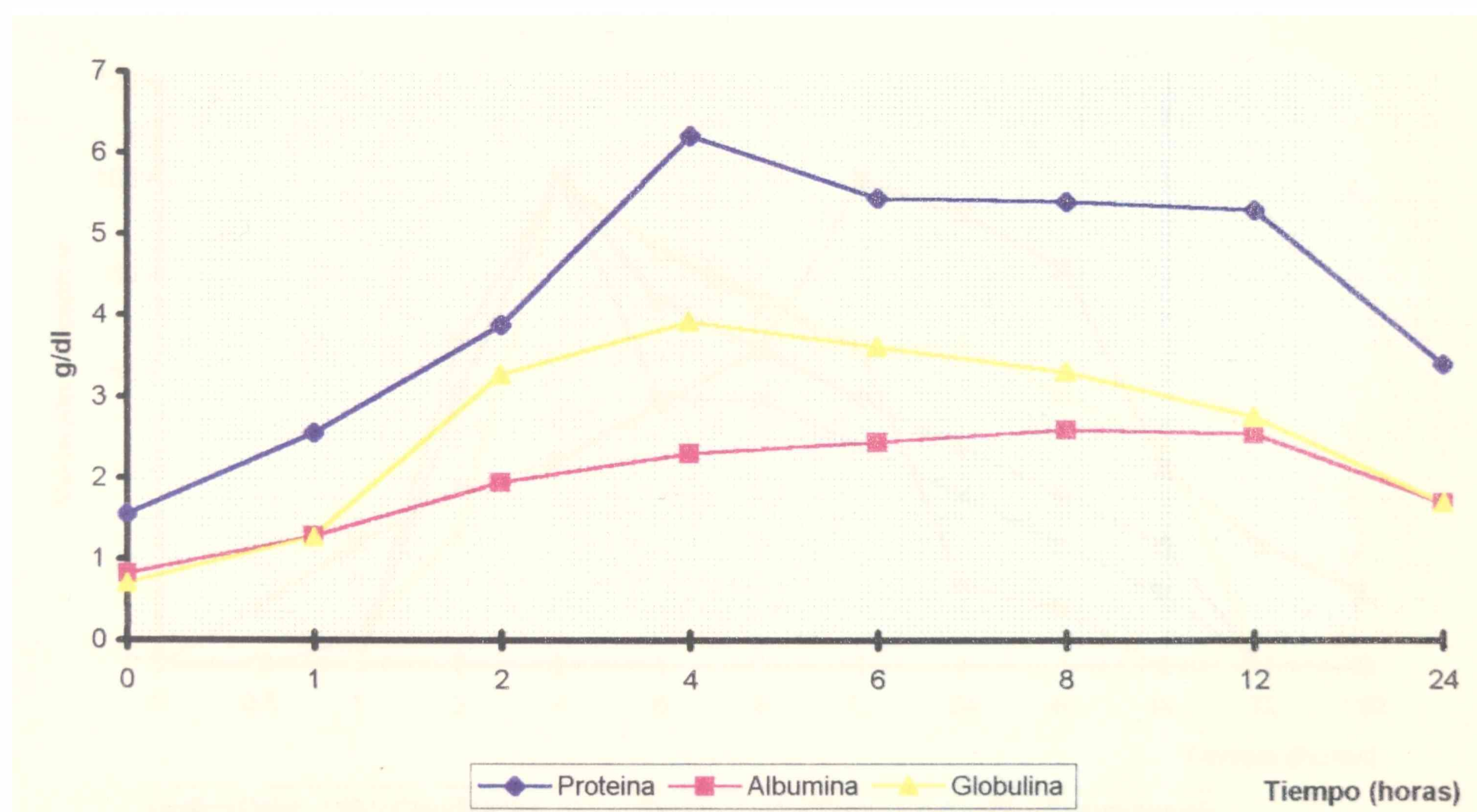
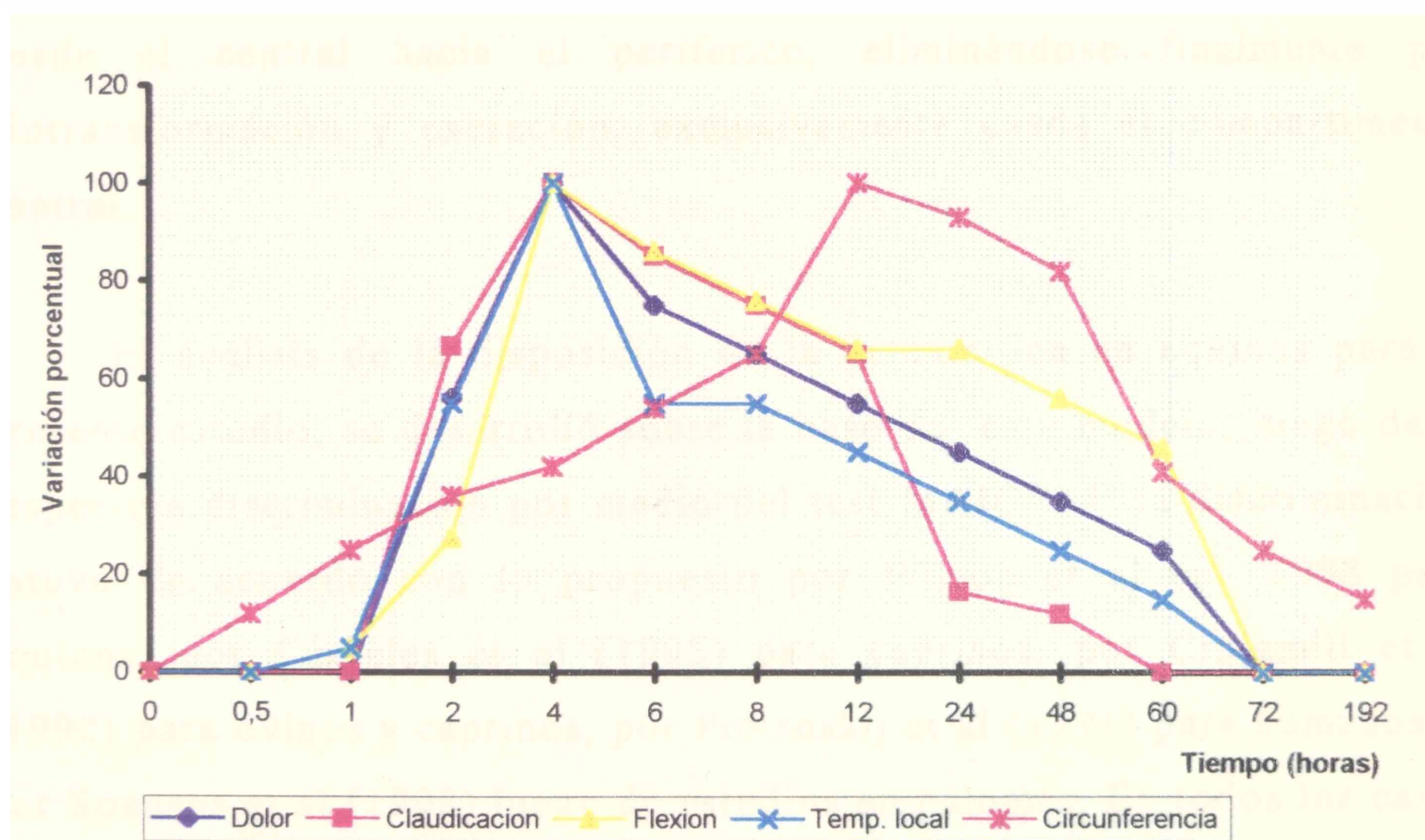


Figura 23: Curvas porcentuales de los parámetros clínicos del modelo de artritis aséptica en 7 equinos.



8.DISCUSION

8.1 Estudio farmacocinético de la amoxicilina sérica luego de su administración intravenosa en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

El comportamiento farmacocinético de la amoxicilina, luego de su aplicación vía intravenosa (IV), ha sido mejor descrito por modelos abiertos bicompartimentales, en los cuales, la dosis del fármaco es introducida en un compartimento central, asumiéndose una distribución instantánea dentro del mismo, para posteriormente distribuirse lentamente, desde el central hacia el periférico, eliminándose finalmente por biotransformación y excreción, exclusivamente desde el compartimento central.

El análisis de la disposición de la amoxicilina en equinos para el presente estudio, se desarrolló sobre la base de este modelo, luego de la respectiva discriminación por medio del test MAICE. Esta discriminación estuvo de acuerdo con lo propuesto por Wilson et al en 1988 para equinos, por Cárceles et al (1995) para caprinos, por Craigmill et al (1992) para ovinos y caprinos, por Piotroskij et al (1994) para humanos, y por Soenens et al (1998) luego de estudios en palomas. En todos los casos se seleccionó un modelo abierto de dos compartimientos.

Por otro lado, para este tipo de experiencias en otras especies, como la porcina, se utilizaron modelos abiertos tricompartmentales, en estudios de cinética de la amoxicilina, aunque no se mencionó, en estos trabajos, el método de discriminación empleado (Agero & Friis, 1998).

Analizando el perfil concentración-tiempo del fármaco, la semivida de distribución ($t_{1/2\alpha}$) de la droga resultó de 10.6 ± 2.2 min, este valor

resultó ser relativamente prolongado, si lo comparamos con el obtenido luego de la administración de amoxicilina también en equinos, por Wilson et al en 1988 ($t_{1/2\alpha}$: 4.58 ± 3.46 min.). En comparación a lo reportado para ampicilina ($t_{1/2\alpha}$: 20.16 ± 0.93), la distribución mostró un valor notablemente inferior en el presente ensayo. La vida media de distribución para amoxicilina en caprinos ($t_{1/2\alpha}$: 3.51), es inferior, indicando una distribución más rápida del fármaco (Cárceles et al, 1988).

Las microconstantes de intercambio entre compartimiento central y periférico fueron similares y su valor tampoco resultó diferente del obtenido para la microconstante de eliminación. Esto está indicando concentraciones similares en compartimiento central y periférico en equilibrio, al mismo tiempo que similar incidencia de los procesos de distribución y eliminación en la pérdida de amoxicilina desde el compartimiento central.

La semivida de eliminación de la amoxicilina administrada por vía IV fue de 71.4 ± 0.113 min, la cual resulta larga en comparación a lo reportado para ensayos similares, como el desarrollado en equinos adultos por Wilson et al (1988) ($t_{1/2\beta}$: 39.4 ± 3.57). Sin embargo, en comparación con otras penicilinas como la ampicilina, la vida media resulta inferior a los 81 min reportados por Firth et al (1988) y a los 93 min reportados por Durr (1976). Este último autor reportó una semivida de eliminación de 53 min para penicilina G en el mismo trabajo. Asimismo, la semivida de eliminación de la ticarcilina (penicilina semisintética), por vía intravenosa, es inferior a lo hallado para el fármaco que estamos estudiando ($t_{1/2\beta}$ ticarcilina: 49.8 (Spensley et al, 1986) 56,4 min (Sweeney et al, 1984)).

Esta característica demuestra una eliminación relativamente lenta de la amoxicilina luego de su administración por vía IV, hecho que puede

haberse visto influenciado por una fijación a las proteínas del plasma de mayor magnitud a las de las penicilinas clásicas, o a ciertas pautas metabólicas, ya que la constante de tasa de eliminación, β (0.58), es baja en comparación con otras penicilinas, donde la eliminación es más rápida por secreción a través de túbulos renales, esa eliminación ha sido documentada en ovinos a través del bloqueo por medio de la administración de probenecid (e.g. Ticarcilina en ovinos β : 0.81 (Errecalde et al, 1991).

En comparación con los datos encontrados para otra aminopenicilina, el $t_{1/2\beta}$ del presente ensayo es más corto, en efecto, en equinos adultos, la semivida de eliminación para ampicilina fue de 84.7 ± 13.87 min (Bowman et al, 1986).

Si comparamos la fase de eliminación obtenida en el presente trabajo con la obtenida en otras especies, el valor reportado por nosotros fue más lento que el reportado en caprinos (63 min) (Cárceles et al, 1988). La semivida de eliminación en ovejas y cabras resultó de 46,3 min (más corta que la nuestra) y 66,9 min (similar a la nuestra), según reportó Craigmill et al (1992).

El perfil de concentraciones de amoxicilina luego de su administración intravenosa, en función del tiempo en suero, tras la inoculación de la toxina intra-articular, se caracterizó, por una levemente más rápida distribución, con una $t_{1/2\alpha}$ de 7.88 ± 2.38 min, y una semivida de eliminación de 80.4 min, significativamente más prolongada, la prolongación de la semivida de eliminación en el caso de los animales artríticos, podría deberse a la lenta salida de la droga desde el compartimiento articular, aunque debemos considerar que la escasa dinamicidad y especialmente, volumen del compartimiento, no permiten suponer elevada incidencia en la cinética general de la droga (Ver Tabla

XXXVII). La amoxicilina desapareció totalmente del suero 12 horas después de su administración, tal como ocurrió en equinos sanos.

La vida media de eliminación, según lo reportado por Wilson et al (1988), sugiere serias limitaciones para el tratamiento de infecciones bacterianas en prácticas con equinos en función de su corta semivida de eliminación. Lo reportado en el presente ensayo, sin embargo, permite considerar a la amoxicilina como un medicamento potencialmente utilizable, en función de su eliminación en un tiempo razonablemente prolongado como para el diseño de planes de administración prácticos. Considerando además que la vía de elección será diferente de la intravenosa, seguramente el perfil terapéutico será aún superior, dadas las características de droga de depósito exhibidas por el trihidrato de amoxicilina.

A través del curso de un tratamiento, es muy importante mantener concentraciones terapéuticas del antibiótico en el cuerpo, y aunque no se ha determinado exactamente la concentración eficaz del mismo, usualmente se toma como 1 a 4 veces la CIM del organismo causante de la infección (para antibióticos tiempo-dependientes, como es el caso de la amoxicilina). Mucho se ha discutido sobre el tiempo durante el cual las concentraciones del medicamento deben exceder la concentración inhibitoria mínima, considerándose actualmente que se debería cubrir aproximadamente el 50 % del tiempo de cada intervalo entre dosis. Las concentraciones de la amoxicilina obtenidas por vía intravenosa en el ensayo, evolucionaron desde muy elevadas, hasta 2.19 $\mu\text{g/ml}$ a las 9 horas; si tenemos en cuenta la CIM de organismos Gram positivos, esta concentración es la última suficiente para su eliminación, considerando, en este caso, que es necesario lograr concentraciones plasmáticas de 1 a 4 veces la CIM del microorganismo causante de la enfermedad, que en el caso de Gram positivos, varía de 0.01 $\mu\text{g/ml}$ para el género *Streptococcus*,

hasta 0,1 $\mu\text{g/ml}$ en bacterias como las de género *Listeria*. A partir de ese momento es necesario reforzar la dosis del fármaco, para mantener las concentraciones séricas del mismo dentro de niveles efectivos. Con una dosis de amoxicilina de 40 mg/kg se demostró que se producen concentraciones por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas de un amplio espectro bacteriano, manteniéndose concentraciones efectivas para Gram positivos hasta 10 horas después de su administración (Ver Figura 6 y Tabla IV). En perros que recibieron 15 mg/Kg de amoxicilina sódica por la vía IV, las concentraciones fueron de 2.05 $\mu\text{g/mL}$ a las 4 h y a las 12 h 0.045 $\mu\text{g/mL}$ según Carli et al (1993), valores que resultaron mucho más bajos que los reportados en el presente trabajo, probablemente por el régimen de dosificación.

Para bacterias Gram negativas, las concentraciones inhibitorias mínimas son superiores, y en el caso de bacterias involucradas en infecciones articulares en equinos como la *E. coli*, la CIM es de 5 $\mu\text{g/ml}$; partiendo del principio anterior en el que describimos la necesidad de mantener concentraciones de 1 a 4 veces este valor en el plasma, las concentraciones iniciales obtenidas serían suficientes para la inhibición total del crecimiento bacteriano.

Si bien las diferencias fueron pequeñas, el valor de la microconstante de eliminación k_{el} (1.53), fue inferior al de la microconstante de pasaje del compartimiento periférico al central k_{21} (1.56), indicando que la droga se distribuye a una mayor velocidad que la que emplea para eliminarse del compartimento central, adquiriendo mayores posibilidades de acceder a regiones periféricas del organismo. De todas maneras, el proceso no es rápido, dada la similitud entre las dos microconstantes de intercambio entre el compartimento central y el periférico. En el caso de equinos con artritis aséptica, los cambios inducidos a nivel periférico permitieron el incremento de la

microconstante K12, lo que está explicando que existió un pasaje más rápido y en mayor magnitud al compartimiento periférico. Este hallazgo es coherente con el aumento de concentraciones en sinovia y su persistencia.

Las áreas bajo las curvas concentración sérica versus tiempo no difirieron significativamente entre animales sanos y artríticos, lo que indica que la inflamación producto de la introducción de la toxina no generó alteraciones sistémicas que dieran lugar a cambios cinéticos medibles (Ver Tabla XXXVII).

En definitiva, los cambios en la cinética sérica, fueron de escasa magnitud, ligeras modificaciones en las microconstantes de intercambio intercompartimental, indicativas de una mayor distribución a sinovia, por un lado, y una más elevada semivida de eliminación en los animales enfermos, lo que abona la hipótesis de cambios en la distribución fundamentalmente.

Tabla XXXVII: Comparación entre algunos parámetros farmacocinéticos de amoxicilina en suero y sinovia de animales sanos y con artritis aséptica luego de su administración intravenosa como sal sódica en solución al 17 %.

Parámetros intravenosos						
Parámetro	Suero		P	Sinovia		P
	Sanos	Artríticos		Sanos	Artríticos	
T ½ ab (min)	-----	-----	-----	26,37 ± 5,20	27,89 ± 5,83	NS
Cmax (µg/mL)	-----	-----	-----	1,59 ± 0,25	2,87 ±	P = 1.15 . 10 ^{-5**}
Tmax (h)	-----	-----	-----	1,20 ± 0,66	0,62 ± 0,45	NS
AUC 0-T (µg.h/mL)	42,20 ± 6,98	45,57 ± 5,66	NS	8,39 ± 1,18	34,83 ± 6,88	P = 1.76 . 10 ^{-6**}
T ½ β (h)	1,19 ± 0,11	1,34 ± 0.10	P = 0.039 *	2,74 ± 0,27	11,39 ± 1,27	P = 1.46 . 10 ^{-8**}

8.2 Estudio farmacocinético de amoxicilina en líquido sinovial luego de su administración intravenosa en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

El método utilizado para la extracción de las muestras de líquido sinovial de la articulación del carpo, demostró ser adecuado para este tipo de experiencias, y fue realizado en la superficie craneomedial y lateral del carpo, utilizando agujas y jeringas esterilizadas. De igual manera, el área de inyección fue preparada mediante rasurado y desinfección superficial, y se lubricaron las jeringas con heparina para evitar coagulación de la muestra. La técnica dió lugar a buenos resultados.

El fármaco llega al líquido sinovial con rapidez, a concentraciones máximas de 1.52 $\mu\text{g/ml}$, 1 hora después de la inyección, en equinos sanos, y 2.87 $\mu\text{g/ml}$, a los 30 minutos post-administración, en animales con artritis aséptica inducida, esta fue una diferencia altamente significativa estadísticamente (Ver Tabla XXXVII). Esta rápida y elevada penetración es consecuencia de dos factores, por un lado la permeabilidad de la membrana sinovial, fuertemente aumentada por el proceso inflamatorio y por otro, las elevadas concentraciones séricas, que dan lugar a una elevada presión de penetración. La última concentración dosable fue medida a las 12 horas en equinos sanos (0.11 $\mu\text{g/ml}$), coincidiendo con la última medida para concentración sérica del antibiótico, mientras que en equinos con artritis esta concentración se presentó a las 48 horas, persistiendo en bajas concentraciones de hasta 0.15 $\mu\text{g/ml}$ (Ver Figura 7). Esto marca algunas diferencias con lo hallado para otros antibióticos betalactámicos en sinovia de equinos, como en el caso de cefapirina, en la que se reportó 4.6 $\mu\text{g/ml}$ de concentración máxima (Brown et al, 1986), o tal como se reportó para cloxacilina, para la cual se hallaron concentraciones máximas de 4 $\mu\text{g/ml}$ (Martin et al, 1980).

La vida media de la amoxicilina en líquido sinovial fue de 2.74 horas, mientras que la media de este parámetro fue de 1.19 horas en suero. Esta marcada superioridad en permanencia de la droga, puede sugerir que existe secuestro articular. Esto podría deberse a una mayor afinidad de la droga por las proteínas sinoviales, con una constante de disociación menor. Esta explicación fue utilizada anteriormente para describir el comportamiento sinovial de cefoperazona en equinos, en los que también se describió una semivida más prolongada en sinovia que en suero (Soraci et al, 1996). En el caso de semivida de eliminación desde sinovia, en los animales artríticos, el parámetro es mucho más prolongado que en los animales sanos, lo que indica un fuerte cambio en la composición del contenido del compartimiento sinovial, un lógico aumento en la concentración de proteínas, y, seguramente, una mayor unión de la droga a las mismas, con el resultado de mayor permanencia, evidenciada en la prolongación de la semivida de eliminación (Ver Tabla XXXVII).

En comparación a la amoxicilina, las concentraciones de cefazolina, tienen una menor persistencia, y vida media en fluido sinovial (49.2 min.), tras aplicación intravenosa del fármaco (Gagnon et al, 1994). Otros antibióticos betalactámicos utilizados para el control de patologías articulares en equinos, como la ampicilina, tienen una vida media inferior (52.8 min.), en comparación al antibiótico en cuestión con fases de distribución más lentas ($t_{1/2\alpha}$: 20.16 ± 0.93 min.), (Bowman et al, 1986).

La concentración de la droga en animales con artritis aséptica inducida, se ve incrementada de forma significativa, como consecuencia de un aumento en la perfusión y en la permeabilidad tisular, tendientes a favorecer la resolución terapéutica del proceso.

Las elevadas concentraciones sinoviales de amoxicilina luego de su administración por la vía IV en equinos con artritis aséptica inducida en

función del tiempo, sugieren que el antibiótico puede ser una buena opción para el tratamiento de patologías sépticas articulares en equinos, superando las CIMs de bacterias Gram positivas, durante las primeras 6 horas posteriores a su administración, cuando deberá aplicarse una dosis de mantenimiento para sostener las concentraciones en líquido sinovial, a un nivel efectivo sobre la CIM de microorganismos comunes en enfermedades articulares como *Staphylococcus* (0.05-0.3 µg/ml). Para bacterias Gram negativas, las concentraciones obtenidas en el fluido sinovial, tras la administración de la dosis máxima de amoxicilina IV (40 mg/Kg), no superaron cuatro veces las CIM, de bacterias como *E. coli* (5µg/ml), determinando que no se alcanzaron los valores de concentración esperados para el control de este tipo de microorganismos. Resulta claro que la penetración en sinoviales inflamadas se produce en mucho mayor proporción que en sinoviales sanas, lo que representa una ventaja terapéutica para el medicamento.

Queda documentada la mayor penetración y persistencia de amoxicilina en sinovia de equinos con artritis aséptica, a través de la enorme diferencia en áreas bajo las curvas concentraciones sinoviales versus tiempo, que en el caso de equinos sanos fue de 8,39 y en el caso de los artríticos de 34,83, altamente significativa estadísticamente (Ver Tabla XXXVII).

En resumen, los cambios en la cinética sérica de amoxicilina en equinos artríticos respecto de los sanos no pasaron de la incidencia de la distribución en semivida de eliminación. Sin embargo, en sinovia, la amoxicilina presentó concentraciones mucho más elevadas en las articulaciones inflamadas que en las sanas, con un área bajo la curva concentración sinovial versus tiempo más de cuatro veces mayor, una semivida de eliminación más de cuatro veces mayor, y una Cmax de casi el doble (Ver Tabla XXXVII).

8.3 Estudio farmacocinético de la amoxicilina sérica y sinovial luego de su administración vía intramuscular en suspensiones al 10 y 17 % en equinos sanos.

Luego de su administración intramuscular (IM), la amoxicilina, mostró concentraciones iniciales a los 10 minutos de 0.68 $\mu\text{g/ml}$, al utilizar una suspensión al 17 %, mientras que alcanzó 1.49 $\mu\text{g/ml}$ con la suspensión acuosa al 10 %. Las concentraciones aumentaron gradualmente alcanzando un pico a las 4 horas para las dos suspensiones preparadas, y la concentración máxima obtenida con la solución al 10 % fue de 2.17 $\mu\text{g/ml}$, mientras que la suspensión al 17 % solo alcanzó 1.13 $\mu\text{g/ml}$. Posteriormente se observó un descenso gradual, persistiendo una concentración mínima (0.36 $\mu\text{g/ml}$) a las 72 horas, para la suspensión al 10 %, y nula al mismo tiempo para la suspensión al 17 % (Ver Figura 8). En una experiencia similar realizada en equinos adultos, en la cual se compararon diluciones al 10 y 25 %, se halló una C_{max} a los 45 minutos después de la inyección con amoxicilina vía IM, mostrando concentraciones séricas máximas de 2.08 $\mu\text{g/ml}$ para la suspensión al 10 %, y 0.98 $\mu\text{g/ml}$ para la solución al 25 %; mientras que en general, los valores promedio de concentración sérica tras el uso de la solución al 10 % (2.08 $\mu\text{g/ml}$), resultaron ser el doble que lo encontrado con la solución al 25 % (0.98 $\mu\text{g/ml}$), (Wilson et al, 1988). De igual manera, en el presente ensayo, las concentraciones séricas promedio de amoxicilina con la suspensión al 10 % (1.46 $\mu\text{g/ml}$), superaron notablemente el promedio alcanzado con la solución al 17 % (0.80 $\mu\text{g/ml}$). En soluciones de amoxicilina al 15 % suministradas a burros, se encontraron concentraciones máximas en plasma de 0.81 $\mu\text{g/ml}$ (Lavy et al, 1995). Carli et al (1993) encontraron concentraciones de 2,5 $\mu\text{g/mL}$ a las 4 h, 1,21 $\mu\text{g/mL}$ a las 12 h, 0,65 $\mu\text{g/mL}$ a las 36 h y 0,45 $\mu\text{g/mL}$ a las 48 horas en perros que recibieron 15 mg/Kg de amoxicilina trihidrato. Valores que

estuvieron por encima de los reportados en el presente trabajo a las 4 h y 12 h, pero por debajo en el resto de los tiempos, probablemente por diferencias en dosificación y depósito intramuscular del activo. En un experimento en equinos, Brown y col (1982) administraron 20 mg/Kg de ampicilina trihidrato por la vía intramuscular, encontrando un pico sérico de 2,49 $\mu\text{g/mL}$ a las seis horas, algo interesante, pues administrando una dosis menor a la utilizada por nosotros, obtuvieron una C_{max} mayor, al mismo tiempo que una C_{max} sinovial de 1,65 $\mu\text{g/mL}$ también a las seis horas, y también mayor al descrito en nuestro trabajo. Las concentraciones en ambos fluidos fueron medidas hasta las 48 horas post inyección.

La semivida de eliminación de amoxicilina tras su administración como suspensión al 10 % ($t_{1/2\beta}$ 27.46 min) fue más lenta que la de la solución al 17 % ($t_{1/2\beta}$ 23.12 min), en tanto que la absorción de la solución al 10 % solo tardó 6.46 min, mientras que la de la solución al 17 % tomó 8.5 minutos. Se complementan, por lo tanto una más rápida absorción y una más lenta eliminación en el caso de la suspensión más diluida, con mejor biodisponibilidad.

En general, la vida media superior, la obtención de concentraciones séricas efectivas en menor tiempo, y el mantenimiento de concentraciones de amoxicilina por un tiempo mayor, tras su administración vía IM, hacen de la solución al 10 % una mejor opción en comparación a la del 17 %, coincidiendo con lo hallado en estudios previos comparativos de diluciones de amoxicilina en suspensión acuosa para administración por esta vía.

El comportamiento cinético en líquido sinovial de la amoxicilina tras su aplicación vía IM en equinos sanos con una solución acuosa al 10 %, mostró una concentración máxima promedio de $1.08 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$, con un

pico, 8 horas después de su aplicación y 0.62 $\mu\text{g/ml}$ a las 6 horas para la suspensión al 17 %. Asimismo, la concentración del fármaco en líquido sinovial, fue inferior luego de la administración IM en suspensión al 17 % (Ver Figura 9).

En definitiva, se encontraron grandes diferencias entre los parámetros cinéticos de amoxicilina en plasma y sinovia de equinos sanos. La semivida de absorción fue más corta tras la administración de la suspensión al 10 %. El área bajo la curva concentración sérica versus tiempo resultó tres veces mayor luego de la administración de la suspensión al 10 %. La semivida de eliminación fue mayor luego de la administración de la suspensión al 10 %. La C_{max} más elevada y el T_{max} más temprano. En el caso de parámetros sinoviales, el área bajo la curva concentración sinovial versus tiempo fue más de tres veces mayor tras la administración de la suspensión al 10 %. La semivida de eliminación desde sinovia fue más prolongada, la C_{max} más alta y el T_{max} más temprano luego de la administración de la suspensión al 10 %.

A partir de este resultado, se utilizó la solución al 10 %, para los estudios farmacocinéticos posteriores, luego de la administración vía IM de la amoxicilina en equinos sanos y en animales en los que se indujo artritis aséptica.

8.4. Estudio farmacocinético de la amoxicilina sérica luego de su administración vía intramuscular en suspensión al 10 % en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

Tras la administración IM (10%), de amoxicilina en equinos sanos se detectó un pico máximo de concentración de 2.19 µg/ml después de 4 horas de la administración del fármaco, mientras que para los animales con artritis se encontró una C_{max} de 2.22 µg/ml en el mismo momento (Ver Figura 10). Los resultados de concentración, difieren significativamente de lo reportado en trabajos de investigación cinética para yeguas con amoxicilina, en los que se hallaron concentraciones promedio de 5.53 µg/ml posteriormente a la aplicación IM. De igual manera, el pico máximo de concentración en el presente ensayo resultó tardío, ya que para este fármaco, se reportó un máximo de concentración, tras inyección intramuscular, a las 0.5 horas, manteniéndose niveles similares durante las primeras 12 horas post-administración del medicamento. La tasa de absorción fue rápida ($t_{1/2}$ ab 6.46 ± 3.43 min.), mientras que la semivida de eliminación del fármaco fue 27.46 ± 1.21 min. En los animales artríticos no hubo diferencias, más allá de una más corta semivida de eliminación cuya explicación resulta difícil más allá de la variabilidad entre grupos.

Las concentraciones observadas durante la experiencia superaron, las CIM para las principales bacterias Gram positivas involucradas en sepsis comunes en equinos (0.25 µg/ml-0.8 µg/ml), para las dos suspensiones, mientras que para bacterias de tipo Gram negativo no se obtuvieron concentraciones superiores a su CIM durante el tiempo previo al pico y en las horas finales de muestreo, si se tiene en consideración la concentración necesaria para el control de este tipo de infecciones. De todas maneras se debe considerar que en el caso de las penicilinas (como el que nos ocupa), la dosificación puede ser ajustada según la severidad

de la infección y la sensibilidad cuantitativa (CIM) del microorganismo actuante (Baggot, Prescott, 1987).

En comparación con la vía IV, las concentraciones obtenidas luego de la administración IM, son suficientemente elevadas para el control de infecciones causadas por microorganismos Gram positivos, al igual que con la IV. De igual manera, se obtiene una concentración efectiva inmediata tras la administración IV (64.28 µg/ml), mientras que para alcanzar una concentración efectiva de amoxicilina sérica para Gram positivos por vía IM, son necesarias 5 horas post-aplicación del fármaco.

Carter et al (1986), luego de la administración de amoxicilina sódica a potrillos de 30 días de vida a una dosis de 22 mg/Kg por la vía intramuscular, encontraron una Cmax a los 30 minutos y una persistencia de concentraciones hasta 8 horas. Estos hallazgos, muy diferentes de los reportados por nosotros, obedecen, en primer lugar a que la droga administrada es soluble y no se deposita, lo que permite una absorción y eliminación más rápidas.

En definitiva, los parámetros farmacocinéticos séricos luego de la administración de amoxicilina en suspensión al 10 % no variaron entre animales normales y artríticos más allá de la semivida de eliminación (Ver Tabla XXXVIII).

Tabla XXXVIII: Comparación entre algunos parámetros farmacocinéticos de amoxicilina en suero y sinovia de animales sanos y con artritis aséptica luego de su administración intramuscular como trihidrato en suspensión al 10 %

Intramuscular 10 %						
Parámetros	Suero		P	Sinovia		P
	Normal	Artrítico		Normal	Artrítico	
T $\frac{1}{2}$ ab (min)	6,46 \pm 3,43	6,46 \pm 1,58	NS	28,33 \pm 5,52	26,50 \pm 2,40	NS
Cmax (μ g/mL)	2,28 \pm 0,28	2,22 \pm 0,16	NS	1,10 \pm 0,11	1,40 \pm 0,07	P = 1.71 . 10 ^{-4**}
Tmax (h)	3,00 \pm 1,26	4,00 \pm 0	NS	7,00 \pm	4,33 \pm	P = 7.54 . 10 ^{-4**}
AUC 0-T (μ g.h/mL)	58,09 \pm 7,5	57,81 \pm 4,91	NS	44,88 \pm 6,31	52,39 \pm 3,66	P = 0,03*
T $\frac{1}{2}$ β (h)	27,46 \pm 1,21	23,91 \pm 1,73	P = 0,002**	33,69 \pm 2,02	29,29 \pm 5,70	NS

8.5 Estudio de la farmacocinética en líquido sinovial de amoxicilina en suspensión al 10 % tras su administración intramuscular en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

En comparación a lo hallado para el mismo parámetro en equinos en los cuales se indujo artritis aséptica, las concentraciones en fluido sinovial fueron superiores para éstos, con un pico máximo (1.37 $\mu\text{g/ml}$) a las 4 horas post-administración (Ver Tabla XXXVIII), superando en promedio las CIMs de bacterias Gram positivas involucradas en patologías articulares, mientras en equinos sanos la C_{max} fue de 1.08 $\mu\text{g/ml}$, a las 8 horas post-administración (ver Figura 11). Las concentraciones halladas en estudios previos sobre cinética de antibióticos en fluido sinovial, presentan concentraciones superiores a las halladas en el presente estudio. Un buen ejemplo es la oxacilina para la que se reportó un pico máximo de 2.60 $\mu\text{g/ml}$ (Stover et al, 1981). De igual manera se reportan para Gentamicina valores de concentración en fluido sinovial similares a lo reportado en el presente estudio (1.7 $\mu\text{g/ml}$) (Beech et al, 1977).

En comparación con la vía IV, las concentraciones alcanzadas en líquido sinovial luego de la administración por la vía IM, son inferiores, con un promedio de 1 $\mu\text{g/ml}$, en comparación con 1.7 $\mu\text{g/ml}$ luego de la administración IV. Sin embargo, la concentración alcanzada a las 24 horas luego de la administración vía IV es de 0,53 $\mu\text{g/ml}$, mientras que tras la administración vía IM se produce una concentración mayor (0.66 $\mu\text{g/ml}$) (ver Figura 17).

Las diferencias entre articulaciones sanas y artríticas fueron interesantes, aunque no de la magnitud de las obtenidas tras la administración intravenosa. El área bajo la curva concentración sinovial versus tiempo se elevó desde 44,88 en animales sanos a 52,39 en artríticos, lo que representó una diferencia estadísticamente significativa

(Ver Tabla XXXVIII). La C_{max} fue más elevada en animales artríticos, en un hallazgo lógico y estadísticamente significativo (Ver Tabla XXXVIII). El T_{max} fue más corto en el caso de los animales artríticos, indicando una penetración más rápida de la droga, en otro hallazgo estadísticamente significativo (Ver Tabla XXXVIII). Nuevamente en el caso del área bajo la curva concentración versus tiempo, la sinovia de los animales artríticos dió lugar a un valor más elevado, siendo esa diferencia estadísticamente significativa (Ver Tabla XXXVIII). Se confirma, de esta manera, que la disponibilidad sinovial es mayor en articulaciones inflamadas. Esto se debe a cambios dinámicos inducidos por el proceso inflamatorio. Esos cambios resultaron de menor magnitud que los observados luego de la administración intravenosa, lo que aparece lógico, dada la menor presión de entrada generada por las concentraciones séricas, que en el caso de la administración intramuscular, fueron menores.

Indudablemente la administración parenteral de amoxicilina en casos clínicos de artritis dará lugar a concentraciones elevadas a nivel sinovial. Existe actualmente una tendencia a combinar la terapia sistémica con la intraarticular, en consideración que elevadas concentraciones en plasma harán más lenta la salida del antibiótico que haya sido introducido en la articulación (Anderson & Ethell, 1999).

8.6 Estudio farmacocinético de la amoxicilina sérica tras su administración vía oral en suspensión al 5 % en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

Posteriormente a la administración vía oral de la amoxicilina, el comportamiento de la droga en el suero, fue consecuente al descrito en estudios anteriores en la especie equina, demostrándose una rápida absorción ($t_{1/2\text{ ab}}$: 23,74 min) y eliminación ($t_{1/2\text{ } \beta}$: 2,32 h), y manifestándose una concentración máxima de 1,66 $\mu\text{g/mL}$ 1 h después de su administración y desapareciendo totalmente la droga del suero, a las 12 horas post-administración. Un comportamiento similar fue reportado por Wilson (1988) para esta vía de administración, describiéndose una rápida pero incompleta absorción, y una rápida eliminación (51 min), mucho más rápida que la reportada por nosotros. Love et al (1981), estudiaron los niveles de amoxicilina en potrillos sangre pura de carrera. Con un nivel de dosificación de 30 mg/Kg encontraron que concentraciones por encima de 1 $\mu\text{g/mL}$ persistieron por 6,35 h, a diferencia de nuestro estudio en que no llegamos a las 4 h, aunque, lógicamente la diferencia en edad de los animales experimentales es un factor esencial. No son muchos los estudios cinéticos de amoxicilina tras su administración oral en otras especies animales. En cerdos, se reportó una absorción aceptable tras administración a dosis de 10 y 20 mg/kg, la persistencia de niveles eficaces frente a microorganismos susceptibles fue de 7 horas en el primer caso y de 12 horas en el segundo (Bes et al, 1987). En equinos a los que se les administró penicilina V (fenoximetil penicilina), una penicilina ácido resistente, por la vía oral, a dos diferentes regímenes de dosis, 110.000 UI/Kg y 66.000 UI/Kg las C_{max} fueron de 2,34 y 1,55 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente, manteniéndose concentraciones inhibitorias para estreptococos durante 5,8 y 5,4 h respectivamente (Ducharme et al, 1983).

En los equinos en los cuales fue inducida artritis aséptica, el tiempo de absorción del fármaco (26.68 min), fue superior al encontrado en equinos sanos (23.74 min), aunque no sustancialmente. Las concentraciones de la droga fueron similares, con un pico máximo de concentración de 1.53 µg/ml a las 4 horas para sanos y con artritis aséptica después de su administración vía oral (Ver Figura 12). Estos valores resultaron mayores a los reportados para ensayos con penicilina en equinos sanos (19 min) (Schwark et al, 1983). Ni la semivida de absorción, ni las Cmax, y Tmax obtenidos en suero luego de la administración oral en animales sanos se diferenciaron estadísticamente de los parámetros respectivos, obtenidos en animales artríticos (Ver Tabla XXXIX).

De igual manera, la semivida de eliminación de la amoxicilina en equinos con artritis aséptica inducida, se comportó bajo el mismo patrón de lo hallado en equinos sanos, y no mostró diferencia significativa para este parámetro ($t_{1/2\beta}$ 2.4 ± 0.26 h) (Ver Tabla XXXIX).

Por administración intragástrica, otros autores reportaron niveles superiores de concentraciones de amoxicilina en plasma (2.73 µg/ml), siguiendo el patrón descrito en el presente trabajo para el antibiótico en suero (Wilson et al, 1988), sin obtener concentraciones aceptables por esta vía.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en áreas bajo las curvas concentraciones séricas versus tiempo luego de la administración de amoxicilina en caballos sanos o artríticos (Ver Tabla XXXIX).

Queda claramente establecido que, tampoco en este experimento, la inflamación localizada en la articulación del carpo, más allá de su innegable incidencia sistémica, tuvo algún efecto sobre la cinética de

amoxicilina. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros cinéticos séricos de amoxicilina en caballos normales o portadores de artritis aséptica experimental.

Un factor a considerar dada la baja biodisponibilidad comparativa con las otras vías de administración, es la degradación de la droga a nivel gástrico. Sin embargo McKellar y Horspool (1995), determinaron que penicilina G es extensivamente metabolizada en un medio que mimetizaba el jugo gástrico equino, cosa que no ocurre con ampicilina, un pariente cercano de la amoxicilina. Por lo antedicho, consideramos que el metabolismo gástrico no tendría incidencia en la disponibilidad de amoxicilina.

La experiencia sugiere que, sacrificando la practicidad, se debería utilizar esta vía solamente para bacterias Gram positivas altamente susceptibles a la amoxicilina, utilizando una dosificación frecuente, resultando claramente superiores las vías intravenosa e intramuscular.

Tabla XXXIX: Comparación entre algunos parámetros farmacocinéticos de amoxicilina en plasma y sinovia de animales sanos y con artritis aséptica luego de su administración oral como trihidrato en suspensión al 5 %

Oral						
Parámetros	Suero		P	Sinovia		P
	Normal	Artrítico		Normal	Artrítico	
T ½ ab (min)	23,74 ± 6,61	26,68 ± 12,77	NS	31,69 ± 6,49	36,32 ± 8,58	NS
Cmax (µg/mL)	1,53 ± 0,27	1,53 ± 0,25	NS	0,65 ± 0,06	0,98 ± 0,06	P = 2.03 . 10 ^{-6**}
Tmax (h)	1,00 ± 0	1,00 ± 0	NS	2,00 ± 0	2,05 ±	NS
AUC 0-T (µg.h/mL)	7,46 ± 2,40	7,24 ± 0,82	NS	3,75 ± 0,74	4,74 ± 0,97	NS
T ½ β (h)	2,32 ± 0,15	2,40 ± 0,26	NS	3,32 ± 0,65	2,43 ± 0,48	P = 0.0223*

8.7 Estudio farmacocinético de la amoxicilina en líquido sinovial tras su administración vía oral en suspensión al 5 % en equinos sanos y con artritis aséptica inducida.

Tras la administración vía oral de amoxicilina sódica en equinos sanos, se encontró un pico de concentración de 0.65 µg/mL, 2 horas después de su administración, mientras el máximo de concentración en el fluido en cuestión para equinos en los cuales se indujo artritis aséptica, se obtuvo al mismo tiempo post-administración, pero con una concentración mayor (0.98 µg/mL). La amoxicilina fue totalmente eliminada del fluido sinovial 12 horas después de su administración, y fueron analizadas muestras hasta 48 horas después de la administración del fármaco sin determinarse concentraciones de la droga.

El tiempo medio de absorción de la amoxicilina en fluido sinovial para equinos sanos fue de 31.69 min, mientras que para equinos con artritis fue de 36.32 min, se trata de un hallazgo paradójico, pues la entrada debería haber resultado más rápida en la articulación inflamada, no obstante no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

Tras administración por la vía oral se han reportado concentraciones máximas de 2.03 µg/ml después de una hora de su administración a equinos sanos, con una absorción rápida (Ensink et al, 1992) mientras que en el presente estudio la concentración máxima fue de 0.98 µg/ml y se obtuvo 2 horas después de la aplicación por esta vía. En el estudio de Ensink et al (1992) la dosificación fue de la mitad del presente, pero la magnitud y velocidad de absorción pueden asociarse con el estado de ayuno de los animales experimentales.

La C_{max} sinovial resultó más elevada luego de la administración a equinos artríticos, resultando la diferencia estadísticamente significativa

(ver Tabla XXXIX) . El T_{max} sinovial, por su parte, resultó similar en ambos casos.

La semivida de eliminación desde sinovia dio lugar a otro hallazgo difícil de interpretar, dado que resultó más corta en el caso de los animales artríticos, y la diferencia fue estadísticamente significativa. Esto podría deberse, en primer lugar, a una entrada de menor cuantía que en el caso de las otras vías de administración, en función de la escasa biodisponibilidad de la droga tras la administración oral, a lo que debería sumarse que, una mayor C_{max}, puede repercutir en una pendiente de fase de eliminación más pronunciada y, en definitiva, una semivida de eliminación más corta (Ver Tabla XXXIX).

Las concentraciones obtenidas en líquido sinovial a través de esta vía en equinos con artritis, no son efectivas para la eliminación de organismos Gram positivos cuya CIM promedio es de 0.25 µg/ml. Solamente a las 2 horas después de la administración por esta vía se supera en 4 veces la CIM de Gram positivos (1 µg/ml) sin persistir, ya que una hora después la concentración baja de 0.98 a 0.70 µg/ml.

En artritis aséptica en líquido sinovial, la vía IV demostró ser la mejor opción en comparación para las tres vías de administración hasta 8 horas después de su administración, en virtud de las concentraciones alcanzadas en un rango de 2.87 µg/ml (30 min) a 0.53 µg/ml a las 8 horas , mientras que tras la administración por la vía IM se mantienen concentraciones efectivas hasta 48 horas (0.94 µg/ml a los 30 min. a 0.66 µg/ml a las 48 horas) . La VO no se plantea como una alternativa viable para suministrar concentraciones sinoviales efectivas, dado que se presentaron concentraciones de 0.52 (30 min.) a 0.7 µg/ml a las 4 horas después de la administración por esta vía demostrándose, por lo tanto, que esta vía

proporciona cobertura frente a algunos patógenos solo durante un corto tiempo (ver Figura 17).

El área bajo la curva concentración sinovial de amoxicilina versus tiempo, luego de la administración oral, fue un 25 % más elevada en el caso de articulación inflamada, aunque sin alcanzar significatividad estadística (ver Tabla XXXIX). Esto continúa abonando la hipótesis de mayor biodisponibilidad sinovial en articulaciones inflamadas.

8.8 Modelo de inducción de artritis aséptica

Los estudios farmacocinéticos se han llevado a cabo, clásicamente en animales sanos. La ventaja de este procedimiento es la de contar con la homogeneidad que la salud aporta a los animales experimentales. La desventaja es la de tener que extrapolar los parámetros identificados a animales que no están en las mismas condiciones fisiológicas que los utilizados en la experimentación. Por otra parte, en los últimos años han proliferado experimentos llevados a cabo en animales portadores de enfermedades adquiridas naturalmente o a través de modelos generados para la experimentación. Las innegables ventajas de este tipo de experiencias radican en el conocimiento del comportamiento del fármaco en cuestión, en animales con la misma patología que aquellos en los que se aplicará el medicamento terapéuticamente. Siendo la obvia desventaja la de la variabilidad que adiciona a los individuos del grupo experimental la enfermedad que padecen y las diferentes respuestas orgánicas inducidas por ésta.

La investigación sobre modelos de artritis inducida, seguidos de estudios cinéticos en equinos, se justifica en la investigación de la forma de penetración del fármaco y de algunos aspectos respecto a las enfermedades infecciosas articulares, que a través de un modelo permiten predecir con mayor aproximación la duración, severidad y evolución de la patología.

Aunque al respecto se han descrito modelos de artritis bacteriana en equinos, el dolor prevalece en los animales por largo tiempo, y es muy difícil en los estados iniciales determinar el número y virulencia de la bacteria necesaria para producir enfermedad en dosis no letales (Firth et al, 1988).

Existen reportes sobre modelos de inducción de inflamación articular con bacterias Gram negativas como la *Escherichia coli* en ponies (Firth, 1987), así como para equinos adultos con organismos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* (Bertone et al, 1988).

En nuestro trabajo, nosotros llevamos a cabo un ensayo con siete caballos, en los cuales se inoculó la toxina *E. coli*, como modelo experimental, para el desarrollo de la experiencia, teniendo en cuenta la evolución clínica de los animales y determinadas variables de laboratorio, que incluyeron: análisis de sangre y sinovia, al mismo tiempo que se evaluaron una serie de parámetros clínicos. Este experimento nos permitió evaluar una serie de parámetros para monitorizar el curso de la patología y diseñar con mayor precisión la forma de administración de la toxina en los animales experimentales.

La preparación de los equinos a utilizar en la experiencia durante el presente trabajo fue similar a la realizada para otros ensayos previos, en los cuales el manejo de los animales también consistió en una observación previa de cada uno de los 7 caballos utilizados, en los cuales se juzgó su buen estado clínico general y su normalidad física (Kent Lloyd et al, 1990), (Bertone et al, 1988), (Firth, 1987).

En ensayos previos en los que la inoculación de la toxina se realizó intraarticularmente, no fue restringido el acceso a comida y agua a los animales (Kent Lloyd, 1990), o se dieron dietas con volúmenes diarios controlados, con heno y agua ad libitum (Toutain, 1994) mientras que en el presente trabajo el suministro de alimento y agua tampoco fue restringido, con la constante general de que todos los caballos se mantuvieron confinados de manera individual previamente a la inoculación de la toxina.

Dentro de los signos clínicos provocados por la inoculación de la toxina, se observó aumento de la temperatura general a partir de la segunda hora de toma de datos (37.8 C), sin una variación patrón, y se encontró un máximo a las 5 horas después de la inoculación (38.65° C). Los incrementos de temperatura variaron de 0.1-1.25° C. En ensayos similares en los que también se inoculó toxina de *E. coli* en potros, se reportó un aumento de la temperatura rectal de 1.1 a 2.6° C, el cual persistió por 8 horas y volvió a su rango normal tras 48 horas (Firth, 1987), este es un efecto lógico en estos animales debido a su mayor sensibilidad. Otros estudios reportan cambios en la temperatura corporal en un rango entre 38.6 y 39.8° C (Van Pelt & Riley, 1969).

La frecuencia respiratoria inicial fue de 12/min, se incrementó 0.5 horas después de la inoculación hasta un pico máximo de 41.3/min a las 3 horas, acercándose de nuevo a la frecuencia inicial a las 60 horas (ver Figura 19).

La frecuencia cardíaca fue alta entre las 3.5 y las 7 horas posteriores a la inyección (superior a 50 latidos/min). Bertone et al, reportaron en 1992, frecuencias cardíacas medianamente altas (40-48 latidos/min) hasta 48 horas después de la inducción de artritis séptica (ver Figura 18).

Para otros ensayos en equinos adultos a los que se les indujo artritis aséptica con toxina *E. coli*, no se encontró una variación significativa en frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. La temperatura rectal, por el contrario, varió en forma significativa (Hawkins et al, 1993). En el ensayo actual se comportó de manera diferente tal como fue descrito anteriormente.

Se desarrollaron análisis hematológicos (hematocrito, fórmula diferencial de leucocitos), y bioquímico (globulina, albúmina y proteína total), tomando muestras en diez tiempos (0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 y 60 horas) y no fue encontrada una diferencia significativa entre los valores hallados.

Por otro lado, durante el análisis del líquido sinovial se observaron cambios significativos, característicos de las infecciones articulares en equinos. El conteo de leucocitos, alcanzó el rango reportado para detección de artritis infecciosa en líquido sinovial a partir de las 2 horas posteriores a la inoculación de la toxina, y el pico máximo promedio se obtuvo a las 6 horas (190000/ μ l), aunque algunos de los equinos alcanzaron 250000/ μ l, coincidiendo con la observación experimental de los signos de dolor manifestados por los caballos, así como también coincidiendo con el rango de claudicación máxima del miembro (4 horas y 20 minutos en promedio).

La concentración total de proteínas (g/100 ml) en el líquido sinovial alcanzó el rango característico de artritis infecciosa para este parámetro (2.39-5.00), (Van Pelt, 1974) una hora después de la inyección intra-articular (2.56 g/100 ml) y mostró un pico a las 4 horas de 6.21 g/100ml. Al mismo tiempo los cambios físicos del líquido sinovial, variaron de un color amarillo claro y transparente al inicio de la experiencia, a un color amarillo opaco a las dos horas, posteriormente a las 4 horas se intensificó el color, con una constitución viscosa de la muestra sinovial, se tornó turbio, y a las 6 horas se observó un color que se caracterizó como 'salmón' opaco, con turbidez. De igual manera el pH del líquido inició con un valor de 8.1, bajando a 7.5 a las dos horas, a las 4 horas cambió a un valor de 7.2, y en adelante a partir de 6 horas permaneció en un pH de 7.1. La globulina mostró niveles reportados como signo de enfermedad articular infecciosa también a las 4 horas después de la inducción. Al

mismo tiempo, la relación albúmina/globulina mostró su valor más bajo (0.59). En general, estos parámetros, coincidieron con los signos clínicos evaluados por observación directa del animal, dolor y claudicación, así como con las variables fisiológicas demostrando consistencia en la evolución del modelo.

Los animales manifestaron dolor a partir de las 2 horas y media posteriores a la inducción de la artritis con la toxina de *Escherichia coli* serotipo 025-86, persistiendo hasta las 48 horas. El máximo dolor manifestado por el caballo fue observado a las 4 horas y 20 minutos. Hallazgos similares en potros describen falta de apetito y depresión de los animales a partir de la primera hora post-inoculación de toxina, persistiendo por 6-7 horas, y recuperando normalidad tras 8 a 20 horas (Firth, 1987).

La claudicación fue notable a partir de las 2 horas y media hasta las 4 horas y 20 minutos, cuando fue observada al máximo y el animal no podía apoyar el miembro totalmente, desapareciendo 48 horas después de la inoculación. La circunferencia del carpo resultó máxima entre 24 y 48 horas, casi desapareciendo a las 60 horas. La flexión fue mínima a las 4.20 horas (el límite de flexión comienza a las 2.30 horas, llegó al mínimo a las 4.20 horas retornando a la normalidad a las 96 horas) y la temperatura local aumentó a las 2 horas, llegando al máximo a las 4.20 horas, manteniéndose en ese nivel hasta las 12 horas y retornando a la normalidad a las 72 horas (ver Figura 23). Cuando la inducción de artritis se realizó en base a suspensión salina con *Staphylococcus*, se presentó claudicación 8 horas después de la inyección en 2 de los caballos, y luego de 12 horas en el resto de los individuos. Todos los equinos de un grupo de 6 claudicaron en el miembro afectado, además, la inflamación edematosa alrededor de la articulación, prevaleció hasta 5 días después de la inyección (Tulamo et al, 1989). En otro reporte, los síntomas clínicos

de claudicación en potros no fueron notorios durante la primera hora tras la inducción de artritis con toxina de *E. coli*, aunque en ese momento ya se notó resentimiento y leve aumento de temperatura local. Entre 1 y 2 horas todos los potros mostraron claudicación progresiva y 1 hora después se pararon sin apoyar totalmente el miembro de la articulación afectada (Firth et al, 1988), siguiendo el mismo patrón de los equinos adultos utilizados en el presente ensayo.

La flexión máxima se recuperó hasta niveles casi normales a las 72 horas, y normales a las 96 horas, sin embargo, la inflamación fue notoria aún a los 6 días, en ausencia de los signos de dolor y claudicación. En artritis infecciosa inducida con *S. aureus* se observó reducida flexión y disminución de la altura de elevación de los miembros al desplazamiento, 12 horas después de la inoculación, y claudicación intermitente hasta el tercer día de experimentación (Bertone et al, 1987b).

En general los signos clínicos de dolor persistieron hasta el segundo día de experimentación, mientras que la claudicación persistió hasta el tercer día.

8.9. Regímenes de administración.

Como se ha mencionado anteriormente, los regímenes de administración son calculados en dos etapas, una para la dosis de mantenimiento y otra para la dosis de ataque. Se utiliza una ecuación diferente para cada caso. Las mencionadas ecuaciones han sido presentadas anteriormente. Es interesante mencionar que en los últimos años ha habido algunos avances en lo que hace a la terapéutica antibacteriana, que han permitido avances en el desarrollo de los regímenes de administración. Los efectos post-antibióticos y las mejoras en la actividad leucocitaria luego de presencia de antibióticos son algunos de los nuevos conocimientos que ayudan a una terapia más efectiva.

Como se ha mencionado anteriormente, los beta lactámicos son antibióticos con actividad tiempo dependiente, esto significa que necesitan “tiempo de contacto” con los microorganismos. Diferente es el caso de los aminoglucósidos, los que actúan de modo concentración dependiente, esto significa que cuanto mayor la concentración, mayor la actividad. Algunas comunicaciones están sugiriendo que para obtener una eficacia superior al 80%, las concentraciones de antibióticos con actividad tiempo dependiente, deberían ubicarse por encima de la CIM por un lapso de un 40-50% del período entre dosis (Craig, 1998). Esto cambia las reglas con que nos manejábamos hasta ahora. Significa que para calcular un régimen de administración, sería muy bueno computar la mitad del período entre dosis con mantenimiento de concentraciones por encima de la MIC en el caso de antibióticos tiempo-dependientes.

En el presente trabajo hemos inyectado amoxicilina en forma de solución o suspensión, como sales sódica y trihidrato respectivamente, por las vías intravenosa, intramuscular y oral. Indiscutiblemente, la administración de la suspensión al 10 % de amoxicilina trihidrato, por la

vía intramuscular, ha generado un perfil sérico con posibilidades de buena eficacia y practicidad, dado que, tuvo una buena biodisponibilidad y elevada persistencia.

Proponemos un régimen de administración basado en amoxicilina trihidrato en suspensión al 10 % en tres a cinco administraciones cada 48 horas a razón de 40 mg/Kg. En caso de necesitarse rápidamente concentraciones elevadas de la droga, se podría comenzar con una administración intravenosa de amoxicilina sódica a la misma dosis y, 12 horas después, continuar con el tratamiento intramuscular recomendado.

9. CONCLUSIONES

El modelo bicompartimental abierto demostró ser el más indicado para interpretar el comportamiento farmacocinético de la amoxicilina, luego de su administración vía IV en equinos sanos, y con artritis aséptica inducida.

La fase de distribución del antibiótico, tras su aplicación vía IV, fue lenta ($t_{1/2\alpha}$ 10.6 ± 2.2 min.), en comparación con datos reportados anteriormente sobre farmacocinética de amoxicilina en equinos.

La microconstante de tasa de eliminación (k_{el} 1.53), fue inferior a la microconstante de transferencia del compartimiento periférico al central (k_{21} 1.56), indicando que la droga se distribuye a ligeramente mayor velocidad que la que emplea para eliminarse del compartimento central y de esta manera adquiere mayores posibilidades de acceder a regiones periféricas del organismo, lo que explica ciertas ventajas en distribución de la droga en estudio respecto de otras penicilinas.

La técnica utilizada para la extracción de muestras de líquido sinovial dió muy buenos resultados, y es recomendable para experiencias de este tipo utilizando agujas de 3.8 cm en lugar de agujas de tuberculina, las cuales no entran a la cápsula para obtener muestras de líquido sinovial.

Las suspensiones de amoxicilina trihidrato resultaron difíciles de inyectar por la vía intramuscular, especialmente la suspensión al 17 %.

El fármaco llega rápidamente al líquido sinovial de equinos, en los cuales se indujo artritis aséptica, 30 minutos después de la administración IV, alcanzando una concentración máxima de $2.87 \mu\text{g/ml}$. La disponibilidad del antibiótico en sinovia aumenta en caso de artritis de un

valor de 0,20 a uno de 0,76. El área bajo la curva concentración sinovial versus tiempo luego de la administración intravenosa fue más de cuatro veces mayor en animales artríticos respecto de los sanos.

La vida media de la amoxicilina es superior en líquido sinovial, que en suero, sugiriendo un posible secuestro articular del antibiótico. Esto podría deberse a una mayor afinidad de la droga por las proteínas sinoviales, con una constante de disociación menor.

Las concentraciones del fármaco en suero luego de la administración IV de amoxicilina en dosis de 40 mg/Kg, alcanzaron niveles como para considerar que podrían ser muy eficaces especialmente para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas, y no tanto para Gram negativas.

En artritis aséptica, la vía IV demostró ser la mejor opción en comparación con las otras vías de administración hasta 8 horas después de su administración, en virtud de las concentraciones alcanzadas, mientras que tras la aplicación por la vía IM se mantuvieron concentraciones efectivas hasta 48 horas (0.94 $\mu\text{g/ml}$ a los 30 min a 0.66 $\mu\text{g/ml}$ a las 48 horas) . La VO no se plantea como una alternativa viable para suministrar concentraciones sinoviales efectivas dado que se presentaron concentraciones de 0.52 $\mu\text{g/ml}$ a los 30 min, a 0.7 $\mu\text{g/ml}$ a las 4 horas después de la administración por esta vía mostrando que podría dudarse de su potencial efectividad, y que, de lograrse resultados, estos se mantendrían por corto tiempo.

Luego de la administración de amoxicilina por vía IM, se encontró que la mejor suspensión acuosa para su aplicación, en función de las biodisponibilidad lograda, fue aquella al 10 %, la cual alcanzó una concentración de 1.49 $\mu\text{g/ml}$ 10 minutos después de la inyección, con una

concentración sérica máxima de 2.19 $\mu\text{g/ml}$ a las 4 horas y persistiendo por 72 horas (0.43 $\mu\text{g/ml}$) en el caso de equinos sanos y con valores similares en artríticos. El área bajo la curva concentración versus tiempo luego de la administración de la suspensión al 10 % (58,09) fue 3 veces mayor a la obtenida tras la administración de la suspensión al 17 % (19.31), lo que corrobora que la dilución aumenta la disponibilidad.

Cuando se administró amoxicilina por vía intramuscular, se halló que las concentraciones séricas del antibiótico fueron altamente persistentes en comparación con datos previos en los que las concentraciones del fármaco desaparecieron mucho antes.

Las concentraciones elevadas de amoxicilina en líquido sinovial en equinos con artritis aséptica inducida, sugieren que el antibiótico en cuestión puede ser una buena opción para el tratamiento de patologías sépticas articulares en equinos. El aumento en biodisponibilidad sinovial luego de la administración intravenosa en equinos con artritis fue de más de 4 veces. El aumento de biodisponibilidad luego de la administración intramuscular en equinos con artritis fue también de 4 veces.

Las CIM de microorganismos Gram positivos, a excepción de *S. aureus*, fueron superadas por las concentraciones del antibiótico en el líquido sinovial, en equinos sanos y con artritis aséptica inducida, tras su administración vía IM con una solución al 10 %.

Tras la administración de amoxicilina vía oral, el comportamiento farmacocinético de la droga fue consecuente con lo reportado anteriormente para el fármaco, mostrando una rápida absorción y eliminación, alcanzando un pico de concentración aproximadamente una hora después de su administración y desapareciendo totalmente a las doce horas, tanto en equinos sanos como en equinos con artritis aséptica

inducida. La biodisponibilidad de amoxicilina luego de la administración oral (0,18) resultó mucho menor que la intramuscular (1.38). Es recomendable por tanto utilizar la amoxicilina por vía oral solo en infecciones causadas por bacterias Gram positivas de alta susceptibilidad, y con dosajes frecuentes.

En comparación entre las tres vías se encontró que la vía IV es la que da lugar a más rápidas y altas concentraciones (lo que es lógico), que serían suficientes para la eliminación de bacterias Gram positivas y, probablemente, en dosis frecuentes, elevando las concentraciones, eliminación de Gram negativas. En el caso de la administración IM, se podría esperar buena actividad cuando se la administra en solución al 10 %, frente a bacterias Gram positivas.

En el modelo de inducción de artritis con toxina *E coli*, el curso de la artritis se caracterizó por aumento en la frecuencia cardíaca, aumento en la frecuencia respiratoria y en la temperatura rectal de hasta un grado centígrado sobre la temperatura normal, y se observaron síntomas de dolor a partir de las dos horas y media con una intensidad máxima a las 4 horas y 20 minutos. Este hecho coincidió con la mayor circunferencia del carpo y el pico de los cambios anómalos en el líquido sinovial, en el cual se encontraron signos de artritis infecciosa con un pico de leucocitos de 190000/ μ L. No se encontraron variaciones en parámetros celulares y bioquímicos en sangre. Los signos clínicos prevalecieron hasta el segundo día, con claudicación hasta el tercer día y desaparición de todos los signos al mismo tiempo, a excepción de una leve inflamación que persistió hasta después de 6 días.

Finalmente podemos concluir que la administración de amoxicilina por la vía IV es una buena opción para el tratamiento de entidades infecciosas en equinos causadas por organismos Gram positivos y con

dosajes frecuentes para bacterias Gram negativas por su elevada distribución tisular, que alcanza niveles que superan la CIM de Gram positivos ($0.25 \mu\text{g/ml}$) y algunos Gram negativos hasta en cuatro veces, que tal como se ha descrito es necesario para la efectividad del antibiótico. De igual manera la amoxicilina administrada por la vía IM mostró un perfil cinético que hace pensar en que debería ser eficaz sobre bacterias Gram positivas en líquido sinovial y suero, mientras que en el caso de la vía oral, ésta debería recomendarse solamente para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias de alta susceptibilidad a la amoxicilina. Además, la amoxicilina aparece como un antibiótico de baja toxicidad, de económica adquisición y con un amplio espectro antibacteriano.

Se sugiere como conclusión final en caso de diagnóstico de artritis séptica, empezar el tratamiento en forma precoz con amoxicilina intravenosa en dosis 40 mg/Kg y continuar con la administración de dosis intramusculares después de 8-12 horas repitiéndolas cada 48 horas.

10. RESUMEN

La farmacocinética de la amoxicilina fue determinada en equinos sanos, y en equinos en los cuales se indujo artritis aséptica mediante toxina de *Escherichia coli*. El antibiótico fue administrado por vía IV, IM y VO, y se realizó un seguimiento de los parámetros farmacocinéticos, en suero y en líquido sinovial, así como se desarrolló un modelo de inducción de artritis aséptica caracterizando los síntomas clínicos, midiendo variables fisiológicas como frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura rectal, y cambios hematológicos y del líquido sinovial.

La disposición cinética de la droga administrada por vía IV fue mejor descrita por un modelo bicompartimental. Una fase de distribución lenta fue seguida por una fase de eliminación rápida, con una semivida de eliminación de 1.19 ± 0.113 horas. Las concentraciones de la droga y la vida media de eliminación sugieren su efectividad por esta vía, para su utilización en patologías infecciosas causadas por bacterias Gram positivas, y Gram negativas utilizando dosajes frecuentes.

Tras la administración vía IM de la droga en suspensiones acuosas al 10 y 17 % se observó una fase de distribución más rápida para la primera y una semivida superior para ésta también. La absorción fue completa para la suspensión al 10 % a las 24 horas e incompleta para la suspensión al 17 % al mismo tiempo. Fue concluido que es preferible la administración de amoxicilina a equinos por la vía intramuscular en suspensión al 10 % sobre la suspensión al 17 %. El fundamento es el incremento en biodisponibilidad que se logra con la mayor dilución.

Las concentraciones observadas tras el uso de la droga por esta vía fueron superiores a las CIM para bacterias Gram positivas y algunas Gram

negativas, involucradas en sepsis comunes en equinos para las dos suspensiones.

En líquido sinovial las concentraciones de antibiótico tras la administración IM, superaron las CIM para bacterias Gram positivas y fueron inferiores en comparación con las concentraciones séricas, con una persistencia inferior para las dos suspensiones utilizadas.

Luego de la administración por vía oral se determinó en líquido sinovial una vida media corta con rápida absorción y eliminación, desapareciendo las concentraciones de la droga totalmente a las 12 horas post-administración. La experiencia sugiere utilizar esta vía solamente para bacterias Gram positivas altamente susceptibles a la amoxicilina y utilizando un dosaje frecuente.

En animales con artritis experimental la cinética sérica de amoxicilina no fue diferente de la descrita en animales sanos. En sinovia, sin embargo, las concentraciones fueron mucho más elevadas en animales con artritis aséptica respecto de los sanos.

El uso de la amoxicilina por vía IV podría ser efectivo para el tratamiento de patologías sépticas articulares, al igual que la vía IM en suspensión al 10 %. Como recomendación, se sugiere iniciar el tratamiento con la administración IV de la droga, continuando con administraciones IM.

11. SUMMARY

The pharmacokinetic profile of amoxicillin (AMX) was determined in healthy horses and in horses in which aseptic arthritis was produced. Aseptic arthritis was induced using *Escherichia coli* toxin. AMX was administered by IV, IM and PO routes and pharmacokinetic and bioavailability parameters were estimated. Some physiological variables were measured after the induction of aseptic arthritis.

The kinetic disposition of the drug was best described by a 2 compartment open model. A slow distribution phase was followed by a rapid elimination phase and the mean half life was of 1.19 ± 0.113 hours. Drug concentrations and mean half life suggests the effectiveness of amoxicillin when used against infectious pathologies caused by Gram positive bacteria, and Gram negative especially if frequent dosing schemes are used.

After IM administration as 10 and 17% aqueous suspensions a faster distribution phase was observed in the case of the former and the mean half life was also longer. There was a complete absorption for the 10 % suspension in 24 hours. The absorption process was not completed by the 17 % one by the same time.

Drug concentrations after IM administration were higher than the MIC for Gram positive and some Gram negative microorganisms involved in common horse infectious processes for both suspensions.

It was concluded that, amoxicillin should be administered to horses as 10 % rather than a 17 % suspension.

In sinovial fluid, the antibiotic concentrations after IM administration were higher than the MIC for Gram positive bacteria and showed lower concentrations than serum with a shorter persistence period as well.

After PO administration rapid absorption and elimination of AMX from synovial fluid took place. No drug presence was noticed after 12 hours. The use of PO administration is recommended only for highly susceptible Gram positive bacteria, if a high frequency dosage regime is implemented.

In animals with experimental aseptic arthritis, the serum kinetics of amoxicillin was not different from that described in healthy animals. In synovial fluid, however, the concentrations resulted much higher in arthritic animals in comparison with healthy animals.

IV administration of AMX would probably act with high efficacy to treat septic articular pathologies in horses. IM (10%) administration in high dosages could be very useful too. PO administration should be used only in the treatment of highly susceptible Gram positive bacteria, using high dosages. As a recommendation, the suggestion of starting the treatment with IV administration continuing with IM administrations is made.

12. Bibliografía

Adams O. (1982). Enfermedades quirúrgicas de los miembros del caballo. Lea and Fibiger. Philadelphia USA.

Adamson P J, Wilson D, Hirsch D, Baggot D, Martin L. (1985) Susceptibility of equine bacterial isolates to antimicrobial agents. American Journal of Veterinary Research. 46. 447-449.

Agero H, Friis C. (1988). Penetration of amoxyxillin into the respiratory tract tissues and secretions in pigs. Research in Veterinary Science. 64(3):245-250.

Akaike H. (1973a). Information theory and extension of maximum likelihood principle. In: Petrov and Csaky (eds), Second International Symposium on Information Theory (Budapest), 267-281.

Akaike H. (1973b). New look at the statistical model identification. IEEE. Trans Automatic Control, 19, 716-723.

Akaike H. (1976). An information criterion (AIC). Mathematical Science, 14, 5-9.

Anderson B, Ethell M. (1999). Modes of local drug delivery to the musculoskeletal system. In: Veterinary Clinics of North America 15(3): 603-622.

Auer J A. (1992) Equine surgery. Harcourt Brace Jovanovich, Inc. Zurich, Switzerland.

Baggot J D. (1978a). Some aspects of clinical pharmacokinetics in veterinary medicine I. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 1, 5-18.

Baggot J D. (1978b). Some aspects of clinical pharmacokinetics in veterinary medicine II. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1, 119-128.

Baggot J D. (1986) *Principios de farmacologia veterinaria.* Editorial Acribia, S.A. Zaragoza, Espana.

Baggot J D, Prescott J. (1987) Antimicrobial selection and dosage in the treatment of equine bacterial infections. *Equine Veterinary Journal* 19(2):92-96

Beech J, Kohn C, Leitch M, Weinstein A, Galagher M. (1977) Therapeutic use of Gentamicin in Horses: Concentrations in serum, urine, and synovial fluid and evaluation of renal function. *School of Vet. Med.* p.1085-1087

Bertone A, McIlwraith W, Jones R, Norrdin R, Radin J. (1987a) Povidone-iodine lavage treatment of experimentally induced equine infectious arthritis. *Am. J. Vet. Res.* 48(4):712-715.

Bertone A, McIlwraith W, Jones R, Norrdin R, Radin J, Lebel J. (1987b) Comparison of various treatments for experimentally induced equine infectious arthritis. *Am. J. Vet. Res.* 48(3):519-529

Bertone A, Jones R, McIlwraith W . (1988) Serum and synovial fluid steady-state concentrations of trimethoprim and sulfadiazine in horses

with experimentally induced infectious arthritis. *American Journal of Veterinary Research* 49(10):1681.

Bertone A, Davis M, Cox H, Kamerling S, Roberts E, Caprile K, Gosset K. (1992) Arthrotomy versus arthroscopy and partial synovectomy for treatment of experimentally induced infectious arthritis in horses. *Am Vet, Res.* 53(4):585-591.

Bes N, Baleri T, March R, Riera P. (1997) Pharmacokinetics of amoxicillin following oral administration in swine. *J of Vet. Pharmacol. and Therap.* 20(Supplement 1):47-48.
152(5):551-559

Booth N H, McDonald L E. (1992) *Farmacologia y Terapeutica Veterinaria.* Editorial Acribia, S. A. Zaragoza, Espana.

Bowman K F, Lynn P, Riond J, Riviere E. (1986) Prediction of pharmacokinetic profiles of ampicillin sodium, gentamicin sulfate, and combination ampicillin sodium-gentamicin sulfate in serum and synovia of healthy horses. *Am. J. Vet. Res.* 47(7):1590-1596.

Brown M, Stover S, Kelly R, Farver T. (1982). Body fluid concentrations of ampicillin trihydrate in six horses after intramuscular dose. *Equine Veterinary Journal* 14(1):83-85.

Brown J, Gronwall R, Huston B. (1986). Pharmacokinetics and body fluid endometrial concentrations of cefapirin in mares. *American Journal of Veterinary Research.* 47(4):321-330.

Butt W P. (1973) Radiology of the infected joint. *Clinical Orthopedics.* 96:136.

Button C. (1980). Digoxin pharmacokinetics, bioavailability, efficacy and dosage regimens in the horse. *American Journal of Veterinary Research*, 41, 1388-1389.

Carceles C, Sanjuan M, Hita J, Ordóñez D. (1988) Farmacocinetica de la amoxicilina tras la administracion intravenosa de una dosis unica en la cabra. *An. Vet.* 4:55-62.

Carceles C M, Escudero E, Vicente M, Serrano J. (1995) Pharmacokinetics of amoxicillin-clavulanic acid combination after intravenous and intramuscular administration to turkeys and chickens. *Avian Pathology.* 24(4):643-652.

Craigmill A L. (1992) Comparative pharmacokinetics of amoxicillin administered to sheep and goats. *J of Vet Pharmacol. and Therap.* 15(1):72-77.

Carli S. (1993) Long-action amoxicillin in dogs: pharmacokinetics and advantages. *Veterinaria (Cremona).* 7(2):49-53

Carter G, Martens R, Brown S, Martin M. (1986) Pharmacokinetics of sodium amoxicillin in foals after intramuscular administration. *American journal of Veterinary Research* 47(10):2126-2129

Cooper K E. (1958) The effect of inoculum size on inhibition zones in agar medium using Staphylococci and Streptomycin. *J. Gen. Microbiol.* 18: 670-687.

Craig W. (1998). Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J*, 77, 7-11.

D'Argenio D, Schumitzky A (1979). A program package for simulation and parameter estimation in pharmacokinetic systems. *Computer Programs in Biomedicine*, 9, 115-134.

Davis L, Neff Davis C, Baggot J. (1973). Comparative pharmacokinetics in domesticated animals. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 158, 305-316.

Davis W, Stout T R. (1976). Method of microbiological antibiotic assay. I factors influencing variability and error. *Applied Microbiology* 22, 659-665

De Gara P. (1943). Studies on the bactericidal properties of the synovial fluid. *J. Clinical Investigation* 22:131.

Ducharme N G, Dill S, Shin S, Schwark W, Ducharme G, Beilman W. (1983) Phenoxymethyl penicilin in the horse: An alternative to parenteral administration of penicilin. *Can J. Comp. Med* 47, 436-439

Durr A. (1976) Comparison of the pharmacokinetics of penicilin G and ampicilin in the horse. *Research in Veterinary Science* 20, 24-29

Ensink J M, Klein W R, Mevius D, Klarenbeek A, Vulto A. (1992) Bioavailability of oral penicilins in the horse: a comparison of pivampicilin and amoxicillin. *J of Vet Pharmacol. and Therap* 15(3):221-230

Errecalde J O. (1983). Pharmacological studies on aminophylline in the horse. Thesis. University of Pretoria.

Errecalde J O, Mariño E L. (1990) A discriminatory study of a pharmacokinetic model for intramuscular gentamicin in sheep. Veterinary Research Communications 14(1):53-58.

Errecalde JO, Lanusse C E, Mestorino O N, Landoni M F. Soraci A L. (1991). Pharmacokinetics of ticarcillin and ticarcillin-probenecid in sheep. Journal of Veterinary Medicine A. 38, 255-260.

Evans L H. (1977). Surgical treatment for the polyarthritides-septicemia complex in young foals. ACVS Archives 6:44.

Firth E C, Wensing T, Seuren F (1987). An induced synovitis disease model in ponies. Cornell Veterinarian, 77:107-118

Firth E C, Klein W, Nouws J, Wensing T. (1988) Effect of induced synovial inflammation on pharmacokinetics and synovial concentration of sodium ampicillin and kanamycin sulfate after systemic administration in ponies. J. Vet. Pharmacol. Therap 11, 56-62

Gagnon H, Ferguson J, Papich M, Bailey J. (1994). Single dose pharmacokinetics of cefazolin in bovine synovial fluid after IV regional injection. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 17, 31-37.

Gibaldi M, Nagashima R, Levy G. (1969). Relationship between drug concentrations in plasma or serum and amounts of drugs in the body. Journal of Pharmacological Sciences. 58, 193-197.

Gibaldi M, Perrier D. (1975). Pharmacokinetics. Marcel Dekker, NY.

Hardy J, Bertone AL, Muir WW 3rd (1998) Local hemodynamics,

permeability, and oxygen metabolism during acute inflammation of innervated or denervated isolate equine joints. *American Journal of Veterinary Research* 59 (10):1307-16

Hawkins D, Mckay R, Gum G, Kallahan P, Meyer J. (1993). Effects of intraarticularly administered endotoxin on clinical signs of disease and synovial fluid tumour necrosis factor, interleukin 6 and prostaglandin E2. *American Journal of Veterinary Research*. 54(3):379-385.

Kent Lloyd K C, Stover S M, Pascoe J R, Adams P. (1990) Synovial fluid pH, cytologic characteristics, and Gentamicin concentration after intra-articular administration of the drug in an experimental model infectious arthritis in horses. *American Journal Veterinary Research* 51(9):1363-1369.

Landoni M.F. (1990). Farmacocinética plasmática y tisular de oxitetraciclina de larga-acción en bovinos jóvenes. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Lanusse C E. (1988). Farmacocinética de neomicina y kanamicina en ovinos. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Lavy E, Ziv G, Aroch I, Glickman A. (1995). Pharmacokinetics, intramuscular bioavailability and bioequivalence of amoxicillin in donkeys. *Journal of Veterinary Medicine B*. 42,284-292.

Levy R & Bauer L. (1986). Review: Basic Pharmacokinetics. *Therapeutic Drug Monitoring*. 8, 47-58.

Love R J, Rose R J, Martin I C A, Bailey M. (1981) Serum levels of amoxycillin following its oral administration to Thoroughbred foals. Equine Veterinary Journal 13(1):53-55

Lorian, V. (1966) Separan NP10 a viscosity producing substance in culture media. Appl. Microbiology 14:836

Mandell G L & Sande M A. (1991). Agentes Antimicrobianos. En Goodman y Gilman Eds: Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1035-1064.

Martin I, Love D, Rose R. (1980). Levels of the isoxazolil penicillin, cloxacillin and flucloxacillin in serum and synovia of horses. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 3, 21-27.

McGuire T, Poppie M, Banks K.(1975).Hypogammaglobulinemiam predisposing to infections in foals. Journal of the American Medical Association 161:71.

McKellar Q A, Horspool L J I. (1995) Stability of penicilin G, ampicillin, amikacin and oxytetracycline and their interactions with food in in vitro simulated equine gastrointestinal contents. Research in Veterinary Science 58, 227-231.

Mestorino, O. N. (1994). Farmacocinética de tianfenicol en vacas lecheras Holando Argentino. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Moore R M, Schnerider R K, Kowalski J, Bramlage L, Mecklemburg L, Kohn C. (1992). Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from

233 horses with musculoskeletal infection during 1979-1989. *Equine Veterinary Journal* 24(6):450-456.

Moore R M. (1993). Diagnosis and treatment of obligate anaerobic bacterial infections in horses. *The Compendium* 15(7):989-995.

Nelder J, Mead R. (1965). A simplex method for function minimization. *Computers Journal*, 4, 308-313.

Newton B A. (1953) Reversal of the antibacterial activity of polymyxin by divalent cations. *Nature* 172:160-161.

Orsini J A. (1984) Strategies for treatment of bone and joint infections in large animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 185(10):1190-1193.

Owens J, Kamerling S, Barker S (1995) Pharmacokinetics of ketoprofen in healthy horses and horses with acute synovitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (3):187-95

Pascoe J R. (1992) For want of a joint the horse was lost. (Editorial) *Equine Veterinary Journal* 24(6):412-414.

Piotrovskij V, Paintaud G, Alvan G, Trnovec T. (1994). Modelling of the saturable time-constrained amoxycillin absorption in humans. *Pharmacological Research*. 11(9):1346-1351.

Plá Delfina J M, Pozo Ojeda A. (1974). *Manual de Iniciación a la Biofarmacia*. Facultad de Farmacia de Barcelona. Barcelona, España.

Plumb D C. (1999) **Veterinary drug handbook. Pocket edition. Third edition.** Pharma Vet. Publishing. 1999 St. Paul, Minnesota, USA.

Prescott J F, Baggot D. (1988) **Antibiotic Therapy in Veterinary Medicine.** Blackwell Scientific Publications. London. England.

Riviere E. (1988a) **Veterinary clinical pharmacokinetics. Part I: Fundamental concepts.** Compendium Small Animal 10(1):24-31.

Riviere E. (1988b) **Veterinary clinical pharmacokinetics. Part II: Modeling.** Compendium Small Animal 10(3):314-325.

Ross M, Orsini J A, Richardson D W, Martin B B. (1991) **Closed suction drainage in the treatment of infectious arthritis of the equine tarsocrural joint.** Veterinary surgery 20(1):21-19.

Rule R. (1988). **Farmacocinética de gentamicina y neomicina en ovinos.** Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Sanofi. (1997). **Documento técnico sobre amoxicilina.**

Schwark W, Ducharme N, Shin S, Beilman W, Elwell J. (1983). **Absorption and distribution patterns of oral phenoximethyl penicillin (Penicillin V) in the horse.** Cornell Vet. 73, 314-322.

Sedman A, Wagner J. (1976). **CSTRIP a FORTRAN IV computer programme for obtaining initial polyexponential parameters estimates.** Journal of Pharmaceutical Sciences. 65, 1006-1010.

Sisson S, Grossman J D. (1979) Anatomia de los animales domesticos. Salvat editores, Mallorca M. B., Barcelona. Espana.

Soenens J, Vermeersch H, Baert K, Vermeulen B, Nelis H, Butaye P, De Herdt P, Remon J P, De Baecker P. (1998). Pharmacokinetics and efficacy of amoxicillin in the treatment of an experimental Streptococcus bovis infection in racing pigeons (Columba livia). Veterinary Journal 156(1):59-65.

Soraci A. (1991). Farmacocinética de cefoperazona en equinos. Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Soraci A, Mestorino O N, Errecalde J O. (1996). Pharmacokinetics of cefoperazone in horses. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.

Spensley M, Baggot D, Wilson D, Hietala S, Mihalyi J. (1986). Pharmacokinetics and endometrial tissues concentrations of ticarcillin given to the horse by intravenous and intrauterine routes. American Journal of Veterinary Research. 47(12):2587-2590.

Stashak T S. (1987) Adam's lameness in horses. Lea and Febiger, fourth edition. Philadelphia, U.S.

Stover S, Brown M, Kelly R, Farver T. (1981). Sodium oxacillin in the horse: Serum, synovial fluid, peritoneal fluid and urine concentrations after single dose intramuscular administration. American Journal of Veterinary Research. 42(10):1826-1828.

Sweeney C, Soma L, Beech J, Reef V, Simmons R. (1984). Pharmacokinetics of ticarcillin in the horse after intravenous and intramuscular administration. *American Journal of Veterinary Research.* 45(5):1000-1002.

Toutain P, Autefage A, Legrand C, Alvinerie M. (1994). Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenilbutazone and flunixin meglumine in horses: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics;*17(6):459-69.

Trent A M, Plumb D. (1991). Treatment of infectious arthritis and osteomyelitis. *Veterinary Clinics of North America* 7(3):747-778.

Trotter G W, McIlwraith C W. (1981). Infectious arthritis in horses. *Proceedings of the 27th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners.* New Orleans. Louisiana 173-183.

Tulamo R M, Bramlage L R, Gabel A A. (1989) Sequential clinical and synovial fluid changes associated with acute infectious arthritis in the horse. *Equine Veterinary Journal* 21(5):325-331.

Van Pelt R W. (1962) Intra-articular injection fo the equine carpus and fetlock. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 140(11):1181-1190.

Van Pelt R W, Riley W F. (1969) Clinicopathologic findings and therapy in septic arthritis in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 155(9):1467-1480.

Van Pelt R W. (1971). Monoarticular idiopathic septic arthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 158(10):1658-1660.

Van Pelt R W. (1974) Interpretation of synovial fluid findings in the horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 50 (1):91-95.

Wagner J. (1983). *Farmacocinética Clínica*. Reverté. Barcelona.

Wilson W D, Spensley M S, Baggot J D, Hietala S K. (1988) Pharmacokinetics and estimated bioavailability of amoxicillin in mares after intravenous, intramuscular, and oral administration. *American Journal Veterinary Research* 49(10):1688-1694.

Whithair KJ, Bowersock TL, Blevins WE, Fessler JF, White MR, Van Sickle DC 1992). Regional limb perfusion for antibiotic treatment of experimentally induced septic arthritis. *Veterinary Surgery*;21(5):367-73

Wotsky D. (1980) Culture-negative septic arthritis and bacterial endocarditis. *Arthritis Rheum* 23: 605.

Yamahoka K, Nakagawa, Uno T. (1978). Application of Akaike's Information Criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 6, 165-175.

AGRADECIMIENTOS

A mi director y maestro, el Prof. Dr. Jorge O. Errecalde, por su confianza, dedicación, paciencia y apoyo.

A los miembros de la Cátedra, la Dra. Nora Mestorino y el Sr. Francisco Expósito por su colaboración, especialmente a la Med.Vet. Jorgelina Echeverría por su permanente e incondicional presencia durante todo el desarrollo del proyecto.

A los amigos y compañeros que colaboraron conmigo en el desarrollo del trabajo a campo, los Médicos Veterinarios, Fernando "tigre" Boyko, Fernando ciego Saiz, Marcos Cabezón Segurola, Daniel Rodríguez, Jose Luis Osella, David Avelino Nasif y Yaniv "Damajuana" Dolev.

Al Sr. Benito "Bocha" Añón, el gaucho de los gauchos" de Ensenada y su gente por su colaboración con los equinos para la primera parte del ensayo en campo.

Al Sr. Loenstein, quien colaboró con el aporte de los equinos experimentales para la segunda etapa del ensayo.

Al Ing. Zootecnista Colombiano Fabio Hernandez y al Med.Vet. Esteban Turic por la colaboración en los procesos de redacción final del trabajo.