

FARMACOCINETICA Y TOXICOLOGIA DE
GENTAMICINA Y KANAMICINA
EN OVINOS

ROBERTO RULE

DIRECTOR
JORGE OSCAR ERRECALDE

CATEDRA DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

1986

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

RECTOR

Ing. Qco. Raúl Adolfo Pessacq

SECRETARIO GENERAL

Ing. Qco. Pablo Oscar Luchessi

SECRETARIO DE ASUNTOS ACADEMICOS

Prof. Dario Eduardo Copello

SECRETARIO DE ASUNTOS LEGALES

Abog. Marcelo Miguel Vampa

SECRETARIO DE ASUNTOS ECONOMICOS-FINANCIEROS

Cont. Aldo Hugo Rossi

SECRETARIO DE EXTENSION CULTURAL Y DIFUSION

Ing. Marcelo Rastelli

GUARDA SELLOS

Ing. Andres Ringuélet

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

VICE-DECANO EN EJERCICIO DEL DECANATO

Méd. Vet. Horacio N. García Valentí

SECRETARIO DE ASUNTOS ACADEMICOS

Méd. Vet. Esteban Uranga

SECRETARIO ADMINISTRATIVO

Sr. Omar H. Ramírez

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

Sra. Haydee C. Rebecchi

DIRECTOR ECONOMICO-FINANCIERO

Sr. Héctor S. Moreira

DIRECTORA DE BIBLIOTECA

Sra. Marta Bernardi

FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

NOMINA DEL PERSONAL DOCENTE POR CATEGORIAS

PROFESOR TITULAR "DEDICACION EXCLUSIVA"

Carroza Jesus S. W.	Intr. a la Biofísica	Titular - Int.
Errecalde Jorge O.	Farmacolog. F. y Terap.	Titular - p/c.
Gallo Guillermo G.	Clín. Grand. Animales	Titular - Int.
Martin Alcides A.	Anat. y Fisiol. Patológica	Titular - p/c.
Menendez Néstor A.	Patolog. de aves y pilíf.	Titular - p/c.
Montes Gregorio S.	Anatomía Descript. y Top.	Titular - p/c.
Pracca Lydia C.	Clín. Pequeños Animales	Titular - Int.
Quinteros Indalecio R.	Genética y Biometría	Titular - Int.
Zaccardi Eduardo M.	Fisiología	Titular - Int.

PROFESOR TITULAR "DEDICACION TIEMPO PARCIAL"

Aguirre Walter G.	Microbiología Especial	Titular - Int.
Alberdi Cecilio	Tecnol. y Sanid. Alimentos	Titular - p/c.
Andreatta Jorge N.	Semiología y Propedéut.	Titular - p/c.
Delprato Ismael O.	Anatomía Descrip. y Topog.	Emerito - c/l.
Gimeno Emilio J.	Higiene E. y Salud Publica	Titular - p/c.
Jensen Alicia D.	Bioestadística	Titular - p/c.
Marotta Eduardo g.	Zotec. Espec. I Pte. (OSC)	Titular p/c.
Marotta Eduardo g.	Director Inst. S. Catalina	Interino
Ottino Julio F.	Histología y Embriología	Interino
Pennimpepe Enrique F.F.	Inmunolog. Gral. y Aplicada	Titular - p/c.
Rodriguez Benjamín R.	Zotecnia Espec. II Pte. (bye)	Titular - Int.
Videla Pablo D.	Clínica Grandes Animales	Interino- Cát. Paral.

PROFESOR TITULAR "DEDICACION SIMPLE"

Aguirre Walter G.	Microbiología Aplicada	Titular - Int.
Argeri Nelson J.	Análisis Clínicos I	Interino
Argeri Nelson J.	Análisis Clínicos II	Titular - p/c.
Boccia Francisco O.	Patología Quirúrg. y Pod.	Interino
Carrozza Jesús S. W.	Física y Qca. Aplicada	Interino
de Antoni Graciela L.	Genética Microbiana	Titular - p/c.
Iseas Fortunato B.	Patología Médica	Titular - p/c.
Martin Alcides A.	Patología General	Titular - p/c.
Martino Olindo A. L.	Salud Pública	Titular - p/c. l.s.
Montes Gregorio S.	Anatomía Comparada	Titular p/c.
Ostrowski Jorge E. B.	Reproducción Animal	Titular - p/c.

Panzoni Erico E.	Economía Agraria	Titular - p/c.
Pennimpede Enrique F. F.	Inmunología I Pte.	Interino
Perotti Rodolfo M.	Zootec.Espec.III Pte.(ayp)	Emerito
Sciammarella Alfredo M.	Medicina Operatoria	Interino

PROFESOR ADJUNTO "DEDICACION EXCLUSIVA"

Alonso Cristina R.	Anatomía Descrip.y Topog.	Interino
Brandetti Eugenio	Patología Aves y Pilíferos	Titular - p/c.
Etcheverrigaray María E.	Virología	Titular - Int.a/c.c.
Idiart Julio r.	Anatomía y Fisiolog. Patol.	Titular - p/c.
Lagrega Liliana A.	Zootec.Gral.y Agrostol.	Titular - p/c. a.c.c.
Monina Marta I.	Clínica Grandes Animales	Interino - c/l

PROFESOR ADJUNTO "DEDICACION TIEMPO PARCIAL"

Boccia Francisco O.	Clínica Pequeños Animales	Titular - p/c
Dibbern Alberto R.	Zootec.Espec.II Pte. (bye)	Interino- c/l.
Durante Eduardo J.	Servicio C.de Cirugía	Interino- c/l.
Feldman Raquel E.	Parasitolog. Comparada	Titular - p/c. a/c.c.
Fernandez Enrique J.	Enfermedades Infecciosas	Interino- a/c.c.
García Valenti H. N.	Genética y Biometría	Titular - p/c.
Gomez Carlos M.	Inmunología II - p/c.	Titular - a/c.c.
Grillo Virginia e.	Zootec. Espec. III Pte (ayp)	Titular - p/c.
Maggi Nilda B.	Medicina Operatoria	Interino
Martino Juan J.	Microbiología	Interino- a/c.c.
Muro Alicia M.	Servicio c.de Cirugía	Interino- c/l.
Noia Miguel A.	Introd. a la Biofísica	Titular - p/c.
Novarini Miguel A.	Farmacolog.Farmac.y Terap.	Interino
Ortega Cesar F.	Semiología y Propedéutica	Titular - p/c.
Pennimpede María T.del A.	Tecnología y S. Alimentos	Titular - p/c.
Reinoso Enso H.	Micolog. Médica e Indust.	Interino- p/c. a/c.c.
Renner Juan E.	Clínica Grand. Animales	Interino
Ruager Jorge	Anatomía y fisiol. Patolog.	Titular - p/c.
Tesoriero Catalina	Microbiología Especial	Reemplazante

PROFESOR ADJUNTO "DEDICACION SIMPLE"

Brandetti Eugenio	Parasitolog. y Enf. Parasit.	Titular - p/c. a.c.c.
-------------------	------------------------------	-----------------------

Bravo Bardales Tomás	Economía Agraria	Reemplazante
Carbone Cecilia	Animales de Laboratorio	Titular - p/c a/c.
de Antueno roberto J.	Introd. a la Bioquímica	titular - p/c a/c.
Finochietto Héctor D.	Patología Médica	Interino
Gimeno Eduardo J.	Patología General	Titular - p/c
Gomez Carlos M.	Inmunolog.Gral.y Aplicada	Titular - p/c
Maggi Nilda B.	Patología Quirúrg. y Podol.	Interino
Maliandi Florestán S. (h)	Higiene Epid.y S. Pública	Titular - p/c
Moiso Alejandro C.	Microbiología	Interino
Oliva Graciela A.	Virología	Interino
Prio Lofeudo Graciela E.	Zotec.Espec.III Pte.(ayp)	Interino
Rojas Edmundo R.	Fisiología	Titular - p/c
Sara Raúl C.	Reproducción Animal	Titular - p/c
Tarsia Elba e.	Introd. a la Biofísica	Titular - p/c
Tobia Marta B.	Microbiología Aplicada	Titular - p/c
Venturini Lucila M.	Parasitol.y Enf.Parasit.	Interino
Villar Martha E.	Análisis Clínicos I Pte.	Interino
Villar Marthe E.	Análisis Clínicos II Pte.	Interino

JEFE DE TRABAJOS PRACTICOS "DEDICACION EXCLUSIVA"

Baschar Héctor C.	Clínica Grand. Animales	Interino
Castellano María c.	Clínica Pequeños Anim.	Interino
Ferrer Daniel E.	Asesor Pedagógico	Interino- p/c
Fonrouge Reinaldo d.	Higiene Epid.y S.Pública	Interino
Ronsino Roberto	Sección Radioisótopos	Interino
Tejedor Eugenio D.	Genética y Biometría	Interino

JEFE DE TRABAJOS PRACTICOS "DEDICACION TIEMPO PARCIAL"

Aliverti Héctor M.	Zotec.Espec.II Pte.(bye)	Interino
Allende Miriam g.	Servicio C.de Cirugía	Interino
Allevato Hugo L.	Higiene epid.y s.Pública	Interino
Amasino Carlos F.	Enfermed. Infecciosas	Interino
Aulicino Oscar O.	Tecnología y S.Alimentos	Interino
Babusci Máximo	Fisiología	Interino
Dambill Emilio C.	Zotecn.Espec.I Pte. (OSC)	Interino
Bellusci Alberto E.	Anatomía Descrip.y Topog.	Interino
Bernagozzi Jorge A.	Inmunología Gral.y Aplic.	Interino
Bischoff Jorge R.	Genética y Biometría	Interino
Bugallo Antonio	Farmacología Farmac.y Terap.	Interino
Butler Eduardo A.	Patología Quirúrg.y Podolog.	Reemplazante
Castañeda César A.	Clínica Pequeños animales	Interino
Castuma María E.	Introd. a la Bioquímica	Interino- c/1

Costa Enrique F.	Anatomía Descrip.y Top.	Interino
Credaro Cristina	Análisis Clínicos I Pte.	Interino
Champredonde Hugo N.	Patología General	Interino
del Castillo Federico C.	Histología y Embriología	Interino
Dragonetti Ana M.	Clínica Pequeños Animales	Interino
Forner Jesús J. A.	Tecnología y S.Alimentos	Interino
Frigoli Alicia E.	Introd. a la Biofísica	Interino
Frigoli Alicia E.	Introd. a la Biofísica	Interino
Fuentes Leticia S.	Introd. la Biofísica	Interino
Gianotti Ricardo S.	Tecnolog. y s.Alimentos	Interino
Gonzalez Ester T.	Virología	Interino
Guajardo Margarita H.	Introd. a la Bioquímica	Interino
Guglielmetti Elda M. C.	Introd. a la Biofísica	Interino
Guglielmetti Elda M. C.	Física y Química Aplicada	Interino
Ibargoyen Guillermo S.	Patología General	Interino
Ibargoyen Guillermo S.	Anatomía y Fisiolog.Patolog.	Interino
Lacchini Raúl A.	Zootecnia Gral.y Agrostolog.	Interino
LInzitto Oscar R.	Histología y Embriología	Interino
Lojo María E.	Genética Microbiana	Interino
Marcantoni Hugo	Histología y Embriología	Interino
Martins Stella M.	Zotec. Espec.II Pte (bye)	Interino
Montesinos Ramos Ignacio	Clínica Grandes Animales	Interino
Orellana Jorge	Histología y Embriología	Interino
Pellon Horacio S.	Tecnología y S.Alimentos	Interino
Piacentini Enrique	Tecnología y S.Alimentos	Interino
Piazza Delia	Microbiología Especial	Interino
Poli Mario A.	Genética y Biometría	Interino
Pons Eduardo E.	Clínica Grandes Animales	Interino
Radman Nilda E.	Parasitolog.y Enferm.Paras.	Interino
Ramirez Luis E.	Clínica Pequeños Animales	Interino
Ramirez Luis E.	Anatomía Descrip. y Topog.	Interino
Recalde Ricardo J.	Patología Quirúrg.y Podol.	Reemplazante
Rivadavia Carlos A.	Introd. a la Bioquímica	Interino
Rivadeneira Elizabeth	Laborat.Hospital Clínicas	Interino
Russo Angel F.	Reproducción Animal	Interino
Salessi Enrique	Fisiología	Interino
Silva Elisabeth A.	Genética y biometría	Reemplazante
Szelagowski Martín L.	Anatomía Descript.y Topog.	Interino
Taborcia Juan A.	Patología General	Interino
Tarabuso Ricardo	Semiología y Propedéutica	Interino
Trebucq Ruben A.	Inmunología Gral.y Aplicada	Interino
Varela Juan A. H.	Microbiología	Interino

Zuccolilli Gustavo O.	Anatomía Comparada	Interino
<u>JLFE DE TRABAJOS PRACTICOS "DEDICACION SIMPLE"</u>		
Apra Adriana N.	Medicina Operatoria	Interino
Avila Silvia M.	Microbiología Especial	Interino
Bernagozzi Jorge A.	Inmunología I	Interino
Boren Jorge L.	Parasitología-Enf.Parasit.	Interino
Buscaglia Celina	Zotec.Espec.IIIPte(ayp)	Interino-p/c
Calonge Carlos A.	Patología Médica	Interino
Cesar Norberto G.	Patología Médica	Reemplazante
Cortez Guillermo F.	Higiene Epid.y S.Pública	Interino
Costa Enrique F.	Anatomía Comparada	Interino
Chiaravalli Juan C.	Zotec.Gral. y Agrostología	Interino
Di Lorenzo Cecilia L.	Inmunología Gral y Aplic.	Interino
Lominelli Heraldo A.	Patología Quirúrg.y Podolog.	Interino
Eluchans Rúben F.	Zootecnia Espec.IIPte--(bye)	Interino
Fernandez de Liger José H.(h)	Patología Médica	Interino
Ferreiro Eduardo J.	Enfermedades Infecciosas	Interino
Formenti Liliana E.	Microbiología Aplicada	Reemplazante
Gallo Guillermo F.	Fisiología	Interino-c/l
García Frontini María V.	Parasitología y Enf.Parasit.	Interino
Gimenez Mabel A.	Zotec.Espec.IPte (osc)	Interino
Hernandez Zulma H.	Salud Pública	Interino
Huerta Alicia N.	Introd. a la Bioquímica	Interino
Irastorza Jorge A.	Patología Médica	Reemplazante
Laplace Rosana S.	Servicio C. de Cirugía	Interino
Linzitto Oscar R.	Microbiología	Interino
Luzzani Daniel R.	Zotec.Espec.IPte(osc)	Interino
Melani Gustavo H.	Patología Médica	Interino
Morris Dirla R.	Micología Méd.e Indust.	Interino
Nicodemo María del C.	Zotec.Espec.IIIPte (ayp)	Interino-c/l
Nosetto Edgardo O.	Virología	Interino
Ocampo Jesús M. F.	Introd.a la Biofísica	Interino-1/s
Perfumo Carlos J.	Anatomía y Fisiol.Pat.	Interino
Petrucelli Miguel A.	Patología Aves y Pilif.	Interino
Radman Nilda E.	Parasitología Comparada	Interino
Reggioso Ana M.	Introduc.a la Biofísica	Interino
Romero Jorge R.	Parasitol.y Enf.Parasit.	Interino
Ronsino Roberto	Fisiología	Interino-1/s
Salas Laura I.	Semiología y Propedéutica	Interino
Sancho José J. I.	Medicina Operatoria	Interino

Tortonese Domingo J.	Anatomía Descript.y Top.	Interino
Trebuca Rubén A.	Inmunología II Pte.	Interino
Tunes María del L.	Microbiología	Interino
Vallejos Ethel V.	Patología Médica	Interino-c/l
Venere Rodolfo L.	Zotec.Gral.y Agrostol.	Reemplazante
Venturini María C.	Inmunología Gral. y Aplic.	Interino
Vard Miguel V.	Farmacología Farmac.y Terap.	Reemplazante

AYUDANTES DIPLOMADOS DEDICACION EXCLUSIVA

Avila Silvia H.	Histología y Embriología	Interino
Galano Vicente A.	Histología Embriología	Interino
Tratti Augusto S.	Sección Radioisótopos	Interino

AYUDANTES DIPLOMADOS DEDICACION TIEMPO PARCIAL

Jaural Marta	Tecnología y S.Alimentos	Interino
Gamino Ricardo A.	Microbiología Especial	Interino 1/s
Del Amo alicia M.	Clínica Pequeños Animales	Interino
Correio Eduardo J.	Microbiología Especial	Reemplazante
Flamini Mirta A.	Histología y Embriología	Reemplazante
Gonzalez Sanguinetti S.	Introd.a la Bioquímica	Interino
Harengo Alejandro G.	Higiene Epid.y S.Pública	Interino
Mezzera Ana M.	Clínica Pequeños Animales	Interino
Palacio Alejandro	Introducción la Bioquímica	Interino
Perez Marcelo D.	Enfermedades Infecciosas	Interino
Pinotti Hugo P. J.	Clínica Grandes Animales	Interino
Renard Jorge L.	Tecnología y S.Alimentos	Interino
Reyna Juan C.	Histología y Embriología	Interino-p/c
Rule roberto	Farmacología Farm.y Terap.	Interino
Saborcia Juan A.	Enfermedades Infecciosas	Interino
Urquiola Horacio M.	Fisiología	Interino
Zonuar Edith	Clínica Pequeños animales	Interino

AYUDANTES DIPLOMADOS "DEDICACION SIMPLE"

Alonso Juan C.	Genética Microbiana	Interino-1/s
Alt Celia M.	Microbiología Especial	Interino
Allevatto Susana del C.	Zotec.Gral.y Agrost.	Interino
Antonini Alicia G.	Genética y Biometría	Interino
Archelli Susana M.	Parasitología Comparada	Interino

Baschar Hugo a.	Medicina Operatoria	Interino
Biscayart Adriana C.	Introd.a la Biofísica	Interino
Corisoff Liliana E.	Clínica Grandes Animales	Reemplazante
Caminoa Ricardo A.	Animales de Laboratorio	Interino-c/l
Catalano vicente A.	Sección Audiovisuales	Interino
Cerrutti Augusto	Fisiología	Interino-1/s
Ciancaglino Carlos R.	Animales de Laboratorio	Reemplazante
Cordoba Susana M.	Patología Médica	Reemplazante
Correbo Claudia L.	Clínica Pequeños Animales	Interino
Costa Enrique F.	Anatomía y Fisiol.Patológ.	Interino-p/c
Courreges Marta M.	Patología Aves y Pilíf.	Interino
Cuello Carlos E.	Clínica Grand.Anim.(radiol)	Reemplazante
Delgado Caffé Osvaldo L.	Bioestadística	Interino
Fernanston Patricia L.	Micología Méd.c Industrial	Interino
Fernandez Lety O.	Introd.a la Biofísica	Interino
Galosi Cecilia M.	Introd.a la Bioquímica	Interino
Garbi Carlos J.	Enfermedades Infecciosas	Interino
Gonzalez Ester t.	Microbiología Aplicada	Interino
Gonzalez Oscar E.	Higiene Epid.y s.Pública	Interino
Guillen Griselda	Análisis clínicos I Pte.	Interino
Lasta Gregorio	Semiología y Propedéut.	Reemplazante
Marchisio Armando L. A.	Farmacología Farm.y Terap.	Interino-1/s
Monbelli Esteban E.	Anatomía Comparada	Interino
Piazza Delia	Microbiología aplicada	Interino
Plazotta Luis a.	Zotec.Espec.I Pte.(osc)	Interino
Portiansky Enrique L.	Anatomía y Fisiol.Patológ.	Interino
Reimundez Carlos G.	Zootecnia Esp.III Pte (ayp)	Interino
Rivera Oscar E.	Anatomía Descriptiva y Tpo.	Interino
Rossi Ismael D.	Enfermedades Infecciosas	Reemplazante
Samus Sergio A.	Genética Microbiana	Interino
Sanguinetti Héctor R.	Anatomía y Fisiol.Patológ.	Interino
Seif Juan M.	Anatomía Descript. y Top.	Interino
Semorile Liliana C.	Genética Microbiana	Interino
Senisterra Guillermo R.	Introd.a la Bioquímica	Reemplazante
Vampa Javier M. A.	Clínica Grandes Animales	Interino

Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de La Plata

Reglamento de tesis

Artículo 11:).- La facultad no se hace solidaria de las opiniones vertidas en una tesis.

INDICE

CAPITULO I	Introducción	pág. 1
1.1	Revisión bibliográfica de kanamicina y gentamicina	pág. 2
1.1.1.	Química	pág. 2
1.1.1.1.	Kanamicina	pág. 2
1.1.1.2.	Gentamicina	pág. 2
1.1.2.	Espectro	pág. 5
1.1.2.1.	Kanamicina	pág. 5
1.1.2.2.	Gentamicina	pág. 5
1.1.3.	Mecanismo de acción	pág. 6
1.1.4.	Indicaciones, vías y dosis	pág. 8
1.1.4.1.	Kanamicina	pág. 8
1.1.4.2.	Gentamicina	pág. 9
1.1.5.	Toxicidad	pág. 11
1.1.5.1.	Kanamicina	pág. 11
1.1.5.2.	Gentamicina	pág. 12
1.1.6.	Farmacocinética	pág. 13
1.1.6.1.	Kanamicina	pág. 13
1.1.6.2.	Gentamicina	pág. 14
1.1.7.	Resistencia a gentamicina y kanamicina	pág. 15
1.2.	Conceptos de Farmacocinética bicompartimental	pág. 17
1.3.	Valoración de antibióticos aminoglucósidos, método biológico	pág. 27
1.4.	Objetivos	pág. 27
CAPITULO II	Materiales y Métodos	
2.1	Método biológico	pág. 28
2.1.1.	Elección y preparación del medio de cultivo	pág. 29
2.1.2.	Preparación del inóculo	pág. 29
2.1.3.	Preparación de las soluciones estandar de kanamicina y gentamicina	, 30

2.1.4.	Siembra del inóculo en el medio de cultivo	pág. 31
2.1.5.	Aplicación de las soluciones de las drogas al medio de cultivo	pág. 31
2.1.6.	Incubación	pág. 31
2.1.7.	Difusión de las drogas en el medio de cultivo	pág. 32
2.1.8.	Formación de la zona de inhibición	pág. 32
2.1.9.	Características del borde de la zona de inhibición	pág. 32
2.2.	Análisis clínico, de laboratorio y muestreos sanguíneos	pág. 34
2.2.1.	Examen clínico	pág. 34
2.2.2.	Examen de laboratorio	pág. 34
2.2.2.1.	Control urinario	pág. 34
2.2.2.2.	Control hematológico	pág. 35
2.2.2.4.	Determinación del tiempo de Protrombina	pág. 35
2.2.3.	Aplicación de la droga	pág. 36
2.2.4.	Elección de los animales e intervalos para su reutilización	pág. 36
2.2.5.	Obtención de las muestras	pág. 37
2.2.6.	Tiempo de extracción de las muestras	pág. 37
2.2.7.	Extracción del suero y mantenimiento	pág. 37
2.2.8.	Siembra y lectura de las muestras problema y soluciones problema	pág. 38
2.2.9.	Determinación de las concentraciones de antibióticos de las muestras sanguíneas	pág. 38
2.3	Farmacocinética	pág. 39
2.3.1.	Materiales	pág. 39
2.3.2.	Métodos	pág. 39
2.3.2.1.	Graficación semilogarítmica	pág. 40

2.3.2.2.	Parámetros farmacocinéticos realizados	pág. 40
2.4.	Estudio toxicológico de kanamicina y gentamicina en ovinos	pág. 41
2.4.1.	Materiales	pág. 41
2.4.2.	Métodos	pág. 41
2.5.	Planes terapéuticos	pág. 42
2.5.1.	Materiales	pág. 42
2.5.2.	Métodos	pág. 43
CAPITULO III	Resultados	
3.1.	Método biológico	pág. 44
3.2.	Análisis clínico y de laboratorio de los animales de experimentación	pág. 44
3.2.1.	Análisis clínico	pág. 44
3.2.2.	Análisis de laboratorio	pág. 44
3.2.2.1.	Control urinario	pág. 44
3.2.2.2.	Control hematológico	pág. 48
3.2.2.3.	Control serológico	pág. 49
3.3.	Farmacocinéticos	pág. 50
3.3.1.	Resultados en concentraciones	pág. 50
3.3.2.	Resultados farmacocinéticos	pág. 98
CAPITULO IV	Discusión y Conclusiones	pág. 118
CAPITULO V	Summary-Resumen	
AGRADECIMIENTOS		
BIBLIOGRAFIA		

CAPITULO I

Introducción

La gentamicina y la kanamicina son dos antibióticos aminoglucósidos que actúan fundamentalmente sobre gérmenes gram negativos y algunos pocos gram positivos.

Los antibióticos aminoglucósidos que ejercen su mecanismo de acción sobre la subunidad ribosómica 30 S de las bacterias sensibles, deben ser administrados por vía parenteral cuando se desea una acción sistémica.

Dadas las características de hidrosolubilidad de estos antibióticos, su absorción por el tracto digestivo es despreciable, estando indicada esta vía solamente para el tratamiento de infecciones locales.

El pasaje de la circulación general a leche es insignificante por la alta polaridad enunciada.

La farmacocinética de los antibióticos que estamos tratando, ha sido descrita por el modelo de uno, dos y tres compartimientos.

Los mecanismos de resistencia bacteriana serían una N-acetilación, O-nucleotidilación y O-fosforilación.

La toxicidad renal y auditiva son potencialmente los riesgos más importantes encontrados en estos quimioterápicos.

A través del presente trabajo se hace una extensiva revisión bibliográfica de la literatura existente sobre el tema y se estudia la farmacocinética de ambas drogas en ovinos tras su administración por las vías endovenosa, intramuscular y subcutánea, asimismo como un estudio toxicológico agudo y el diseño de planes de administración adecuados.

1.1 Revisión bibliográfica de kanamicina y gentamicina

1.1.1 Química

1.1.1.1 Kanamicina

La kanamicina fue originalmente aislada en Japón en el año 1957 y producida a partir del *Streptomyces kanamyceticus* (101), luego se comprobó que se trataba de una mezcla de tres subtipos, las kanamicinas A, B y C, muy similares estructuralmente. La composición química de la kanamicina A (predominante en la mezcla) confirmada por síntesis en el año 1968 es la que se muestra en la Fig. N° 1

Los preparados comerciales son elaborados en forma de sulfato de kanamicina (88), se trata de un polvo blanco, inodoro soluble en agua.

1.1.1.2 Gentamicina

Fue aislada en el estado de New York (EEUU) en el año 1963 de cultivos de *Micromonospora purpúrea* (142) y purificada en el año 1964 (116). A las gentamicinas originarias (C-1, C-2) les siguieron las producidas en fermentaciones sumergidas de *Micromonospora purpúrea* y *M. equinospora*, obteniéndose las gentamicinas A y D (90).

La estructura química de la gentamicina A aclarada por Maehr Schaffner en el año 1970 (91) (ver Fig. N° 2)

La hidrólisis de la gentamicina A da glucosamina y gentamicina.

Terapéuticamente se utiliza una mezcla de sulfatos de gentamicina. Es una droga básica y soluble en agua (88). La gentamicina es un antibiótico estable a variaciones muy amplias de temperatura y pH, aunque su actividad terapéutica es mayor en medios alcalinos (88).

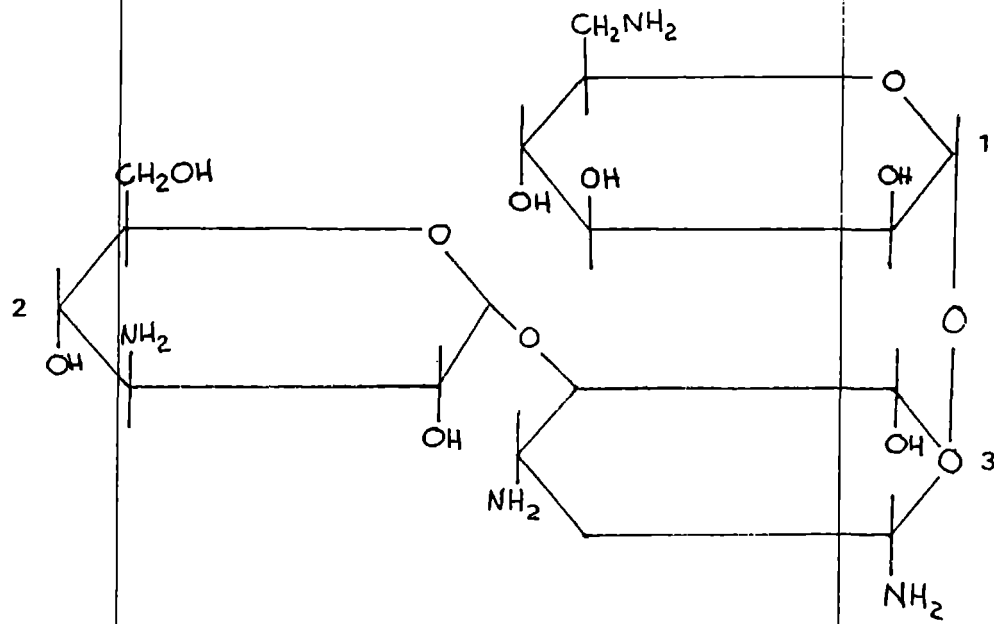


Figura N^o 1 : Estructura química de kanamicina.

-6-D-glucosamina (-D-6-desoxi-6-aminoglucosa) (1)

-3-D-glucosamina (-D-3-desoxi-3-aminoglucosa) (2)

2-desoxiestreptamina (3)

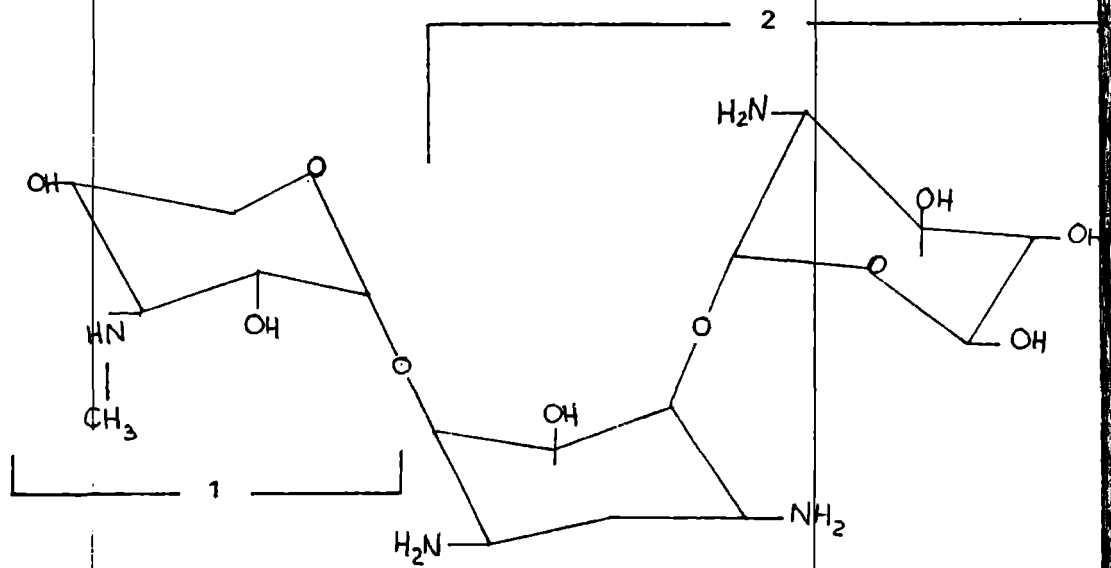


Figura N^o 2 Estructura química de gentamicina.
Gentosamina (1)
Paromamina (2)

1.1.2 Espectro

1.1.2.1 Kanamicina

La kanamicina al igual que el resto de los antibióticos aminoglucósidos es activa contra una gran variedad de gérmenes Gram- y Gram+ (88, 111). La kanamicina es efectiva contra una cantidad numerosa de bacterias aerobias (143). Se la utiliza contra especies de *Proteus* resistentes a otros antibióticos, siendo usualmente inefectiva contra *Pseudomonas* (143). La *Salmonella enteritidis* y el *Staphylococcus aureus* son sensibles a este aminoglucósido (105). Siguiendo con lista de gérmenes sensibles a la kanamicina nos encontramos con: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* (*Mima-Herellea*) y *Bacillus subtilis* (67).

1.1.2.2 Gentamicina

La gentamicina, generalizando, es activa contra gérmenes Gram- y algunos Gram+ resistentes a las penicilinas naturales (19, 62, 69).

La lista de gérmenes sensibles es la siguiente:

Escherichia, *Pseudomonas* (151, 13), *Klebsiella*, *Shigella* (28), *Serratia marcescens* y *Salmonella* (19, 79), *Enterobacter* Spp, *Mima-Herellea*, *Brucella* Spp, *Micobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *vulgaris*, *Shigella* Spp, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus flavus* y *pyogenes* (36, 69, 113). Es de utilidad contra patógenos aviarios sobre todo cuando los causantes de la enfermedad son microorganismos Gram- (122, 150, 118, 62).

La gentamicina no es muy activa contra *Meningococos* y *Enterobacter cloacal* (137), así como también son escasamente sensibles los *Clostridium*, *Corinobacterias*, *Streptococcus faecalis* y las *Neisseria gonorrhoeae* y *meningitidis*, si se los compara con

su actividad contra los Gram- listados precedentemente (142, 66 4, 98, 77, 53, 152, 68, 83).

La gentamicina tiene efectos sinérgicos contra Enterococos cuando se la utiliza conjuntamente con penicilinas o cefalotina (141, 117).

Cuando los gérmenes son sensibles, la concentración inhibitoria mínima (CIM) suele ser de no más de 5 ó 6 microgramos por mililitro ($\mu\text{g}/\text{ml}$), este dato es de importancia ya que esta concentración sérica es bien tolerada por la mayoría de las especies animales, no siendo así para las cepas poco sensibles que necesitan una CIM de 10 a 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de suero, disminuyendo el margen de seguridad con riesgos de que aparezcan efectos tóxicos en el animal (19, 50).

1.1.3 Mecanismo de Acción

El siguiente mecanismo es común a todos los aminoglucósidos. Los principales efectos observados, inhibición de la síntesis protéica (21), errores de lectura del código genético // (21, 42) y supresión fenotípica (61), han sido atribuidos a la unión irreversible de estos antibióticos con la subunidad ribosómica 30 S (129), proteína P 10 fundamentalmente (99), admitiéndose por hipótesis la existencia de muchos sitios sensibles a la acción molecular de estos antibióticos (91, 140, 94). De esta manera, estas drogas producen un cambio conformacional en el sitio de unión del aminoacil ARNt, que da como resultado una interferencia en la unión aminoacil ARNt - ARNm, así como una lectura errónea del código genético (64, 54) (ver Fig. N° 3). Esa actividad que se debería al núcleo estreptamínico contenido en la kanamicina y gentamicina (134), varía según las concentraciones de antibiótico presentes (74), siendo la consecuencia final producción de proteínas no utilizables por la célula bacteriana (86, 40). La supresión fenotípica determinaría una de-

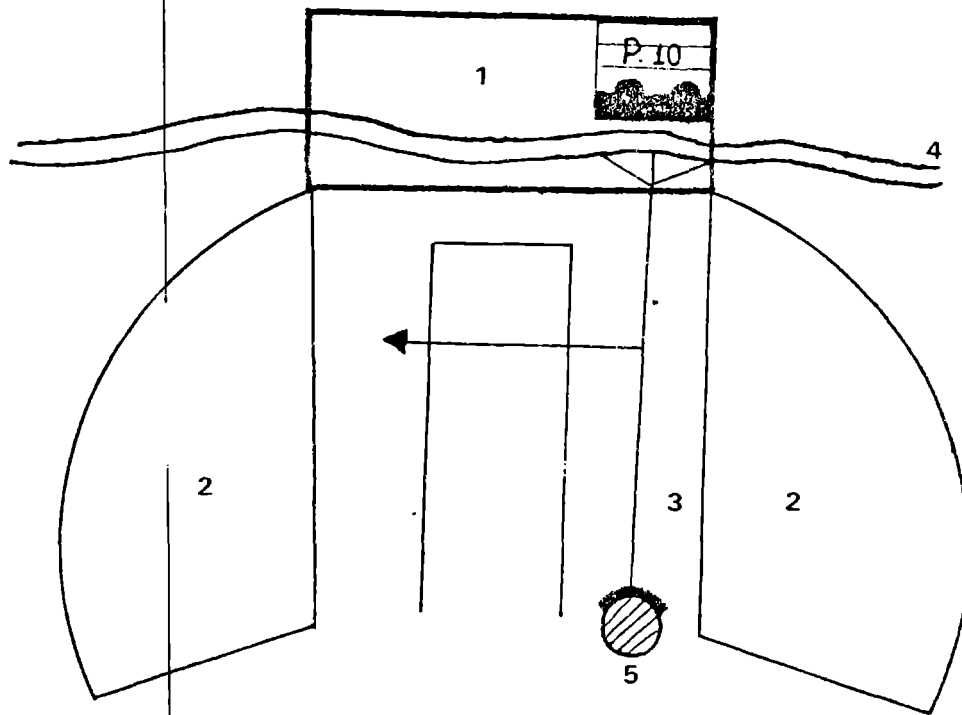


Figura Nº 3 Porción 30 S del ribosoma bacteriano (1)
Porción 50 S del ribosoma bacteriano (2)
Acido ribonucléico de transferencia (3)
Acido ribonucléico mensajero (4)
Aminoácido (5)

pendencia bacteriana a los aminoglucósidos. Las bacterias dependientes crecerían, por lo tanto, solamente en presencia de esta clase de antibióticos, (este dato en la clínica carecería de valor) (61).

1.1.4 Indicaciones, vías y dosis

1.1.4.1 Kanamicina

La kanamicina se utiliza en la práctica equina (22) a / dosis de 5 mg/kg de peso corporal cada 6 horas por vía intramuscular.

En esas condiciones encontramos un pico medio de concentración en suero de 12.55 $\mu\text{g/ml}$ a la hora. En líquido sinovial el pico medio de concentración de la kanamicina es de // 7.25 $\mu\text{g/ml}$ y en peritoneo es de 9.27 $\mu\text{g/ml}$ a las 2 y 3 horas respectivamente. En orina se registra un pico medio de 80.51 $\mu\text{g/ml}$ de kanamicina una hora después de su administración // (22).

En el hombre las concentraciones en líquido sinovial y peritoneo después de una administración intramuscular, son / lo suficientemente elevados como para realizar tratamientos en los lugares enunciados (55, 81).

La kanamicina presente en leche después de una administración por vía intravenosa a dosis terapéutica en los ganados bovino y ovino es insignificante. Esto fue verificado durante 12 horas de secreción en glándulas normales y mastíticas. Las bajas concentraciones de kanamicina encontradas en / leche están justificadas por la hidrosolubilidad de este aminoglucósido (153, 132).

La kanamicina es de utilidad en el tratamiento de conjuntivitis en perros y gatos (38, 106).

En líneas generales se puede decir que la cantidad de /

kanamicina a administrar a perros y gatos por vía intramuecular debería ser de 15 mg/kg/día divididos en 3 ó 4 dosis.

Terneros que reciben una dosis de 10 mg/kg por vía intramuscular desarrollan picos de concentración sérica dentro de la hora después de la administración. La concentración terapéutica del antibiótico persiste en sangre por 8 horas (154). También en terneros, inyecciones subcutáneas de kanamicina /// producen concentraciones terapéuticas en suero por 12 horas. Una dosis de 3 a 5 mg/kg de peso administrada a vaquillonas, / produce concentraciones terapéuticas en suero que persisten aproximadamente por 8 horas.

Una inyección intramuscular de sulfato de kanamicina // (0.5 - 1 mg/kg) produce concentraciones en sangre en cerdos y pollos de 12 y 24 horas respectivamente (105).

1.1.4.2 Gentamicina

La gentamicina es de utilidad para el tratamiento de enfermedades bacterianas en perros y gatos, especialmente cistitis, nefritis, tonsilitis, pneumonías, traqueobronquitis e infecciones de piel (23, 24, 106, 68), siendo la dosis necesaria, de 2 a 4 mg/kg de peso corporal cada 6 horas por vía endovenosa para mantener los niveles de concentración adecuados en suero (25, 34).

La gentamicina fue usada terapéuticamente en tratamientos de infecciones bacterianas en pájaros y profilácticamente contra infecciones en pollitos con buenos resultados (48). Picos de concentración plasmática de por lo menos 4 microgramos por mililitro de gentamicina son necesarios para un tratamiento efectivo contra gérmenes gram positivos sensibles en mamíferos (75). Cuando las concentraciones exceden los 12 a 15 µg/ml de suero los riesgos de toxicidad renal son mayores (76, 100).

Las infecciones severas causadas con Aeromonas hidrophil-

la, *Pseudomonas* y otras bacterias G- en culebras, pueden ser tratadas con gentamicina con buenos resultados, siendo las dosis a utilizar menores que para mamíferos (102, 26).

La administración de gentamicina en aerosol en ratas es // más eficaz que la vía sistémica para el tratamiento de neumonía producida por *Klebsiella pneumoniae* (18, 130, 59). En perros, es de gran utilidad el uso de nebulizadores para el tratamiento de infecciones causadas por *Bordetella bronchiseptica* y por otros / microorganismos susceptibles a este antibiótico (93, 16, 17).

Podemos decir en general que las vías de más frecuente utilización para gentamicina son la intramuscular y la subcutánea, presentando ambas buena biodisponibilidad (8, 70). La administración tópica se utiliza exclusivamente para tratamientos locales (125, 95).

La gentamicina administrada en chinchillas por instilación conjuntival 2 veces al día durante 3 días consecutivos es efectiva para el tratamiento de infecciones oculares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (49).

Se puede utilizar una solución de sulfato de gentamicina para sumergir huevos de pavo, a los efectos de reducir las infecciones por *Mycoplasma* obteniéndose resultados beneficiosos (reducción de las lesiones de los sacos aéreos) (119).

Se reportaron respuestas satisfactorias en pavos infectados con *Paracolobactrum arizonae* tratados con gentamicina (127).

Las infusiones intrauterinas de gentamicina para el tratamiento de endometritis en yeguas resultaron beneficiosos en 91 de 113 casos; de las 528 variedades de bacterias aisladas casi todas fueron sensibles al antibiótico (71).

Un estudio realizado con gentamicina y tilosina en cerdos / libres de patógenos mostró la superioridad de la gentamicina. Los animales experimentales recibieron una suspensión de *Vibrio coli* y *Treponema hyodysenteriae*. El sulfato de gentamicina fue administrado en el agua de bebida en una concentración de 50 a 100 mg / 4.5 litros. El tartrato de tilosina se encontraba a razón de 2.5

gramos cada 4.5 litros. Las drogas fueron incorporadas al agua con el comienzo de los síntomas clínicos. El tratamiento duró 3 días. No se registraron muertes en los 25 cerdos tratados con gentamicina. De los 10 animales que recibieron tilosina murieron 2 (65%).

Altas concentraciones de heparina en sangre disminuyen el poder antibacteriano de la gentamicina (112).

1.1.5 Toxicidad

1.1.5.1 Kanamicina

Este antibiótico pertenece al grupo de drogas que presentan grandes riesgos de toxicidad (32, 72), la que se manifiesta a nivel renal y auditivo. La nefrotoxicidad y ototoxicidad aparecen // durante el tratamiento prolongado, especialmente si la función renal no se desempeña normalmente (2). Puede aparecer parálisis muscular luego de realizar una administración de kanamicina, dada su afinidad por el calcio y la posibilidad de formar complejos con el mismo (104, 1, 37, 133).

Las dosis para perros y gatos van de 5 a 12 mg/kg de peso // corporal dos veces al día administrados por vía intramuscular o / subcutánea sin que aparezcan efectos tóxicos (125). En caso de apa- recer signos de toxicidad hay quien aconseja realizar diálisis pe- ritoneal o hemodiálisis a los fines de disminuir la concentración de la droga (6). Con dosis excesivas de kanamicina pueden aparecer daños en la rama coclear y vestibular del nervio auditivo (61, 33). En pacientes de edad avanzada o con función renal disminuida los / riesgos son aún mayores, aunque se han registrado casos de ototoxi- cidad en humanos que estaban en perfecto estado de salud (126, 123, 87).

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento con ácido etacrínico ven aumentados los riesgos de ototoxicidad si se los me- dica con kanamicina (144). Estudios histológicos indican que el e- fecto tóxico primario del aminoglucósido que estamos tratando se

ejerce sobre las células ciliadas externas, las que muestran un grado intenso de degeneración; dosis elevadas de la droga disminuyen el sodio y aumentan el potasio de la endolinfa (142).

1.1.5.2 Gentamicina

La gentamicina es potencialmente muy tóxica (32), puede comportarse como nefrotóxica en: humanos (55, 81), conejos (58), perros (19), ratas (31, 80, 136) y terneros (154). Los cambios producidos en los túbulos renales van desde una degeneración reversible a necrosis con azoemia y muerte, como se demostró en ratas (136, 51). En humanos ejerce sus efectos sobre las membranas de los túbulos proximales del riñón (97). La toxicidad de la gentamicina afecta también el aparato vestibular (36) y el coclear (46, 2), este efecto ototóxico fue observado en monos (73). En terneros, se comprobó una marcada afinidad por riñón, hígado y nervio auditivo que determina una mayor persistencia de la droga en el organismo fijada a estos órganos (142, 145).

Puede observarse después de una administración de gentamicina por vía endovenosa, bloqueo neuromuscular con paresia y paro respiratorio (104, 1). El mecanismo por el cual se produce este efecto adverso no está bien aclarado, pero se cree que se podría deber a un componente post-sináptico con depresión de la respuesta del músculo a la acetilcolina y a la estimulación eléctrica directa (21). Quizá su afinidad por el calcio, similar a la de kanamicina, sea en parte responsable de lo descrito.

La aplicación local en forma de crema o ungüento es bien tolerada y no provoca irritación en pacientes con eczemas que presentaron sensibilidad a otros antibióticos que contienen el núcleo desoxiestreptamínico (50).

La administración por vía intramuscular es bien tolerada y no determina sensibilización local, siendo rara la erupción cutá-

nea alérgica u otras manifestaciones atípicas (36). No se han observado daños en la dentina con el uso de la gentamicina (30, 109). Cuando la vía de administración usada es la bucal los efectos colaterales o fenómenos de toxicidad no se hacen presentes (61) seguramente debido a que la absorción digestiva es despreciable.

1.1.6 Farmacocinética

1.1.6.1 Kanamicina

La kanamicina es una droga muy hidrosoluble, propiedad que dificulta su paso por las membranas lipídicas (12, 88, 121, 92). Cuando se la administra por vía bucal no se absorbe y la casi totalidad de la dosis se excreta por las heces, hecho que determina su utilización en procesos infecciosos locales (3, 11). La capacidad de la kanamicina de penetrar las membranas sinoviales puede ser atribuida a su peso molecular de 485, considerado bajo para un antimicrobiano (7).

El uso de soluciones de kanamicina para el lavaje peritoneal en caballos anestesiados puede ser riesgoso porque se absorbe rápidamente por esa serosa y puede producir bloqueo neuromuscular (44, 120). En este caso las concentraciones en líquido peritoneal y sinovial son paralelas con las obtenidas en suero, siendo los niveles muy superiores en este último cuando la vía utilizada es la intramuscular (22).

Basándose en la concentración inhibitoria mínima (CIM) de kanamicina administrada a dosis corrientes puede ser efectiva en líquido sinovial contra *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium equi*, *Actinobacillus Spp*, *Pasteurella Spp* (22). La distribución del aminoglucósido que tratamos es rápida y de vida media corta en el equino (10).

La kanamicina no es significativamente degradada en el cuerpo (5), siendo excretada casi exclusivamente por filtración glomerular, las concentraciones son mayores en corteza que en né

dula renal, siendo siempre altos en orina (39, 60, 108, 128, 147, 135).

La vida media de la droga (10 mg/kg de peso en perros Beagle) de 58.18 ± 18.43 minutos es independiente de la vía parenteral utilizada (intravenosa o intramuscular) (34).

En humanos después de una dosis de 0.5 g de kanamicina por vía intramuscular se obtuvieron concentraciones de 4 a 8 $\mu\text{g/ml}$ de líquido sinovial y 8 $\mu\text{g/ml}$ de líquido peritoneal a las 2 horas de la administración (110); la cinética por esta vía y especie se describe perfectamente con el modelo de un compartimiento, registrándose un volumen de distribución de aproximadamente el 40% del agua corporal, la absorción completa se realiza a la hora y media (43).

1.1.6.2 Gentamicina

Esta droga, al igual que la kanamicina, presenta una alta polaridad que dificulta su pasaje a través de las membranas biológicas (88, 121, 45, 52).

La gentamicina cuando se administra por vía subcutánea a dosis terapéutica se absorbe rápidamente (30 minutos) y determina picos de niveles hemáticos suficientemente elevados como para obtener la saturación del sitio de recepción ribosomal de bacterias sensibles al fármaco, con la consiguiente acción bactericida (47).

El análisis de la fase de eliminación en pavitos indica un cierto grado de secuestro del antibiótico en algunos tejidos, con lenta liberación al compartimiento central (107).

La farmacocinética en la mayoría de las especies es descrita utilizando un modelo de dos compartimientos. La vida media de eliminación es de 30 a 40 minutos en ratas (14), 70 a 150 minutos en el hombre (89, 29), 75 minutos en el perro (8), 111 minutos en bovinos (153), 274 minutos en equinos (103) y 26 horas en rana (114).

Oralmente este aminoglucósido se absorbe muy poco (2% recuperado en la orina) por lo tanto no debe ser administrado por esta vía para tratamiento sistémico (36). Cuando se aplica en piel en forma de ungüento al 0.1%, se absorbe el 0.5% de la gentamicina aplicada (50), esto contrasta con la absorción por la vía intramuscular, que es completa (36).

La gentamicina no se metaboliza en el organismo y prácticamente toda la dosis administrada se elimina en forma activa / por riñón por filtración glomerular (19, 15, 87). El clearance de la gentamicina y de la inulina son prácticamente paralelos / al de la creatinina (30, 19, 15), lo que representa un elemento práctico de evaluación de animales antes del tratamiento. Del / 25 al 30% de la gentamicina administrada circula unida a proteínas plasmáticas (82).

La gentamicina recogida en los cuartos mamarios sanos / lesionados, después de una dosis sistémica en bovinos y ovinos, es insignificante, dadas las características de hidrosolubilidad enunciadas previamente (153).

Contrastando con las penicilinas, los antibióticos aminoglucósidos se encuentran en concentraciones mayores en la corteza que en la médula renal (147, 115).

La gentamicina en los animales domésticos sanos tiene pocas posibilidades de pasar a los humores oculares y al líquido cefalorraquídeo (20, 10). En terneros las mayores concentraciones de gentamicina se encuentran en orina y riñón (154, 139).

1.1.7 Resistencia a Gentamicina y Kanamicina

En los microorganismos que contienen factor R o plásmidos, la resistencia se debe a la producción de enzimas (129) que modifican específicamente al antibiótico de manera que le impiden actuar en la célula blanco (125, 78).

Se ha identificado la enzima que inactiva a la kanamicina y a la gentamicina. El mecanismo sería una N-acetilación, O-nucleotidilación y O-fosforilación, (96, 35) siendo las enzimas y

sustratos los siguientes:

.....
Por fosforilación de grupos oxhidrilos	Antibióticos
Aminoglucósido 3" fosfotransferasa	Kanamicina
.....
Por acetilación de grupos aminos	Antibióticos
Aminoglucósido 6' - acetiltransferasa	Kanam - gentam.
Aminoglucósido 2' - acetiltransferasa	Kanam - gentam.
Aminoglucósido 3' - acetiltransferasa	Kanam - gentam.
.....
Por nucleotidilación de grupos oxhidrilos	Antibióticos
Aminoglucósido 2" - nucleotidiltransferasa	Kanam - gentam.
.....

Las enzimas enunciadas están ubicadas cerca de la superficie celular, pudiendo ser inactivadas, tanto la gentamicina como la kanamicina, por más de una enzima o mecanismo (78).

Debemos agregar que los microorganismos resistentes tienen grandes ventajas en un ambiente que contenga el fármaco (kanamicina ó gentamicina) para el cual son resistentes, no ocurriendo necesariamente así en un ambiente normal. En una población combinada de microorganismos resistentes y sensibles, estos últimos crecen más cuando no existe el fármaco (21, 140).

Pero fundamentalmente son los resistentes los que se benefician en presencia de la droga, por supresión de competencia.

La resistencia cruzada entre kanamicina y gentamicina es posible aunque no demasiado frecuente (61).

En el tratamiento de infecciones es importante reducir al mínimo posible la aparición de cepas resistentes, por esta razón, el fármaco seleccionado debe administrarse al inicio de la infección en dosis adecuadas, a intervalos correctos y durante el tiempo necesario, las dosis inadecuadas y tiempos cortos de administración eliminarán de preferencia los microorganismos sensibles, permitiendo que se multipliquen los resistentes. El empleo indiscriminado de antibióticos ha sido en gran parte la causa de la resistencia bacteriana que hoy padecemos (21).

1.2 Conceptos de farmacocinética bicompartimental

Farmacocinética es el estudio de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de las drogas, relacionados con el tiempo que permanece el fármaco en el organismo o en uno o más de sus compartimientos, utilizando el modelo matemático que mejor interprete los datos obtenidos.

Luego de administrado un fármaco, los caminos seguidos son los que se muestran en la Fig. 4 (138).

Resumiendo, podemos afirmar que los procesos que ocurren entre la administración de una sustancia y sus efectos pueden dividirse en tres fases (Fig. 5), interesándonos fundamentalmente la fase farmacocinética.

Diferentes drogas pueden seguir modelos cinéticos similares o completamente distintos. En general los modelos pueden ser clasificados en simples y multicompartimentales.

El más simple es el modelo de un compartimiento, el cual supone que el cuerpo es homogéneo en lo que respecta a la distribución de la droga y que ésta es distribuida instantáneamente.

El más comúnmente usado es el modelo cinético de dos compartimientos (Fig.6). Este modelo presupone que la droga es homogénea e instantáneamente distribuida en forma completa en un compartimiento central y que este compartimiento se equilibra lentamente con un compartimiento periférico. La droga es eliminada desde el compartimiento central. El compartimiento central comprende la // sangre y el líquido extracelular que perfunde órganos como pulmón, hígado, riñón y cerebro en ciertos casos. Los órganos menos perfundidos se equilibran más lentamente con el compartimiento central.

Aunque unas pocas drogas pueden seguir una cinética de orden 0, como los salicilatos en gatos (146), la gran mayoría son distribuidas y eliminadas por un proceso de primer orden.

Existen tres tipos posibles de sistemas bicompartimentales

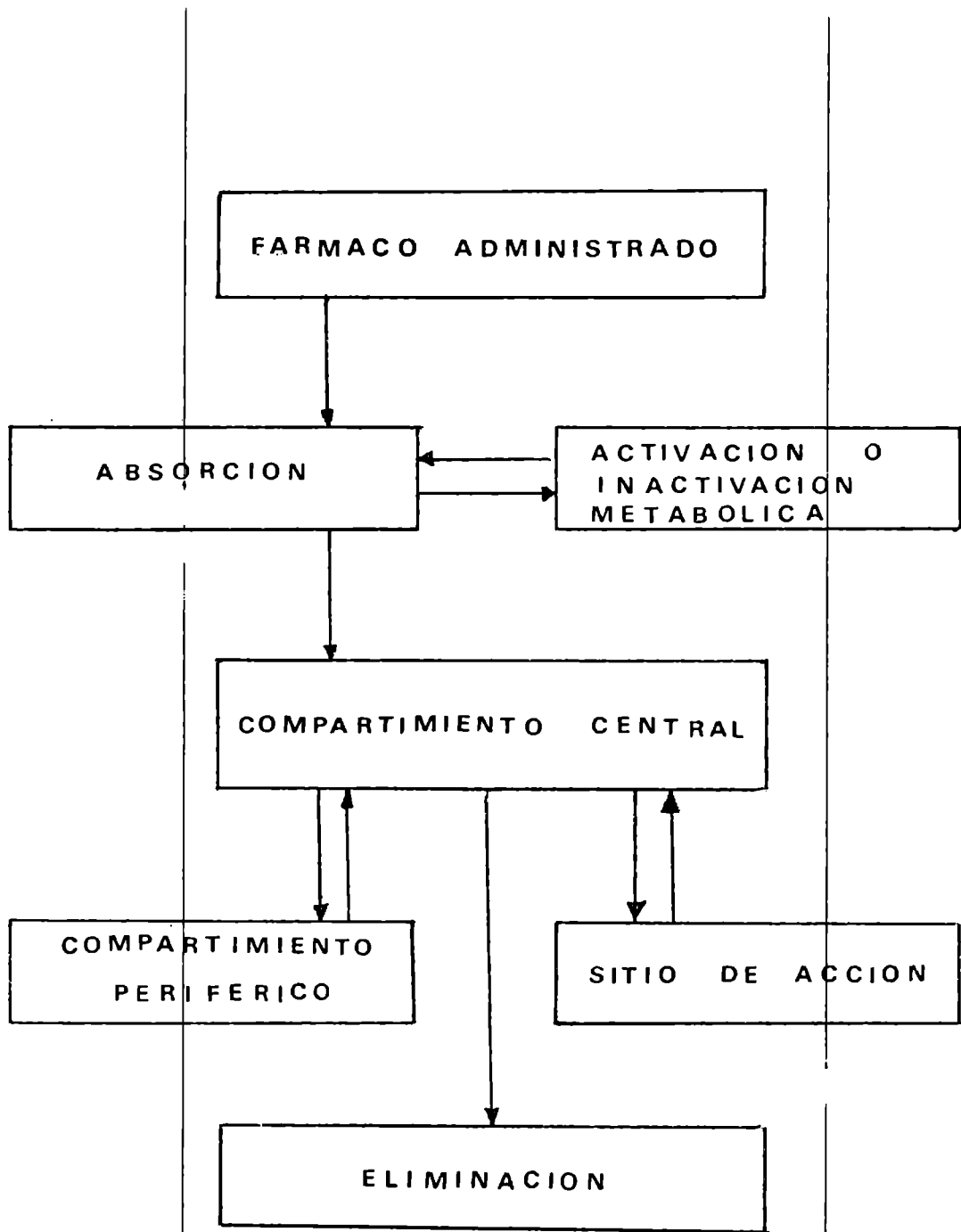


FIGURA Nº 4 Diagrama farmacocinético caminos que recorren las drogas

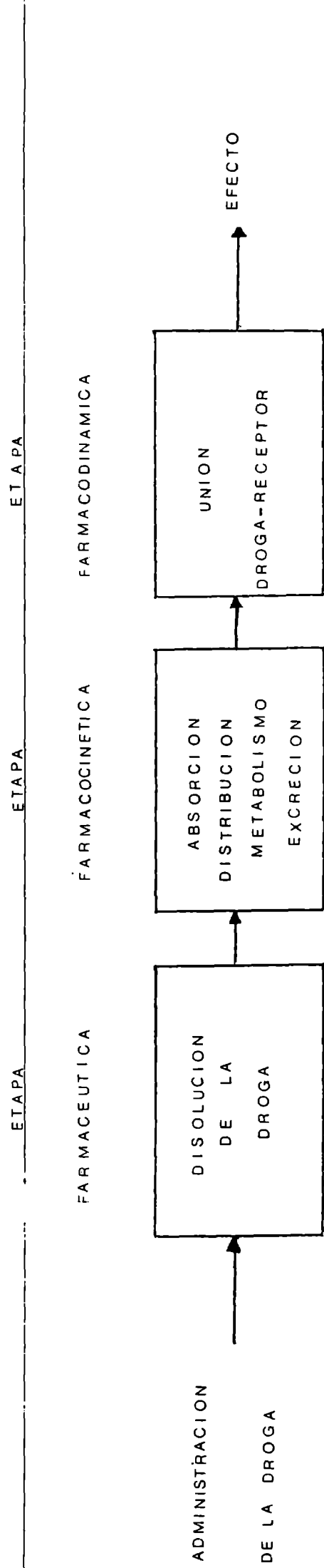


FIGURA Nº 5: Etapas que deben cumplir las drogas desde su administración hasta producir un efecto

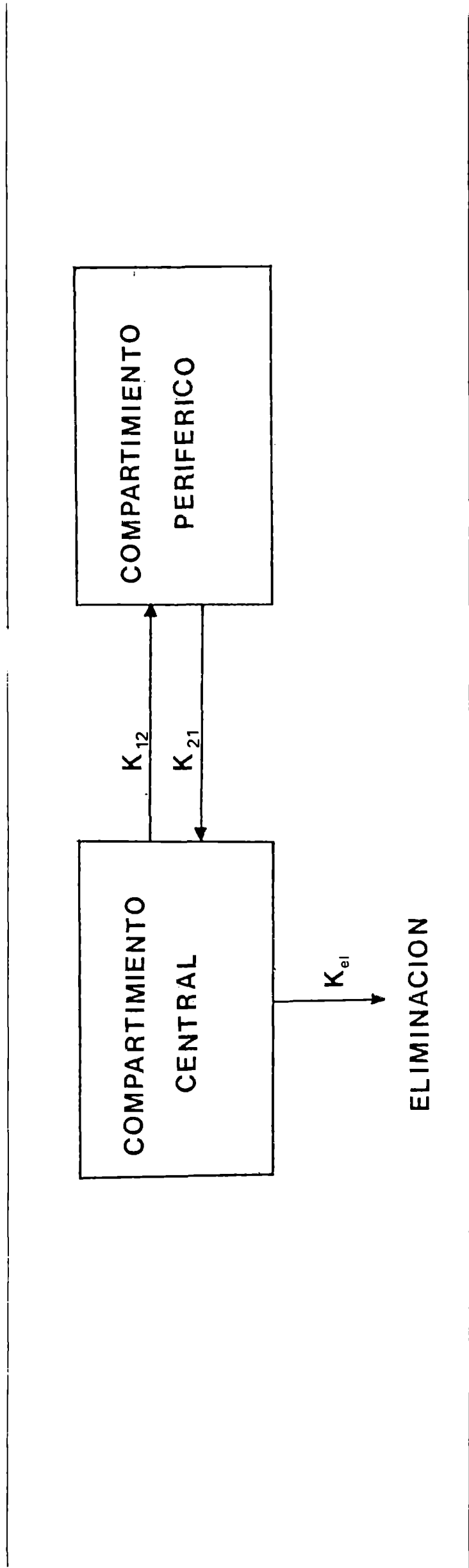


FIGURA N°6 Representación de un modelo de dos compartimientos.

(Fig. 7), que se diferencian entre sí porque la eliminación se / realiza en el compartimiento central, en el periférico ó en ambos. Basándose en los datos de que normalmente se dispone (concentración plasmática del medicamento y/o datos de eliminación u rinaria), estos modelos son matematicamente indistinguibles. En ausencia de información que indique lo contrario, normalmente se da por sentado que, en los sistemas bicompartimentales la eliminación del medicamento se realiza desde el compartimiento central. Todas las ecuaciones que figuran en este capítulo están basadas en este supuesto, lo expuesto se fundamenta en que el principal lugar de excreción de los antibióticos aminoglucósidos es el riñón, órgano con buena perfusión sanguínea y localizado en el compartimiento central (45).

El modelo de dos compartimientos va a ser discutido con // más detalle por ser el modelo más versátil y el más frecuentemente usado. La curva de disposición (tiempo versus concentración) de una droga que sigue un modelo de dos compartimientos puede // ser expresada matematicamente como el total de dos funciones exponenciales:

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

Donde C_p es la concentración en plasma por tiempo (t), A y B son términos de intersección, e es la base del logaritmo natural y α y β son las constantes de las tasas de distribución y eliminación respectivamente (1, 3). Cuando la curva semilogarítmica (C) versus tiempo de una droga administrada por vía endovenosa que sigue un modelo de 2 compartimientos es estudiada, se observa una pendiente que marca la declinación rápida de las concentraciones en plasma (C), seguido por una lenta declinación lineal.

El tiempo que separa las dos fases de la curva indica cuando se ha establecido el seudoequilibrio entre el compartimiento central y periférico.

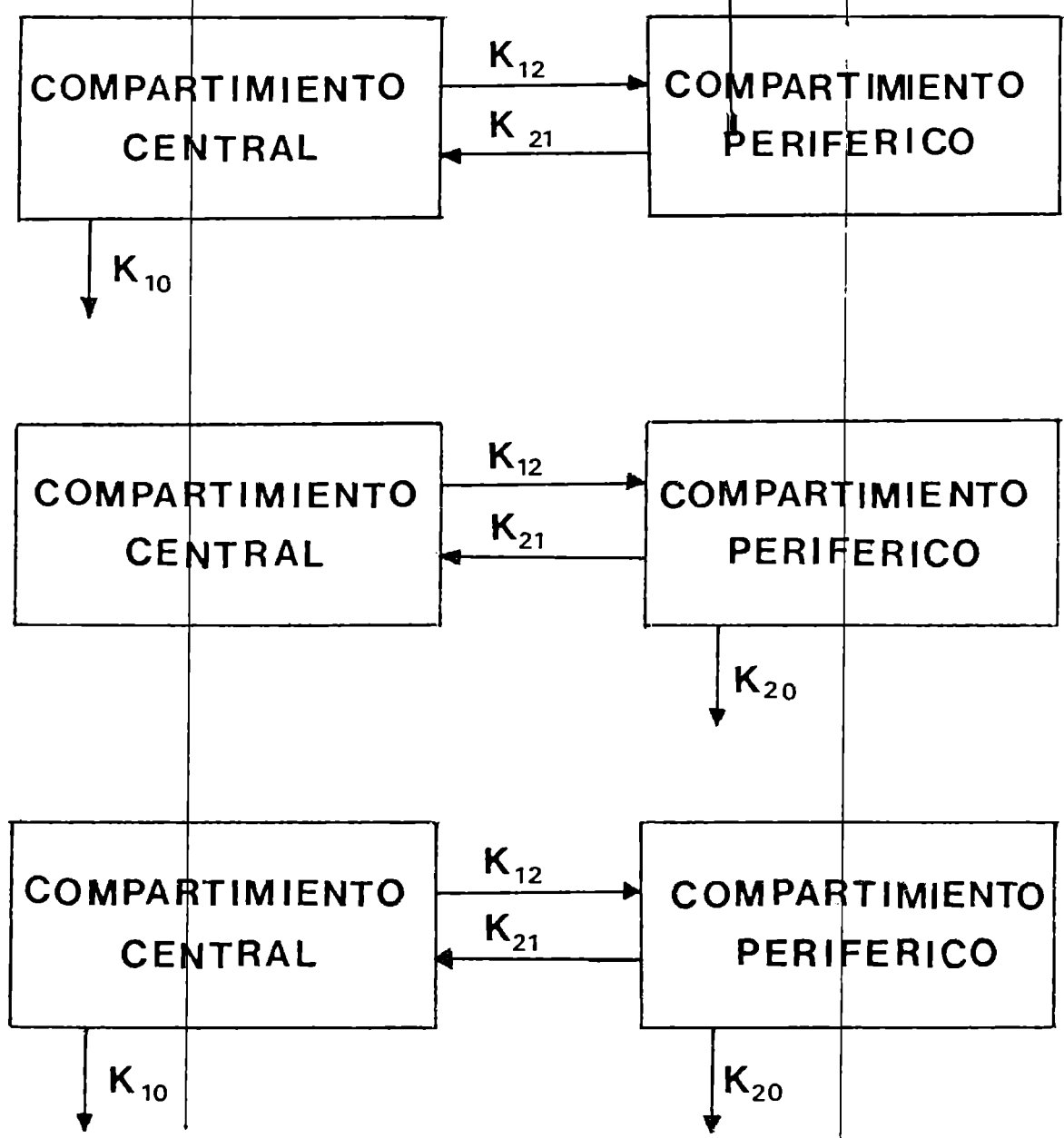


FIGURA Nº 7 Diversos tipos de modelos de dos compartimentos.

La rápida caída inicial es debida a distribución y eliminación simultánea de la droga con predominio de la distribución.

Cuando se logra el equilibrio entre los dos compartimientos, continúa la declinación de la curva como consecuencia de metabolismo y excreción. (Fig. 8).

Se realiza una regresión lineal en la última porción de la curva. La línea de regresión extrapolada es interceptada en el eje de la Y por un punto designado B. Posteriormente, se calculan residuales por sustracción de los valores de la línea extrapolada a las concentraciones existentes en plasma durante la primera porción de la curva. Una segunda regresión lineal es efectuada con los valores residuales.

La pendiente de la segunda línea es proporcional a la tasa de distribución y su intersección con el eje y es designado punto A.

La suma de los valores A y B de la concentración teórica de droga en plasma inmediatamente después de la inyección intravenosa. El volumen del compartimiento central puede ser calculado usando la expresión siguiente:

$$VC = \frac{x^0}{C^0 P} = \frac{x^0}{A + B}$$

Donde $C^0 P$ es la concentración de la droga en tiempo cero ($C^0 P = A + B$) y x^0 es la dosis intravenosa (8).

Las pendientes de las fases α y β , cuando se trabaja en una escala semilogarítmica, son las mismas que los valores de la constante de eliminación (β) y de distribución (α).

Una vez que los valores de A, B, α y β son conocidos, el cálculo de las microconstantes puede ser realizado usando las ecuaciones siguientes (11, 12):

$$K_{21} = \frac{A \cdot \beta + B \cdot \alpha}{A + B}$$

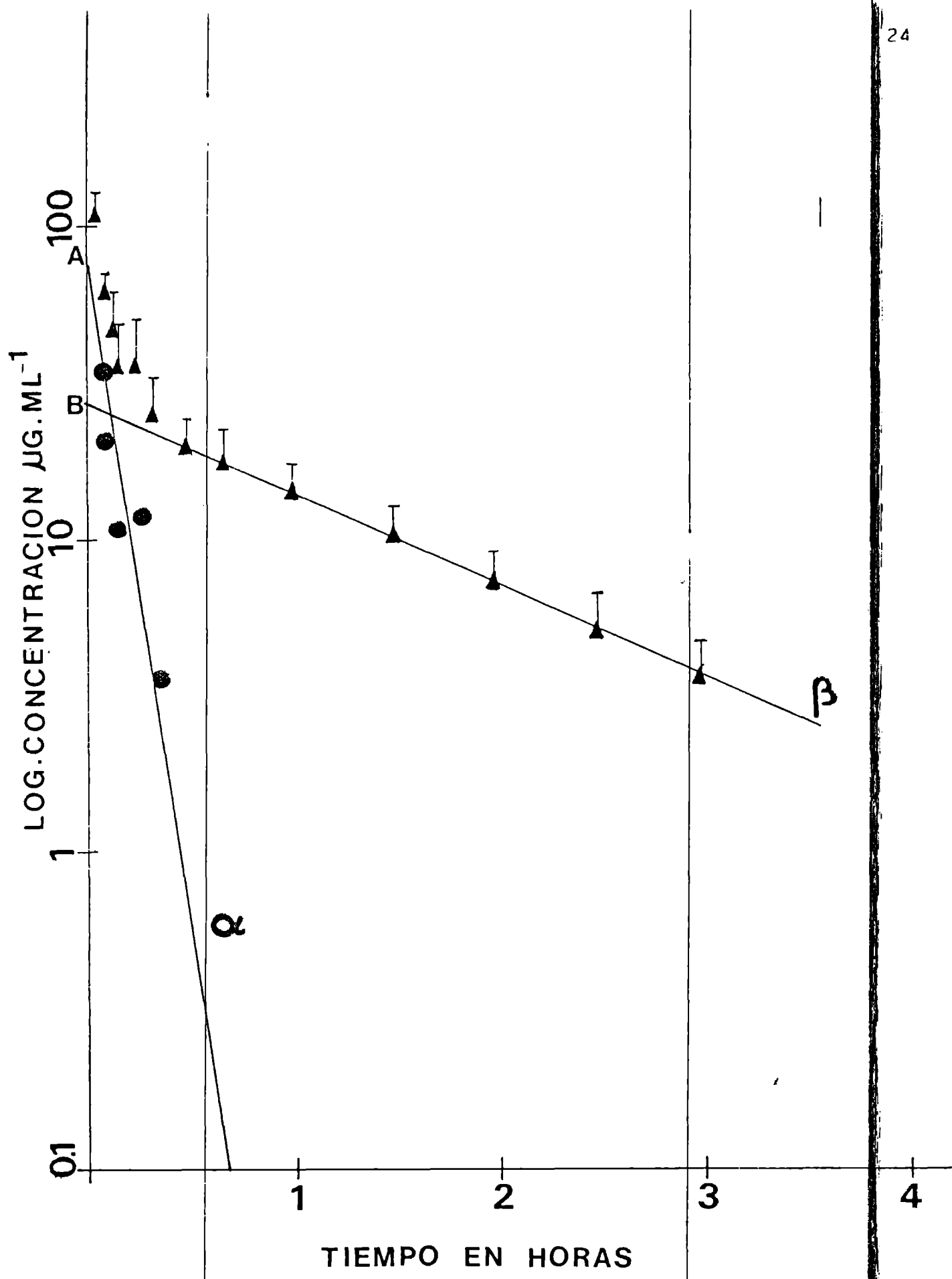


FIGURA N^o 8 : Grafica del logaritmo de la concentracion de la droga en plasma versus tiempo de acuerdo a $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$

$$K_{el} = \frac{\alpha \cdot \beta}{K_{21}}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{el}$$

Donde K_{12} y K_{21} son constantes de velocidad de transferencia intercompartimental de primer orden aparente, y K_{el} es la constante de velocidad de primer orden aparente de la excreción renal a partir de un compartimiento central (57).

La vida media de eliminación ($T_{1/2} \beta$) y la vida media de distribución ($T_{1/2} \alpha$) son dos parámetros valiosos usados en la estimación del comportamiento cinético de las drogas, especialmente la vida media de eliminación, por su importancia en la determinación del régimen óptimo de dosaje.

Un parámetro importante en la caracterización de una droga es el volumen aparente de distribución (V_d) el que es igual al volumen necesario para contener la dosis administrada, si ésta estuviera en igual concentración que en plasma.

Hay varios métodos diferentes para calcular el volumen aparente de distribución. Estos son: extrapolación, área, pseudoequilibrio y estado fijo (11, 12).

Las fórmulas para determinar el volumen de distribución se representan a continuación:

Método de extrapolación:

$$V_{d(B)} = \frac{X^0}{B}$$

Método de área:

$$V_{d(\text{área})} = \frac{X^0}{AUCB}$$

Método de pseudoequilibrio:

$$V_{d(\beta)} = \frac{K_{el} \cdot V_c}{\beta}$$

Método de estado fijo: $V_{d(ss)} = \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}} V_c$

V_c volumen del compartimiento central. El volumen de distribución da una estimación de la magnitud, aunque la droga se encuentre fuera del compartimiento central.

El clearance total del cuerpo Cl_B es considerado como la cantidad de droga depurada por el organismo por medio de diferentes procesos de metabolismo o excreción por unidad de tiempo.

$$Cl_B = K_{el} V_c$$

Donde Cl_B es el clearance del organismo, K_{el} el valor de la constante de eliminación y V_c el volumen del compartimiento central (11).

El estudio del comportamiento de drogas administradas por diferentes vías de la intravenosa debe incluir estimaciones de biodisponibilidad. La biodisponibilidad es definida como el grado y la extensión de absorción de la droga desde el sitio de administración y dentro del compartimiento central (8, 12, 56).

Una práctica vía de estimar la biodisponibilidad es comparar las áreas bajo la curva concentración en plasma versus tiempo, obtenidas luego de la administración intravenosa y por alguna otra vía.

Estas nos dan una estimación de la extensión de absorción y es el procedimiento adoptado en este trabajo (11, 12, 56).

Las áreas bajo la curva concentración-tiempo son obtenidas por medio de la utilización de las fórmulas de cálculo de área del triángulo y el trapezoide (11, 12, 57).

Los triángulos terminales son extrapolados al infinito por división de las últimas medidas de concentración $L(c)$ por la constante de tasa de eliminación (β) (8).

Area del triángulo terminal: $\frac{L(c)}{\beta}$

1.3 Valoración de antibióticos aminoglucósidos; Método biológico

Concentraciones desconocidas de antibióticos aminoglucósidos pueden valorarse a través de diferentes métodos (131, 148, 149), resultando ser el método biológico (148, 149), de acuerdo con los elementos técnicos con que podemos contar en nuestro lugar de trabajo, el medio más asequible por su certeza y economía para ser utilizado en dicho cometido.

Uno de los objetivos del presente trabajo es la puesta a punto de la técnica de valoración cuantitativa de antibióticos aminoglucósidos a través del método biológico. Dicha técnica consiste en líneas generales en medir los halos de inhibición que se producen en un medio de cultivo especialmente seleccionado, sembrado con un germen sensible estandarizado, las distintas / concentraciones conocidas de antibióticos (soluciones patrones)

Con los resultados obtenidos (halos de inhibición del // crecimiento bacteriano), se realiza una curva patrón para cada placa, verificándose que en condiciones controladas, los halos son proporcionales al logaritmo de las concentraciones de las drogas estandarizadas.

1.4 Objetivos

Puesta a punto del método biológico.

Análisis farmacocinético tras la administración de gentamicina y kanamicina intravenosa en ovinos.

Análisis farmacocinético tras la administración de gentamicina y kanamicina intramuscular en ovinos.

Análisis farmacocinético tras la administración de gentamicina y kanamicina subcutánea en ovinos.

Diseño de planes terapéuticos utilizando los datos cinéticos obtenidos.

Estudio toxicológico de gentamicina y kanamicina en ovinos.

CAPITULO II

Materiales y métodos

2.1 Método biológico

- 1- Vernier
- 1- Fotocolorímetro (crudo Caamaño)
- 3- Placas de vidrio de 18 x 26 cm
- 1- Estufa de cultivo
- 1- Autoclave
- 1- Centrífuga
- 2- Portapipetas
- 2- Pinzas
- 1- Mechero Bunsen
- 1- Erlenmeyer de 500 cm³
- 1- Varilla de vidrio
- 4- Papeles semilogarítmicos
- 2- Gramos de kanamicina
- 2- Gramos de gentamicina
- 1- Balanza de precisión
- 20- Tubos de vidrio estériles
- 100- Discos de papel de filtro (Britania)
- 500- Gramos de medio de cultivo Müller-Hinton (Britania)
- 100- Gramos de agar infusión cardíaca
- 3- Erlenmeyers de 200 cm³
- Bacillus subtilis ATCC 6633
- Agua destilada estéril y neutra
- Micropipetas
- Perlas de vidrio estériles de 0,58 cm de diámetro
- Pipetas calibradas de 1 y 2 cm

2.1.1 Elección y preparación del medio de cultivo.

La difusión de un antibiótico y la inhibición bacteriana que éste es o no capaz de provocar en un medio de cultivo sólido, depende en gran medida de las condiciones técnicas en que se trabaja.

El medio de cultivo que se utiliza es el primer punto // donde debe establecerse la estandarización. Por carecer de sustancias que inhiben a los aminoglucósidos y permitir un buen / desarrollo bacteriano se utiliza el medio de cultivo Müeller-Hinton.

Fórmula en gramos/litro del Müeller-Hinton:

Infusión de carne	300.0
Peptona ácida de caseína	17.5
Almidón	1.5
Agar	15.0

Instrucciones para su preparación: se suspenden 37 g en un litro de agua destilada. Se deja embeber de 10 a 15 minutos. Se calienta con agitación frecuente y se hierve durante 1 minuto. Se colocan en cada Erlenmeyer 152 cm³ del medio de cultivo (esta es proporcionalmente la cantidad que debe llevar una placa gigante cuyas medidas son 28 x 16 cm, teniendo en cuenta que una placa de 90 mm de diámetro lleva 22,5 cm³). Se lleva a autoclave a 121°C durante 15 minutos.

2.1.2 Preparación del inóculo.

El organismo que se utiliza para el análisis de los antibióticos aminoglucósidos es la cepa ATCC 6633 del *Bacillus subtilis*. Se prepara sembrando en agar infusión cardíaca e incubado a 36°C durante una semana, se cosecha con agua destilada estéril y se agita con perlas de vidrio estériles de 0,58 cm de

diámetro. Se prepara una solución con 80% de transmisión (fotocolorímetro). A partir de esta solución se hace una dilución al 1% en agua destilada estéril (para uso del día).

2.1.3 Preparación de las soluciones estándar de kanamicina y gentamicina.

Se realizan las diluciones patrón de estos dos aminoglucósidos en suero ovino, en las concentraciones de 400, 40, 20, 10, 5 y 2,5 microgramos a partir de polvos provistos por los fabricantes con el título de actividad por microgramo de sustancia / pura. Se disuelven 80 mg del antibiótico en c.s.p. 5 cm³ de agua destilada estéril y neutra, se envasa en ampollas y se conserva a -14°C. Estas ampollas, al igual que las diluciones hechas con suero ovino, son utilizadas una sola vez, el mismo día en que las ampollas se retiran de congelamiento y que se realiza la extracción del suero para hacer las diluciones patrón.

Es válido acotar que el motivo por el cual se utiliza suero ovino en lugar de otro diluyente es porque solo el antimicrobiano libre está disponible para difundir en el medio de cultivo. A medida que la droga libre es removida del reservorio (disco), la droga ligada es liberada de las proteínas séricas. Aunque la unión del antibiótico a las proteínas proveerá droga por un período más largo, la concentración inicial de la droga disponible para difundir estará significativamente disminuida.

El efecto neto es una reducción importante en el tamaño de los halos de inhibición y, como el estudio del presente trabajo consiste en líneas generales en la determinación de las // concentraciones de gentamicina y kanamicina en el suero de ovejas, es que se realizan las diluciones patrón con dicho suero, de esta forma se obvian errores de interpretación (halo de suero problema-halo patrón).

2.1.4 Siembra del inóculo en el medio de cultivo.

Al medio de cultivo que ya se encuentra autoclavado se lo lleva a 50°C. Se coloca con pipeta calibrada y portapipeta 1,52 cc de inóculo al 1% por cada Erlenmeyer conteniendo 152 cc, se homogeneiza (sin agitar porque se forman globos) y se vierte el contenido en una placa esterilizada y nivelada.

2.1.5 Aplicación de las soluciones de las drogas al medio de cultivo.

Las soluciones de kanamicina y gentamicina se aplican en el medio de cultivo en discos de papel de filtro que cargan 2 microlitros. Como la cantidad absorbida no es predecible en forma segura, se coloca en cada uno de ellos un volumen medido de solución de las drogas con micropipeta. Se opta por la utilización de discos de papel ante la alternativa de los cilindros metálicos o la realización de pocillos con sacabocado, por ser suficientemente exacto y de suma practicidad.

Para la correcta ubicación de los discos se usa como guía una hoja modelo que tiene las mismas medidas que la placa y se coloca por debajo. Luego cada disco de papel cargado es ubicado con una pinza sobre la superficie del medio solidificado, realizando una leve presión para obtener una correcta coaptación disco - medio de cultivo.

2.1.6 Incubación.

A 36°C durante 18 horas.

2.1.7 Difusión de las drogas en el medio de cultivo.

La difusión de las drogas depende principalmente de sus concentraciones en los discos de papel. Al principio, las concentraciones de las drogas son mayores en el borde de los discos y en las superficies próximas del medio de cultivo, disminuyendo bruscamente a mayor distancia de los discos. A medida que ocurre la difusión, disminuyen los gradientes de concentración en los discos.

Resumiendo: en condiciones de trabajo estandarizadas la distancia alcanzada por una concentración particular de kanamicina o gentamicina en un tiempo dado, es proporcional a la concentración de la droga en el disco.

2.1.8 Formación de la zona de inhibición.

La zona de inhibición se forma cuando una concentración de droga crítica (cantidad de droga que es capaz de inhibir el crecimiento bacteriano) alcanza una densidad de células demasiado grande como para poder inhibirla.

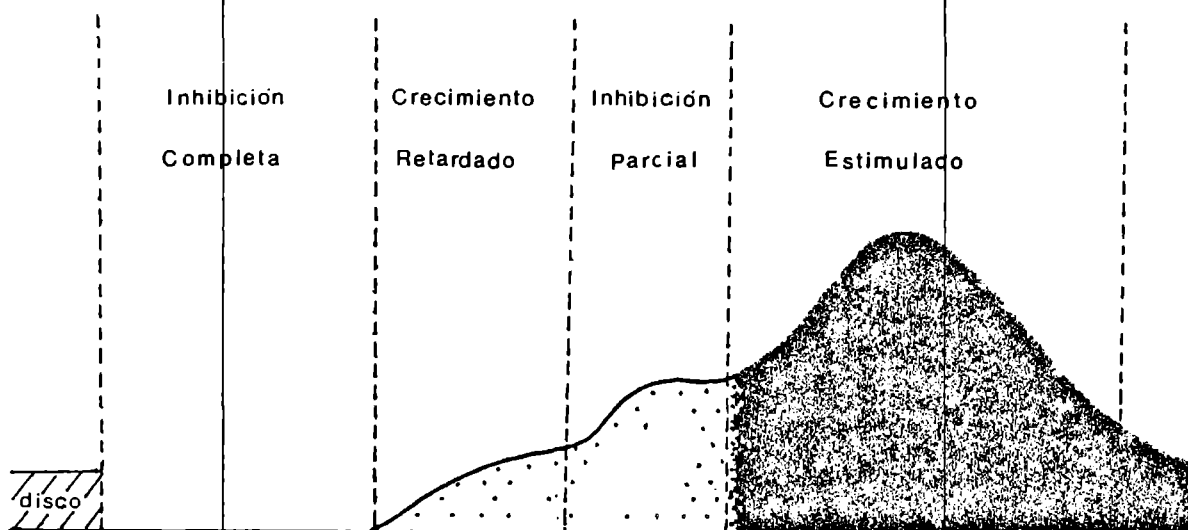
2.1.9 Características del borde de la zona de inhibición.

Teóricamente se puede afirmar que la respuesta al descenso del gradiente de concentración de la droga da una figura como se ve en la página N° 33

La inhibición completa es la que primero se observa del disco hacia afuera. A ella continúa un anillo de crecimiento retardado que representa células viables inicialmente, inhibidas por la concentración de la droga en dicho punto, estando presente generalmente en drogas bacteriostáticas. Continuando, se ve

una banda de inhibición parcial, para concluir en el área de crecimiento estimulado que se puede deber a una difusión del medio adyacente con el consiguiente aumento de la masa celular. En el tiempo de incubación utilizado no se encontraron zonas de inhibición parcial ni de crecimiento retardado.

La lectura de los halos de inhibición se realiza con Vernier en el comienzo del borde de crecimiento estimulado.



2.2 Análisis clínico, de laboratorio y muestreos sanguíneos.

Materiales:

- 12 ovinos adultos, raza Lincoln, 6 machos y 6 hembras, / con un peso de 55 ± 2 kg
- Venocath Nº 16 (Lab. Abbott)
- Microcentrífuga "Rolco CH 24"
- Balanza de precisión "Mettler H 80"
- Tiras reactivas para determinaciones urinarias, "Combur 8" (Lab. Boehringer)
- Equipos para determinaciones séricas (Lab. Wiener)
- Gentamicina (Lab. Bagó S. A.)
- Kanamicina (Lab. Roemmers S.A.I.C.F.)
- Sonda Foley Nº18 Ch (Lab. Eschmann)
- Fotocolorímetro "Spectronic 20" (Beusch & Lomb)
- Espectrofotómetro "Spectral 24" (Crudo-Caamaño)
- Reactivo "Simplastín" (General Diagnostics), para determinación del tiempo de Protrombina
- Anticoagulante Wintrobe
- Materiales varios de vidrio y plástico
- Jeringas y agujas

2.2.1 Examen clínico.

Se realizó una revisión clínica completa de todos los ovinos que intervinieron en la experiencia.

2.2.2 Examen de laboratorio.

2.2.2.1 Control urinario.

La orina fue extraída de los ovinos a través de sonda Foley 18 Ch, y recolectada en frascos estériles, procediéndose a

continuación a su análisis físico: (densidad, sedimento, color, olor, pH, aspecto); químico: (cuerpos cetónicos, proteínas, sangre, glucosa, urobilinógeno y bilirrubina) por intermedio de // las tiras reactivas Combur 8 (R) de Laboratorios Boehringer; y microscópico (40 X): (sedimento urinario).

2.2.2.2 Control hematológico.

La sangre fue obtenida por punción de vena yugular, en tubos que contenían anticoagulante de Wintrobe.

Se realizó un frotis sanguíneo para establecer la fórmula leucocitaria. Las técnicas de rutina fueron las utilizadas para las determinaciones hematológicas.

2.2.2.3 Control serológico.

Las muestras de sangre obtenidas por punción yugular en / tubos de centrifuga sin anticoagulante fueron centrifugadas en forma inmediata. No se observó hemólisis en ninguno de los tubos.

Los métodos colorimétricos que se utilizaron para las determinaciones bioquímicas del suero fueron realizados con equipos pertenecientes a Laboratorios Wiener y leídos en un fotocolorímetro "Spectronic 20" de Bausch y Lomb.

La gamma glutamil transpeptidasa (γ GT) fue cuantificada / por el método cinético y leído en un espectrofotómetro "Spectra 24" de Crudo-Caamaño.

2.2.2.4 Determinación del tiempo de protrombina.

La sangre fue recolectada en tubos plásticos con citrato

de sodio al 3,8%. Se utilizó para la determinación del tiempo de protrombina el reactivo Simplastín de Laboratorios General-Diagnostics.

2.2.3 Aplicación de la droga.

Las vías utilizadas fueron la intravenosa, intramuscular y subcutánea, siendo el lugar anatómico la vena yugular, músculos isquiotibiales y parrilla costal respectivamente, previo rasurado y antisepsia de las zonas de aplicación.

2.2.4 Elección de los animales e intervalos para su reutilización.

Se utilizaron 6 animales para cada una de las vías de administración los dos antibióticos, realizándose en grupos de 3 ovinos que recibieron la misma droga por vías diferentes (ver cuadro), tomando la precaución de dejar un intervalo de 10 vidas medias de eliminación ($10 \times T_{\frac{1}{2}}$ beta) antes de reutilizarlos (La vida media fue estimada en base a valores en otras especies y resultados parciales).

PRUEBA	ANIMAL N°					
	1	2	3	4	5	6
I	-	-	-	iv	sc	im
II	-	-	-	sc	im	iv
III	-	-	-	im	iv	sc
IV	im	sc	iv	-	-	-
V	iv	im	sc	-	-	-
VI	sc	iv	im	-	-	-

2.2.5 Obtención de las muestras.

Antes de la administración de la droga se procedió en cada uno de los animales utilizados al rasurado y antisepsia de la región yugular y posterior canalización de la vena por medio de un Venocath N°16, permeabilizado con una solución de heparina (1 a 2 UI ml⁻¹) luego de la obtención de cada muestra, tomándose la precaución de deshechar la sangre obtenida inicialmente en cada muestreo, a los fines de evitar interferencias provocadas por el anticoagulante posteriormente.

2.2.6 Tiempos de extracción de las muestras.

Se tomó como tiempo cero (0) la finalización de la administración de la solución de antibiótico, por las tres vías, siendo los tiempos de extracción de las muestras los siguientes: 2,5; 4,0; 7,5; 10; 15; 20; 30; y 40 minutos; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 10; 12; 24; 36; 48; y 72 horas. Habiéndose tomado, en todos los casos, una muestra previa a la administración de la droga.

2.2.7 Extracción del suero y mantenimiento.

La sangre extraída, previa retracción del coágulo, fue centrifugada a 3.000 r.p.m. durante 15 minutos. El suero obtenido en cada uno de los tubos fue colocado en frascos individuales (estériles, secos y rotulados) por medio de pipetas de 2 ml (una para cada muestra).

La conservación se hizo en freezer a una temperatura de -18°C.

2.2.8 Siembra y lectura de las muestras problemas y soluciones patrones.

Los sueros una vez retirados del refrigerador fueron colocados a temperatura ambiente hasta su perfecta licuefacción y sembrados por triplicado, tomando la precaución de colocar una hoja (confeccionada por medio de una tabla de Números al azar) debajo de la placa, indicando oveja y número de muestra, así como las muestras patrones.

Tanto el medio de cultivo, discos, inóculo, tiempo y temperatura de incubación, como la técnica de lectura de los halos de inhibición fueron detallados anteriormente.

Los diámetros de los halos de inhibición obtenidos (muestras problema y soluciones patrones) fueron registrados en planillas especialmente diseñadas y confeccionadas para tal fin.

2.2.9 Determinación de las concentraciones de antibióticos de las muestras sanguíneas.

En papel semilogarítmico se colocan en ordenadas los diámetros de los halos, en abcisas las concentraciones de las soluciones patrones (2.5; 5.0; 10; 20; 40; y 200 mcg/ml) y se realiza una línea de regresión para cada una de las placas, siendo la ecuación que representa a dicha línea la siguiente:

$$y = a - bx$$

x es nuestra incógnita (concentración en microgramos) que despreciamos:

$$x = \frac{y - a}{b}$$

y sabiendo que la ordenada en el origen

$$a = y - bx$$

y que la pendiente

$$b = \frac{(N \sum_{i=1}^n x_i y_i - G_x G_y)}{(N \sum_{i=1}^n x_i^2 - G_x^2)}$$

donde:

N = número de casos

$\sum_{i=1}^n x_i y_i$ = sumatoria de los productos de las "x" por las "y"

G_x = gran total de "x"

G_y = gran total de "y"

$\sum_{i=1}^n x_i^2 - G_x^2$ = sumatoria de la x^2 menos gran total de x^2

Se procede a interpolar en dicha línea de regresión el diámetro de los halos de inhibición de cada suero problema, obteniéndose de esta forma las concentraciones de antibiótico.

2.3 Farmacocinética.

2.3.1 Materiales.

- Papel semilogarítmico
- Calculadora "Texas" TI 58 C

2.3.2 Métodos.

En el apartado 1.2 del Capítulo I se explica la metodología aplicada para el análisis de las distintas variables cinéticas de gentamicina y kanamicina.

2.3.2.1 Graficación semilogarítmica.

En escala semilogarítmica se grafican las concentraciones plasmáticas ($\mu\text{g/ml}$) de kanamicina y gentamicina, en función del tiempo (h.^{-1}).

2.3.2.2 Parámetros farmacocinéticos realizados.

Las determinaciones cinéticas efectuadas, para la gentamicina y la kanamicina, según la vía de administración utilizada, fueron las que a continuación se enuncian:

Vía endovenosa: A ($\mu\text{g/ml}$): punto de intersección en el eje de las Y, expresado en microgramos por mililitro; α (h.^{-1}): fase de distribución expresado en horas; B ($\mu\text{g/ml}$): término de intersección en el eje Y; β : constante de velocidad de eliminación de primer orden aparente de una droga, que confiere al organismo las características de un modelo multicompartimental; r (fase α): coeficiente de correlación de la fase de distribución; r (fase β): coeficiente de correlación de la fase de eliminación; $T_{1/2\alpha}$ (h): tiempo medio de alfa (distribución) ó semivida biológica de la fase de distribución; $T_{1/2\beta}$: tiempo medio de beta (eliminación) ó semivida biológica de la fase de eliminación; k_{12} y k_{21} : constantes de velocidad de transferencia intercompartimental de primer orden aparente; k_{el} : constante de velocidad de eliminación a partir del compartimiento central; V_c (ml/kg): volumen aparente del compartimiento central, expresado en mililitros por kilogramo; V_d (β), V_d (B), V_d (área), V_d (ss): volúmenes de distribución analizados según los métodos de pseudoequilibrio, extrapolación, área y estado fijo respectivamente; Cl_B : clearance corporal total (cantidad de droga eliminada del organismo por unidad de tiempo).

Vía intramuscular y subcutánea: B ($\mu\text{g/ml}$); β (h^{-1}); r (fase β); $T_{\frac{1}{2}\beta}$ (h); $T_{\text{máx}}$ (h.): tiempo de concentración plasmática máxima de droga; $C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$): pico de concentración máxima de droga en suero; Lag. obs (h.): tiempo transcurrido desde la administración de la droga hasta la aparición / de concentraciones dosables en suero.

2.4 Estudio toxicológico de kanamicina y gentamicina en ovinos.

2.4.1 Materiales.

- 4 ovinos sanos y adultos (2 para las pruebas de gentamicina y 2 para kanamicina)
- Sulfato de gentamicina y sulfato de kanamicina
- Kits para determinaciones químicas y enzimáticas
- Equipo para determinación de concentraciones de antibióticos aminoglucósidos por el método biológico (según se detalla en el Capítulo II)
- Máquina fotográfica
- Electrocardiógrafo "Rhomicon" T. 444
- Quimógrafo
- Sonda nasoesofágica
- Termómetro clínico
- Cronómetro
- Jeringas y agujas
- Calculadora "Texas" T 158 C
- Papel semilogarítmico

2.4.2 Métodos.

Registros basales.

EKG, ruminograma mecánico, frecuencia cardíaca, control clínico del grado de excitabilidad del sistema nervioso central y del tono muscular.

La kanamicina y la gentamicina se administraron a razón de 10 y 16 mg/kg de peso respectivamente, hasta la aparición de síntomas agudos de toxicidad si es que hubiera/n., la vía a utilizar será la endovenosa (vena yugular) para ambas drogas, previo resurado de la región. Las muestras sanguíneas serán tomadas a intervalos que no superen los 15 minutos entre una y otra muestra, con la finalidad de determinar concentración de antibiótico. Las tomas de muestras para sangre y bioquímica se realizarán:

- 1- Previo tiempo 0
- 2- Durante la toxicidad aguda (si la hubiera)

Las determinaciones bioquímicas y hematológicas serán las siguientes: glucosa, urea, creatinina, bilirrubina directa e indirecta, proteínas totales, GOT, GPT, LDH, gama GT, fosfatasa alcalina, CPK y tiempo de protrombina. Recuento de globulos blancos, plaquetas, hematocrito y fórmula leucocitaria relativa.

2.5 Planes terapéuticos.

2.5.1 Materiales.

- 4 ovejas sanas y adultas
- Venocath Nº 16
- Sulfato de gentamicina y sulfato de kanamicina
- Jeringas
- Centrífuga "Rolco"
- Equipo para determinación de antibióticos aminoglucósidos por el método biológico (según se detalla en el capítulo II)
- Heparina
- Calculadora "Texas" T I 58 C

2.5.2 Métodos.

En base a los resultados obtenidos en el análisis cinético se procederá al cálculo de los regímenes de dosificación más adecuados para cada una de las drogas (gentamicina y kanamicina) y vías (endovenosa, intramuscular y subcutánea) utilizadas en las experiencias.

La ecuación para determinar las dosis de mantenimiento / (Dm) es la siguiente:

$$D_m = C_p^{\infty}(\text{min}) \quad V_{d_B} (e^{+\beta T} - 1)$$

Donde:

D_m: dosis de mantenimiento (mg/kg)

C_p[∞]: es la concentración plasmática mínima deseada (CIM) (mg/ml)

V_{d_B}: volumen de distribución obtenido por el método de extrapolación (l/kg)

e: es la base de los logaritmos naturales

β: es la constante de fase de eliminación

T: es el intervalo de dosis (horas)

Para el cálculo de la dosis de ataque (D_a) se utilizará la siguiente ecuación:

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

Las dosis de ataque y de mantenimiento se expresan en mg/kg.

CAPITULO III

RESULTADOS

3.1 Método biológico.

Se obtuvo una muy buena correlación en todos los casos. Todas las placas mostraron valores de r por encima de 0.99. / Los promedios generales de los halos obtenidos para cada dilu- ción fueron representados en un gráfico semilogarítmico (don- de se tomaron logaritmos de las concentraciones de antibióti- cos) y exhibieron una r de 0.992 para kanamicina y de 0.991 / para gentamicina.

Los promedios de los valores de inhibición y de sus des- víos standard se pueden ver en las Tablas 1 y 2. Las regresio- nes lineales correspondientes a los halos de inhibición de // gentamicina y kanamicina están representadas en las Figuras Nº 9 y 10 respectivamente.

3.2 Análisis clínico y de laboratorio de los animales / de experimentación.

3.2.1 Análisis clínico.

Todos los ovinos experimentales, tras un completo exa- men, se encontraban en perfecto estado de salud.

3.2.2 Análisis de laboratorio.

3.2.2.1 Control urinario.

Los resultados de las determinaciones físicas y químicas

TABLA 1 - Diámetro de los halos de inhibición en cm. En cada placa se presentan los promedios de tres mediciones por dilución.
GENTAMICINA.

PLACAS	400mcg	40mcg	20mcg	10mcg	5mcg	2.5mcg
1	2.90	1.80	1.48	1.36	1.20	-
2	2.80	1.90	1.60	1.38	1.25	-
3	3.00	1.94	1.58	1.55	1.25	-
4	2.75	1.95	1.50	1.56	1.20	-
5	3.00	1.95	1.55	1.60	1.28	-
6	2.95	1.86	1.83	1.47	1.40	-
\bar{x}	2.90	1.90	1.59	1.48	1.26	-
D.S.	0.10	0.27	0.20	0.20	0.31	-

TABLA 2 - Diámetro de los halos de inhibición en cm. En cada placa se presentan los promedios de tres mediciones por dilución.
KANAMICINA.

PLACAS	400mcg	40mcg	20mcg	10mcg	5mcg	2.5mcg
1	2.52	1.85	1.45	1.45	1.10	-
2	2.70	2.00	1.78	1.52	1.03	-
3	2.70	1.48	1.23	1.40	1.15	-
4	2.93	1.80	1.24	1.53	1.15	-
5	2.60	2.25	1.90	1.60	1.045	-
6	2.28	2.14	2.00	1.50	1.015	-
\bar{x}	2.62	1.92	1.60	1.50	1.082	-
D.S.	0.27	0.28	0.35	0.20	0.09	-

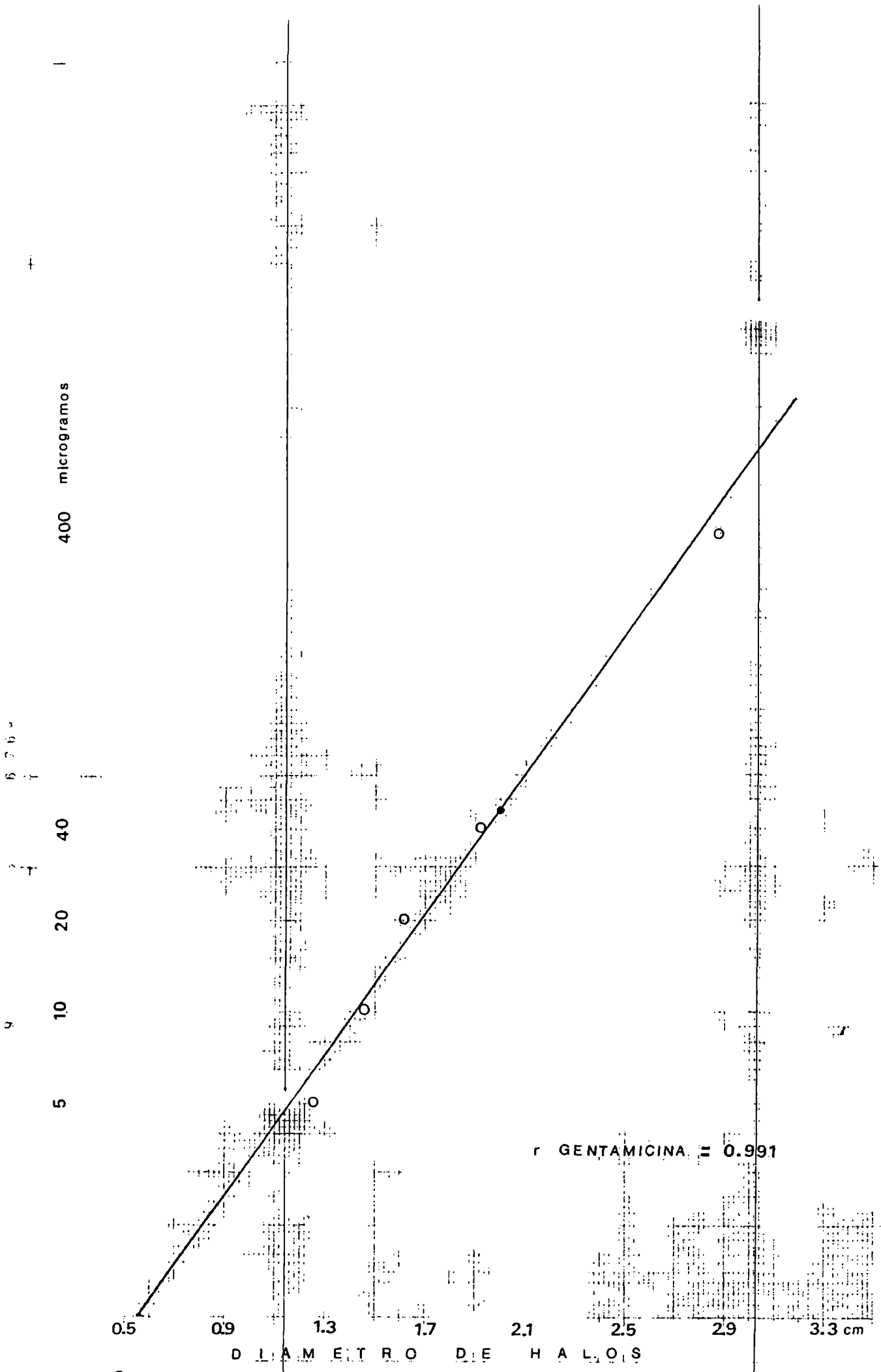


FIG. 9

0 5 /

10
20
400
microgramos

2

40

20

10

5

0.5 0.9 1.3 1.7 2.1 2.5 2.9 3.3 cm
D I A M E T R O . D E H A L O S

r...KANAMICINA = 0.992

FIG. 10

obtenidas (tres muestras de orina por animal, en distintos /
tiempos) se encontraban dentro de los límites fisiológicos
estipulados para la especie.

3.2.2.2 Control hematológico.

Media de 3 muestras por animal, tomadas a distintos //
tiempos.

Fórmula Leucocitaria Relativa:

Célula	%	Simela	
Neutrófilos	34	0.34 ± 70	10 ⁻³
Eosinófilos	6	60	10 ⁻³ ± 20
Basófilos	0		
Linfocitos	48	0.48 ± 80	10 ⁻³
Monocitos	12	0.12 ± 20	10 ⁻³

Recuento Plaquetario:

220 · 10⁹ l⁻¹ ± 20 · 10⁹ l⁻¹

Recuento Leucocitario:

9,5 · 10⁹ l⁻¹ ± 2,1 · 10⁹ l⁻¹

Hematocrito:

0,38 ± 31 · 10⁻³

Eritrosedimentación:

Los resultados promedios expresados en unidades arbitra
rias (u.a.) fueron:

.....
..Simela (Sistema Métrico Legal Argentino) basado en el siste-
ma Internacional de Unidades.
.....

h	\bar{x}	DS
1 h	-	-
3 h	2	0.95
24 h	15	4.6

Tiempo de Protrombina:

El valor promedio de tiempo de Protrombina, fue de ///
11.55 segundos - 0.40 segundos.

3.2.2.3 Control serológico.

Los resultados obtenidos fueron el promedio de las medias de 4 dosajes de cada uno de los ovinos que participaron en la experiencia. Las unidades para expresarlos pertenecen al SIMELA y en algunos casos también a las de uso más corriente.

TRANSAMINASA GLUTAMICO-PIRUVICA
 $9.2 \pm 0.9 \text{ mUI } \cdot \text{ml}^{-1}$

FOSFATASA ALCALINA
 $66 \pm 25 \text{ mUI } \text{ml}^{-1}$

LACTICO-DEHIDROGENASA
 $137.0 \pm 14.0 \text{ mUI } \text{ml}^{-1}$

TRANSAMINASA GLUTAMICO-OXALACETICA
 $40 \pm 9 \text{ mUI } \text{ml}^{-1}$

CREATININA
 $0.112 \pm 0.13 \text{ m.mol } \cdot \text{l}^{-1} (1,28 \pm 0,14 \text{ mg } \%)$

PROTEINAS TOTALES

$7.2 \pm 0.82 \text{ g l}^{-1}$

UREA

$6 \pm 0.59 \text{ m.mol . l}^{-1}$ ($31.00 \pm 3.6 \text{ mg\%}$)

GLUCOSA

$2.80 \pm 0.28 \text{ m.mol l}^{-1}$ ($42.00 \pm 4.8 \text{ mg\%}$)

BILIRRUBINA

inferiores a $0.0034 \text{ m.mol l}^{-1}$ (menor que 0.2 mg\%)

GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASA

$42.5 \pm 14 \text{ mUI . ml}^{-1}$

3.3 Farmacocinéticos.

3.3.1 Resultados en concentraciones.

Los resultados de las experiencias realizadas con gentamicina administrada por las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea se encuentran expresados en mcg ml^{-1} en las tablas N° 3, 4 y 5 respectivamente.

Los valores obtenidos en las experiencias realizadas con kanamicina administrada por las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea están expresados en mcg ml^{-1} en las tablas N° 6, 7 y 8 respectivamente.

3.3.2 Resultados farmacocinéticos.

Gentamicina (graficación semilogarítmica):

TABLA 4 Valores promedio obtenidos en la experiencia realizada con Gentamicina administrada por vía intramuscular (6 mg/kg. de peso)

TIEMPO (h ⁻¹)	A N I M A L N ° (O V E J A)																	
	1			2			3			4			5			6		
	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.
0.042			2.01	0.48	2.41	0.85									6.00	1.25	3.47	2.20
0.083	4.50	0.60	4.56	0.04	4.09	1.39									7.34	1.06	5.12	1.49
0.125	4.72	1.84	6.31	1.77	8.26	3.79	11.06	1.93							10.02	4.05	8.07	2.60
0.167	8.61	1.24	9.88	0.23	8.76	0.64	14.40	0.40							18.54	5.59	12.04	4.33
0.250	6.17	1.09	11.23	3.01	11.67	4.06	16.01	2.36							20.73	7.04	13.16	5.48
0.333	6.55	0.84	15.38	8.02	11.32	1.82	19.34	3.73							23.17	6.59	15.15	6.53
0.500	10.24	0.67	16.05	5.44	14.15	5.82	24.03	3.99	16.70	3.41					26.67	1.44	17.97	6.20
0.667	7.45	2.89	14.87	1.37	16.67	7.93	18.06	3.98	13.37	2.88					22.09	11.09	15.42	4.92
1.000	8.25	1.75	15.04	4.56	10.08	2.59	17.41	1.87	10.25	0.64					22.10	2.89	13.86	5.30
1.500	13.26	7.82	12.94	4.11	8.61	1.24	14.74	1.84	13.07	2.96					17.34	4.61	13.33	2.85
2.000	8.89	1.63	10.33	0.87	6.74		14.83	1.38	13.50	2.86					14.67	1.49	11.49	3.35
2.500	7.54	0.28	9.60	0.16	6.17	1.09	8.49	0.15	13.15	4.39					13.49	1.22	9.74	3.00
3.000	5.22	0.00	6.29	2.42	7.08	0.09	8.02	1.50	13.84	3.46					10.41	0.37	8.48	3.16
4.000	4.88	0.49					6.00	1.44	8.45	0.93					6.47	1.22	6.45	1.49
5.000							4.52	1.24	6.85								5.69	1.65
6.000																		

TABLA 5 Valores promedio obtenidos en la experiencia realizada con Gentamicina administrada por vía subcutánea (6 mg/kg. de peso)

TIEMPO (h ⁻¹)	A N I M A L N º (O V E J A)																	
	1			2			3			4			5			6		
	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.
0.042																		
0.083																		
0.125																		
0.167																		
0.250	7.27	2.80	7.61	2.40	9.33	2.31	8.00	1.08								7.38	8.05	0.90
0.333	6.97	2.20	8.51	3.19	7.69	1.87	10.58	0.92								9.62	8.23	1.43
0.500	9.28	4.67	12.31	5.45	13.37	5.44	15.12	1.00								10.76	11.94	2.49
0.667	11.18	4.21	14.77	3.75	17.10	7.84	17.93	1.53								13.15	13.84	3.21
1.000	12.76	4.41	22.38	10.86	14.92	5.80	18.65	4.97								13.01	15.70	4.04
1.500	17.48	1.04	15.38	3.52	14.52	4.16	14.02	0.90								11.97	14.76	1.54
2.000	14.71	2.00	11.30	4.58	11.53	3.35	12.05	0.80								12.05	12.68	1.53
2.500	16.87	4.02	9.27	2.10	9.36	4.10	11.61	0.66								9.62	11.87	2.76
3.000	15.20	4.79	8.23	2.40	10.59	3.32	10.81	1.35								11.59	10.77	2.36
4.000	12.35	3.10	5.29		7.38	1.62											9.17	2.93
5.000	8.00	3.17															8.37	0.52
6.000	6.97	2.20															6.97	

TABLA 6 Valores promedio obtenidos en la experiencia realizada con Kanamicina administrada por vía intravenosa (10 mg/kg. de peso)

TIEMPO (h ⁻¹)	A N I M A L N º (O V E J A)																	
	1			2			3			4			5			6		
	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.
0.042	51.75	6.92	37.01	6.17	27.68	12.52	21.29	10.68	14.90	1.61	18.47	3.90	28.52	13.79				
0.083	34.23	17.86	13.06	3.14	16.03	5.06	12.05	3.10	10.19	0.53	12.94	1.17	16.42	8.93				
0.125	33.58	14.78	16.52	8.03	14.74	4.00	11.84	4.31	9.53	0.40	12.53	0.66	16.46	8.73				
0.167	23.08	4.91	11.47	2.86	9.38	1.62	9.43	2.57	8.62	0.74	10.68	2.02	12.11	5.47				
0.250	26.46	14.24	10.68	1.74	9.54	3.35	8.02	2.64	7.01	0.13	7.53	0.60	11.54	7.43				
0.333	24.98	10.85	10.86	3.72	8.83	0.88	6.11	2.15	5.91	0.45	6.54	0.14	10.54	7.33				
0.500	20.51	2.39	9.54	3.35	7.23	1.38	4.92	0.73	5.91	0.13	6.11	0.16	9.04	5.84				
0.667	15.84	0.78	10.10	4.80			4.27	0.47	4.82	0.40	5.72	0.71	8.15	4.87				
1.000	15.80	2.14	7.23	1.38			3.65	0.29	3.58	0.52	4.50	0.04	6.95	5.16				
1.500	10.86	3.72	6.25				3.44	0.50	3.06	0.21	3.58	0.52	5.44	3.28				
2.000	10.12						3.09	0.12	3.21				5.47	4.02				
2.500	8.23																	
3.000	7.17																	
4.000	6.25																	
5.000																		
6.000																		

TABLA 7 Valores promedio obtenidos en la experiencia realizada con Kanamicina administrada por vía intramuscular (10 mg/kg. de peso)

TIEMPO (h ⁻¹)	A N I M A L N ° (O V E J A)																		
	1			2			3			4			5			6			
	\bar{X}	D.S.		\bar{X}	D.S.		\bar{X}	D.S.		\bar{X}	D.S.		\bar{X}	D.S.		\bar{X}	D.S.		
0.042																			
0.083						13.29	2.27									13.29			
0.125						17.76	7.92									15.13	3.68		3.73
0.167				15.75	1.44	24.24	2.75									18.23	3.78		5.23
0.250				17.12	0.63	28.21	3.34									20.24	2.92		6.96
0.333				19.91	0.51	28.96	4.35									22.72	4.34		5.41
0.500				18.66	0.84	57.40	12.92		11.39	2.68						23.80	3.70		19.20
0.667	15.87	0.83		24.45	3.82	27.52	2.65									20.30	4.76		6.77
1.000	20.26	1.42		31.69	22.82	26.37	2.23		13.43	2.88						20.93	4.37		7.00
1.500	17.91	3.14		17.96	2.03	19.43	2.71		12.16	3.99						16.05	2.89		3.51
2.000	15.09	1.84		16.98	6.58	18.60	4.25		14.32	2.97						15.74	2.30		1.84
2.500	19.17	2.11		16.82	3.55	15.07	0.68		12.16	2.80						15.68	1.95		2.34
3.000	21.60	4.32		15.28					11.39	2.68						15.08	2.14		3.93
4.000	15.81	3.06		12.07					11.65	3.93						12.23			2.66
5.000	12.07															12.07			
6.000																			

TABLA 8 Valores promedio obtenidos en la experiencia realizada con Kanamicina administrada por vía subcutánea (10 mg/kg. de peso)

TIEMPO (h ⁻¹)	A N I M A L N º (O V E J A)																	
	1		2		3		4		5		6							
	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.	\bar{X}	D.S.
0.042																		
0.083																		
0.125																		
0.167																		
0.250	3.61	0.04					4.29	0.64									3.95	0.48
0.333	3.87	0.14					4.45	0.57									4.16	0.41
0.500	3.87	0.14			3.64		6.69	0.52	4.19	0.34							4.60	1.41
0.667	4.20	0.24			3.71	0.35	5.95	0.55	4.91	0.53	4.63	0.76					4.68	0.84
1.000	4.39	0.05	4.78	0.38	4.34	0.32	6.69	1.79	5.11	0.34	4.81	0.13					5.02	0.87
1.500	4.48	0.53	4.84	0.81			5.55	0.33	5.43	1.07	5.37	0.04					5.13	0.46
2.000	3.58	0.22	3.94	0.27	4.32	0.28	5.78	0.85	5.46	0.31	4.38	0.18					4.58	0.86
2.500	3.64		3.38	0.05	3.59	0.38	5.99	2.33	4.25		4.96						4.30	1.01
3.000							4.68	0.91	4.73	0.33							4.71	0.35
4.000																		
5.000																		
6.000																		

En las Figuras N°11, 12 y 13 se representan en escala semilogarítmica las concentraciones promedio (C) de gentamicina // (6 ug/kg de peso) administrada por las vías endovenosa, intramuscular y subcutánea respectivamente. Los ovinos utilizados / fueron 6 para cada una de las vías. Figuras N° 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31.

Kanamicina (graficación semilogarítmica):

En las Figuras N°32 y 33 se representan en escala semilogarítmica las concentraciones promedio (C) de kanamicina (10 / ug/kg de peso) administrada por las vías endovenosa e intramuscular respectivamente. Los ovinos utilizados fueron 5 para la endovenosa, Figuras N° 34, 35, 36, 37, 38 y 39. y 6 para la intramuscular, Figuras N° 40, 41, 42, 43, 44 y 45.

La kanamicina administrada por vía subcutánea presentó / valores muy bajos de concentraciones plasmáticas, lo que impidió su graficación, así como la determinación de sus parámetros cinéticos.

Gentamicina (parámetros farmacocinéticos):

Los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos para la gentamicina en ovinos tras su administración por las / vías endovenosa, intramuscular y subcutánea se muestran en las tablas 9, 10 y 11 respectivamente.

Kanamicina (parámetros farmacocinéticos):

Los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos para la kanamicina en ovinos, tras su administración por las / vías endovenosa e intramuscular se muestran en las tablas 12 y 13 respectivamente.

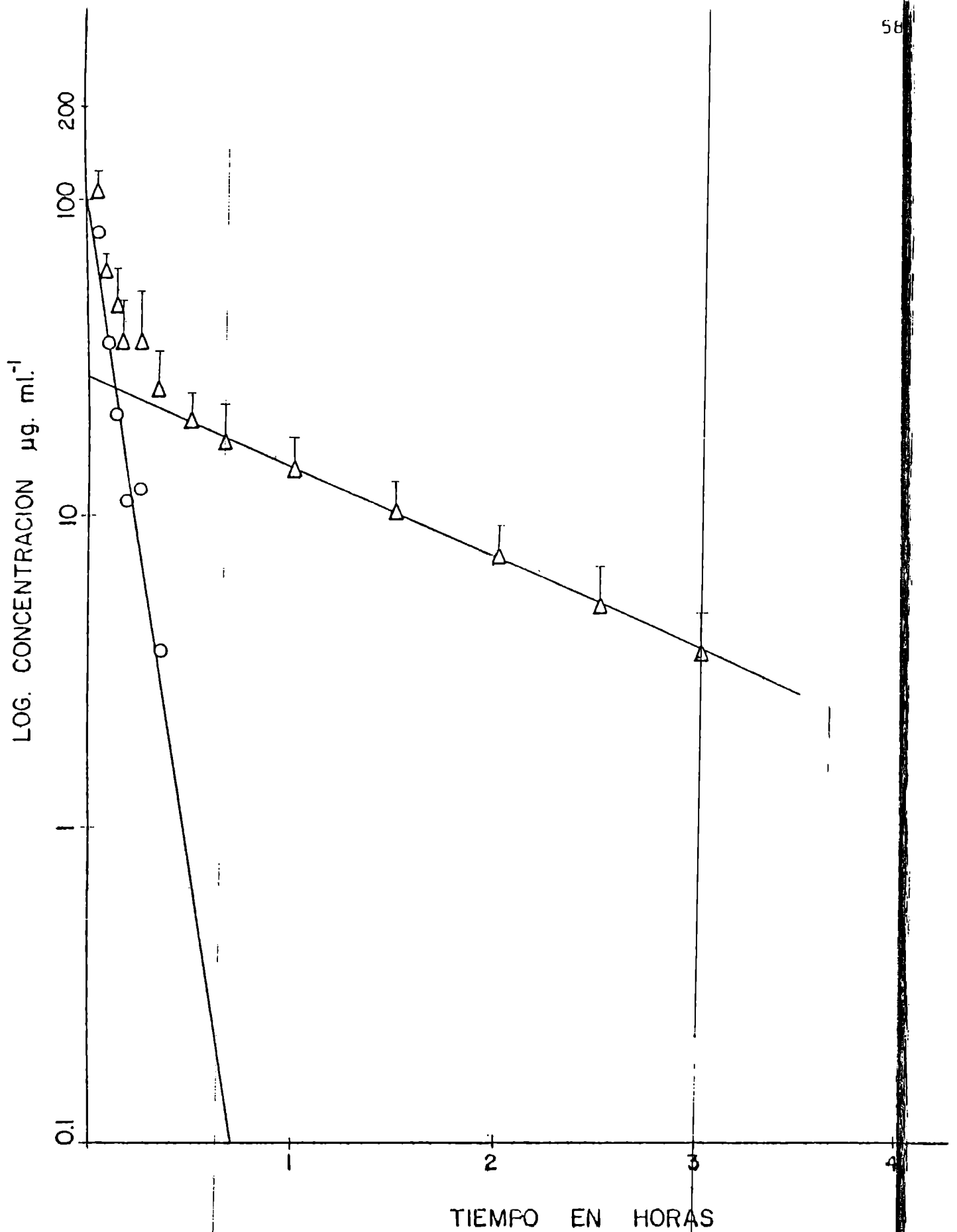


FIG. 11 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (6 mg./Kg. de peso) EN LOS OVINOS N^o 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6

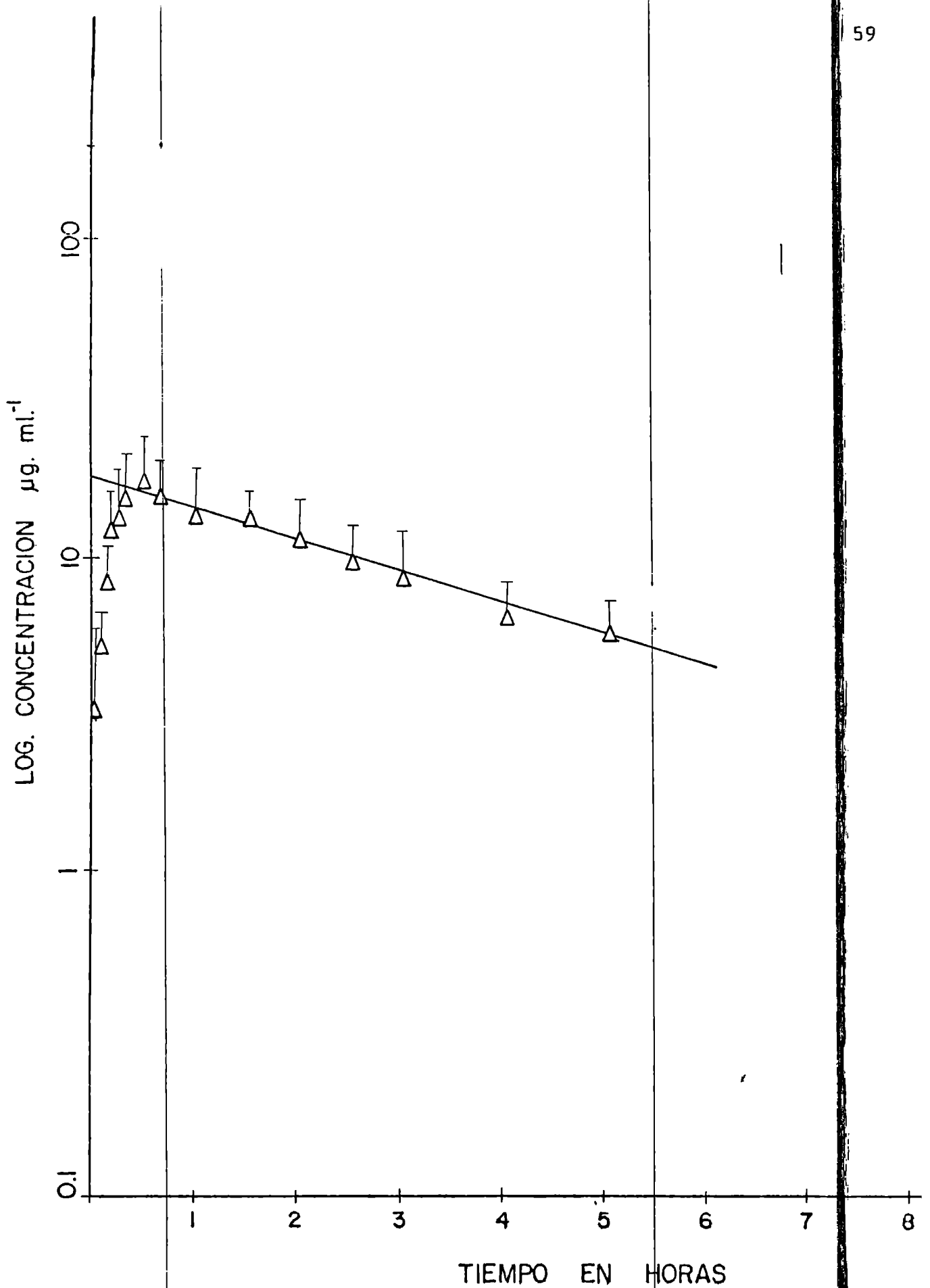


FIG.12 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g}/\text{ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (6 mg./Kg. de peso) EN LOS OVINOS N^o 1-2-3-4-5-6

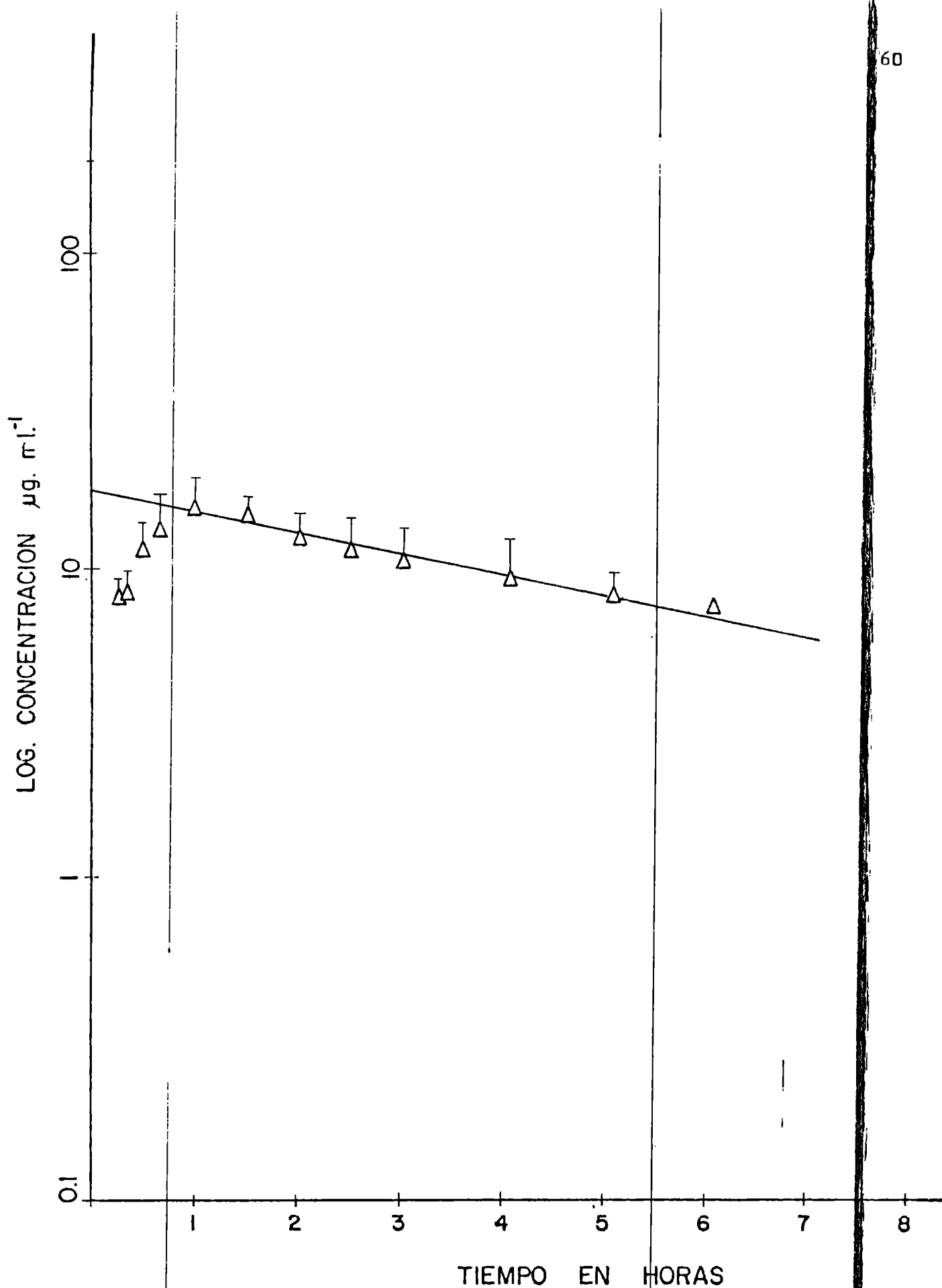


FIG. 13 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA S.C. (6 mg./ Kg. de peso) EN LOS OVINOS N^o 1-2-3-4-5-6

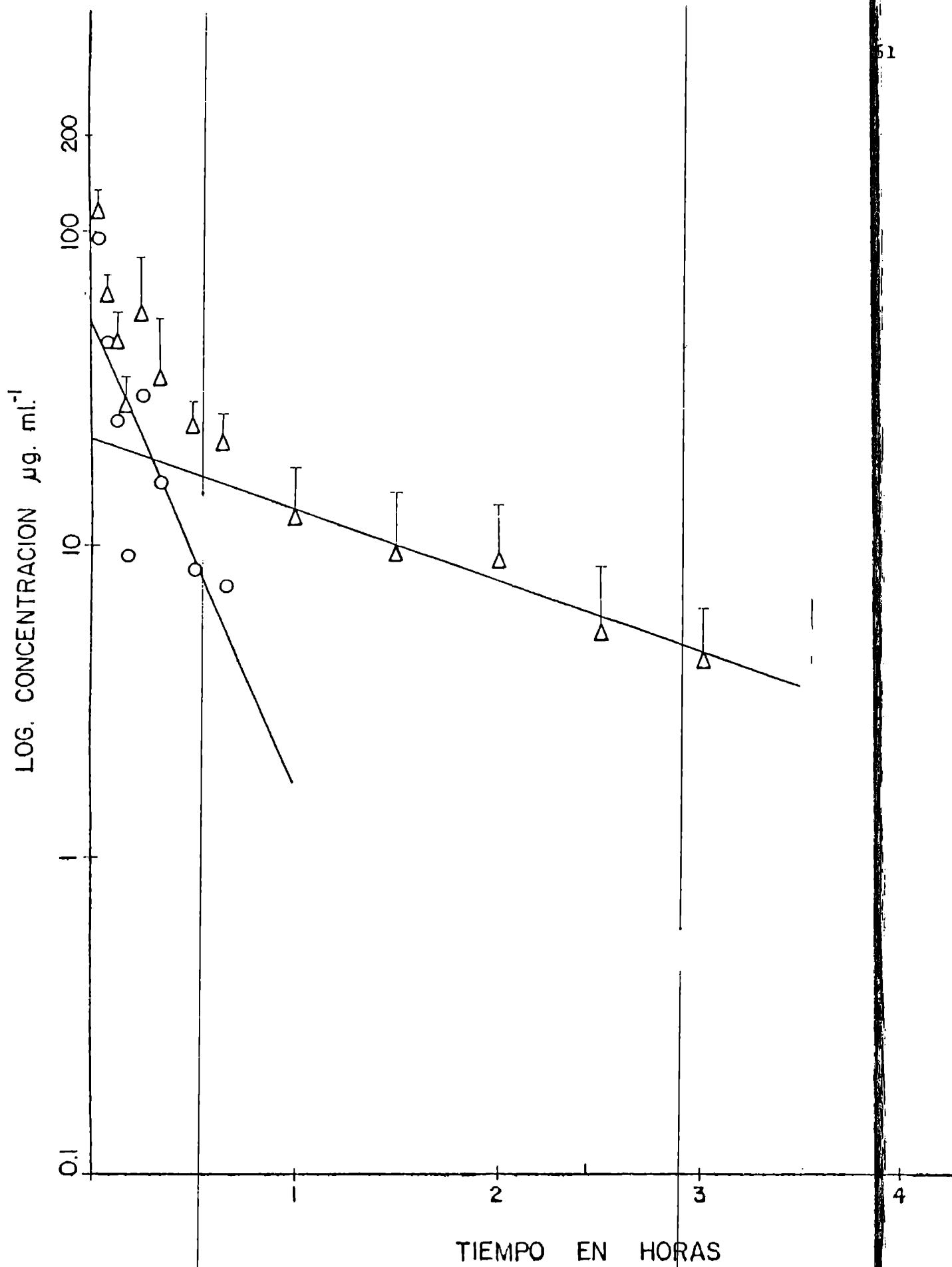


FIG. 14 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA (µg./ml.) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO Nº 1

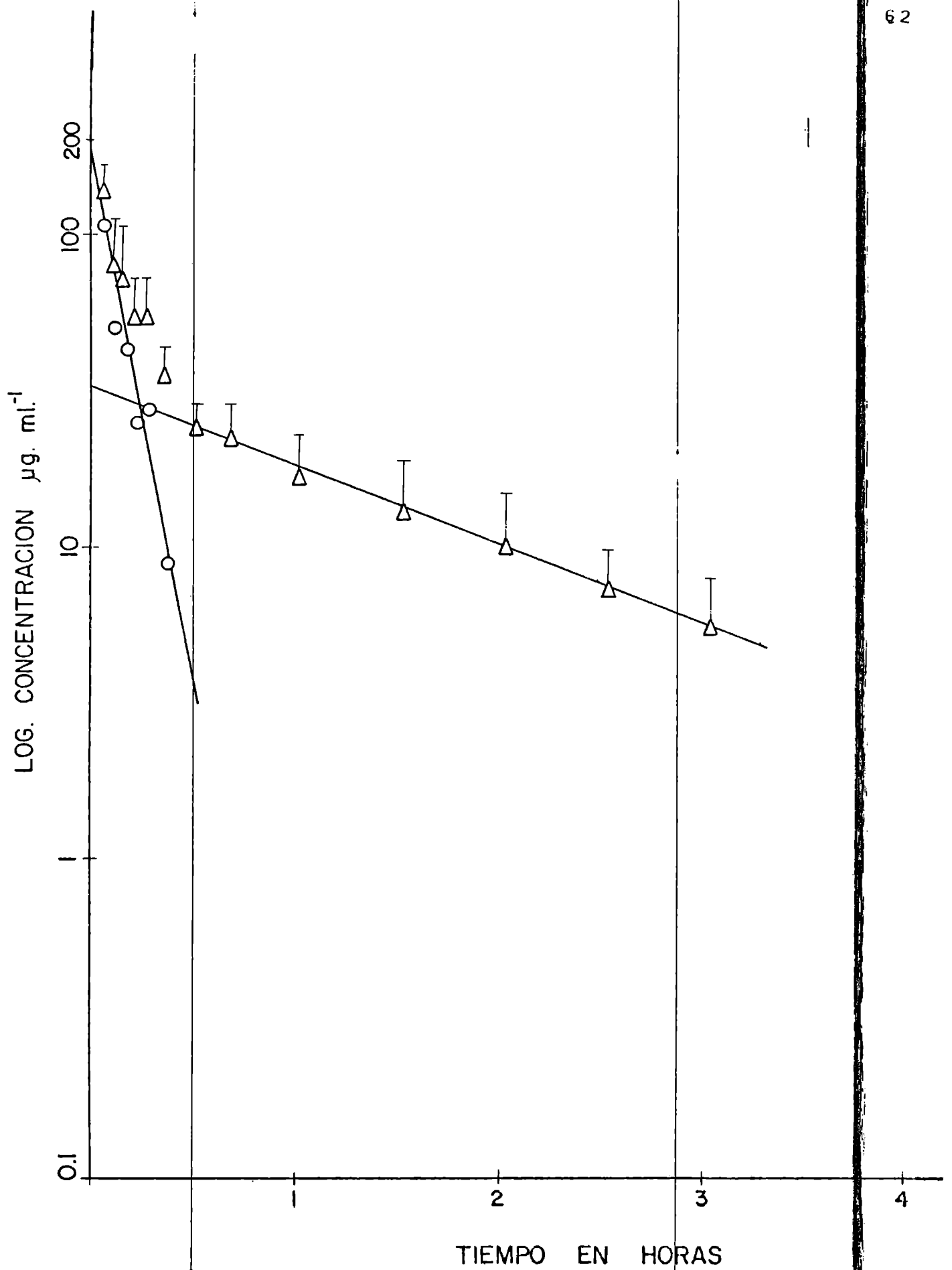


FIG. 15 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 2

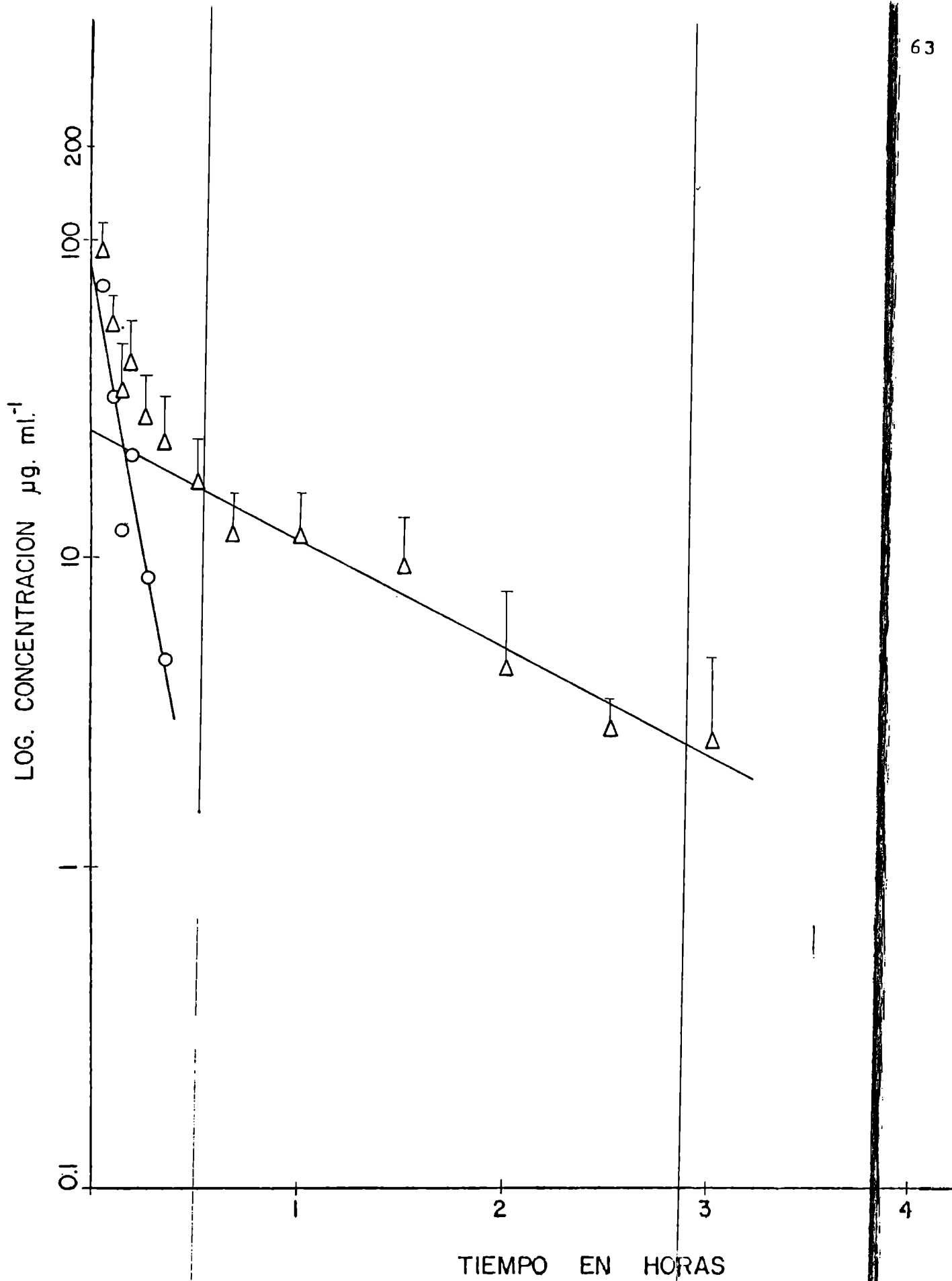


FIG. 16 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA (µg./ml.) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (6 mg./ Kg. de peso) EN EL OVINO Nº 3

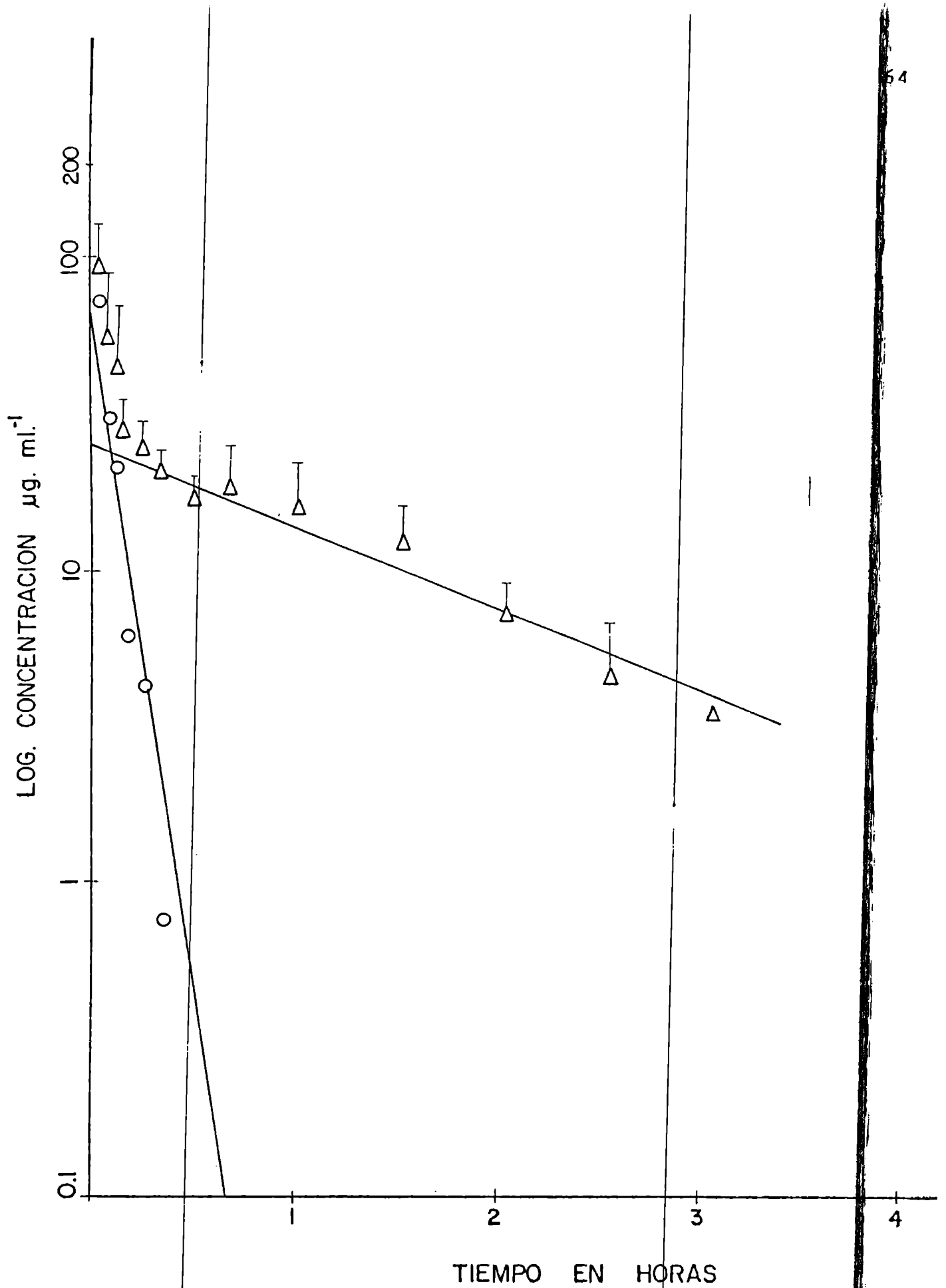


FIG.17 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V., (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 4

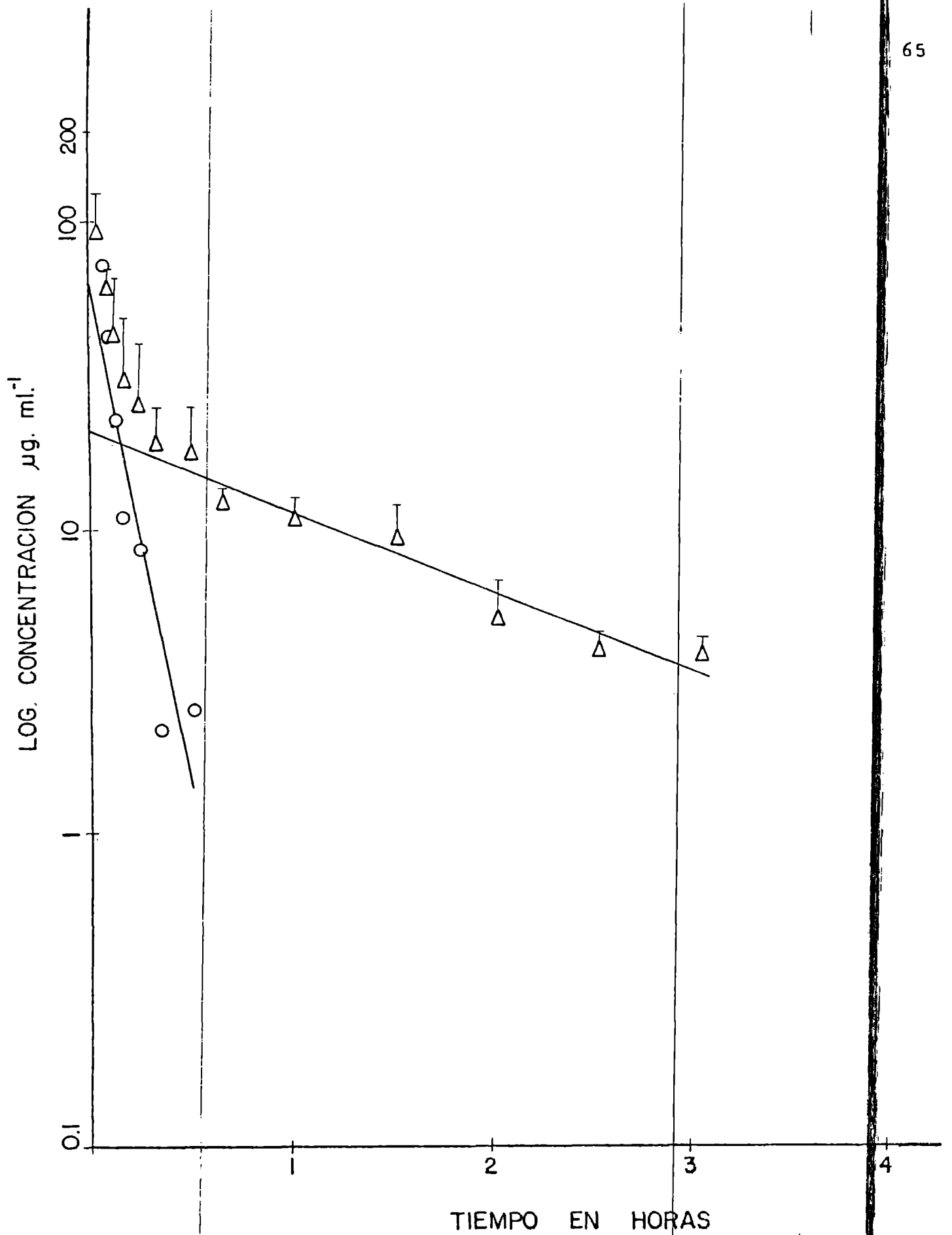


FIG. 18 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO; TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 5

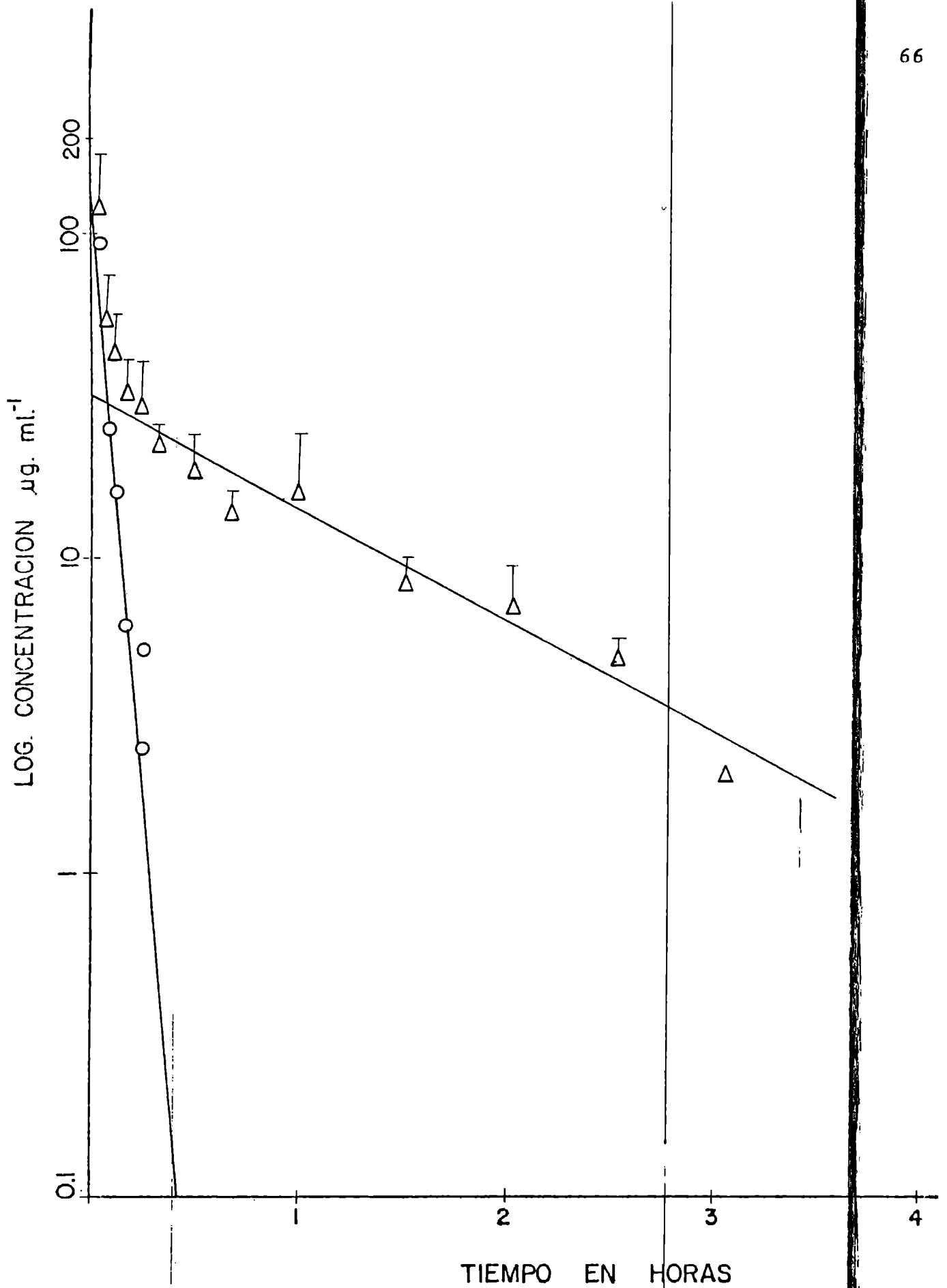


FIG.19 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERIAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 6

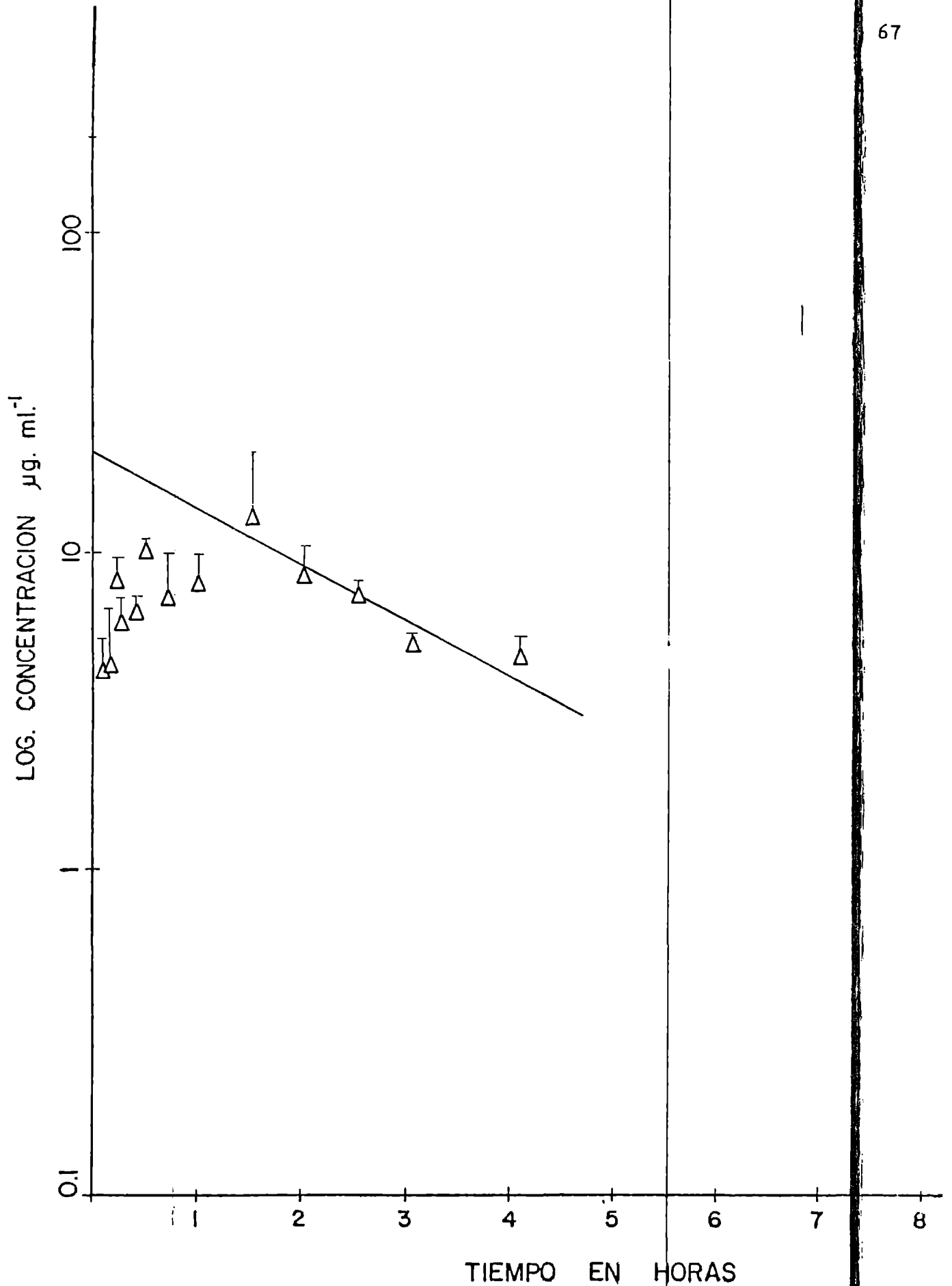


FIG.20 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 1

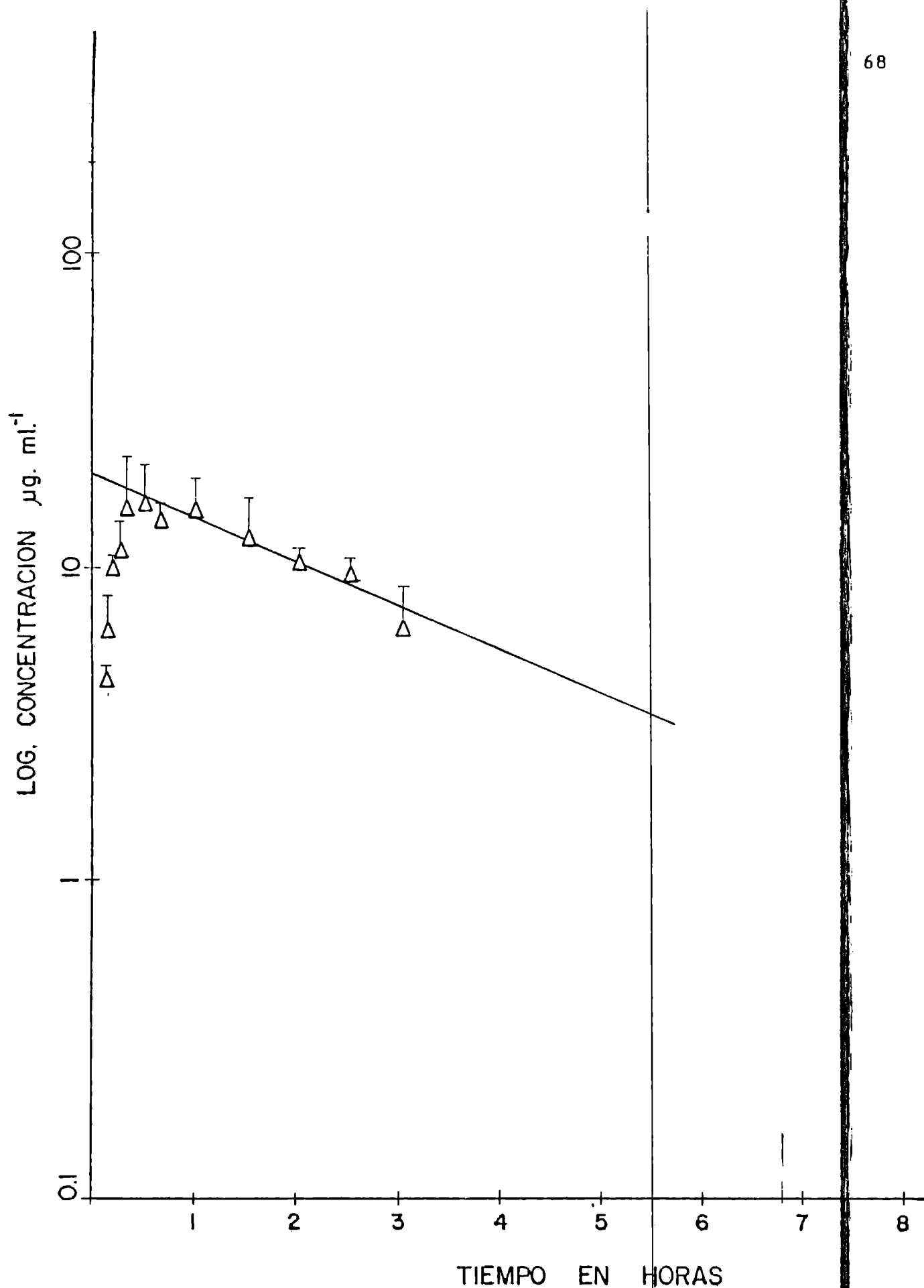


FIG.21 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 2

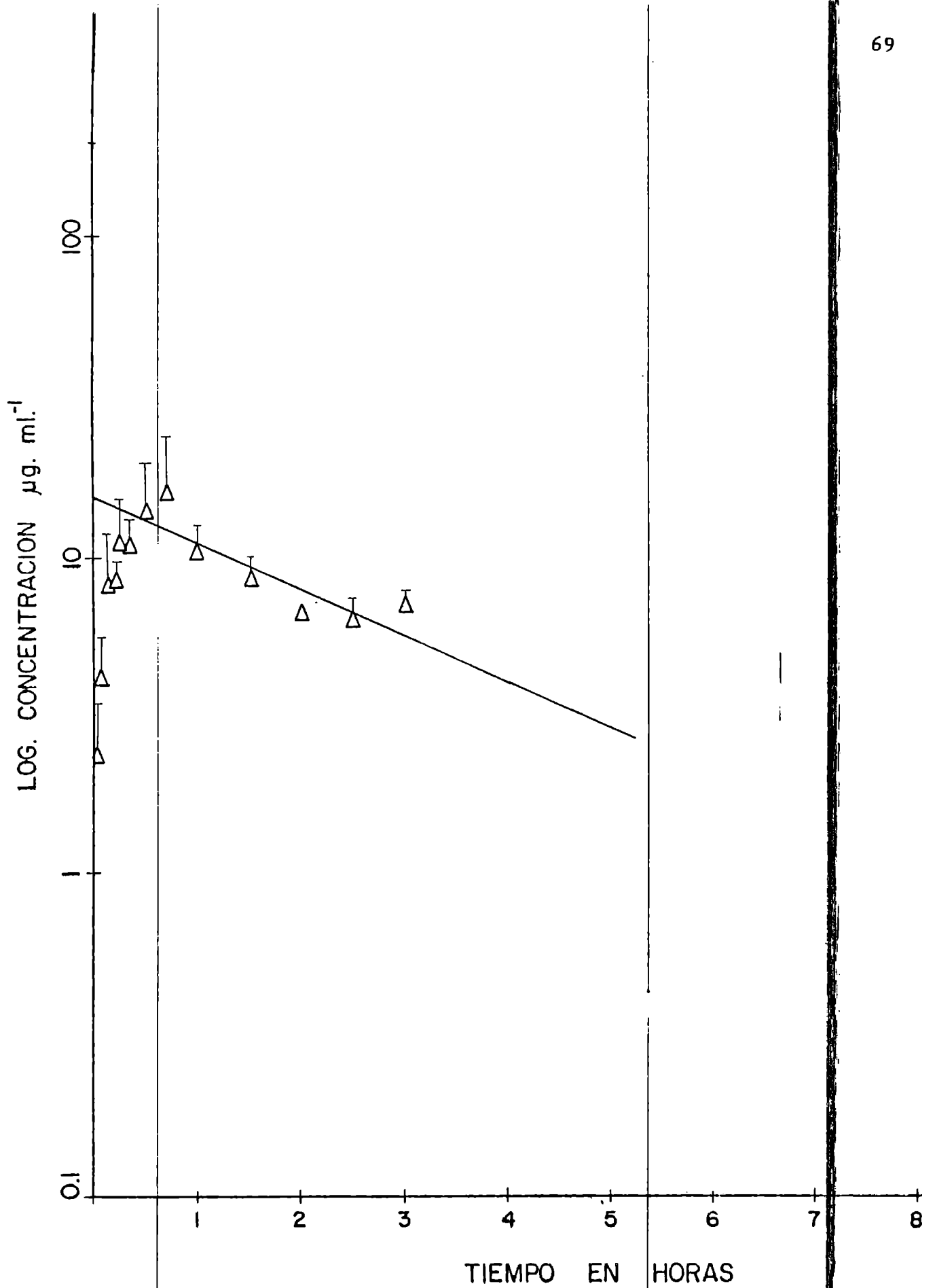


FIG.22 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N° 3

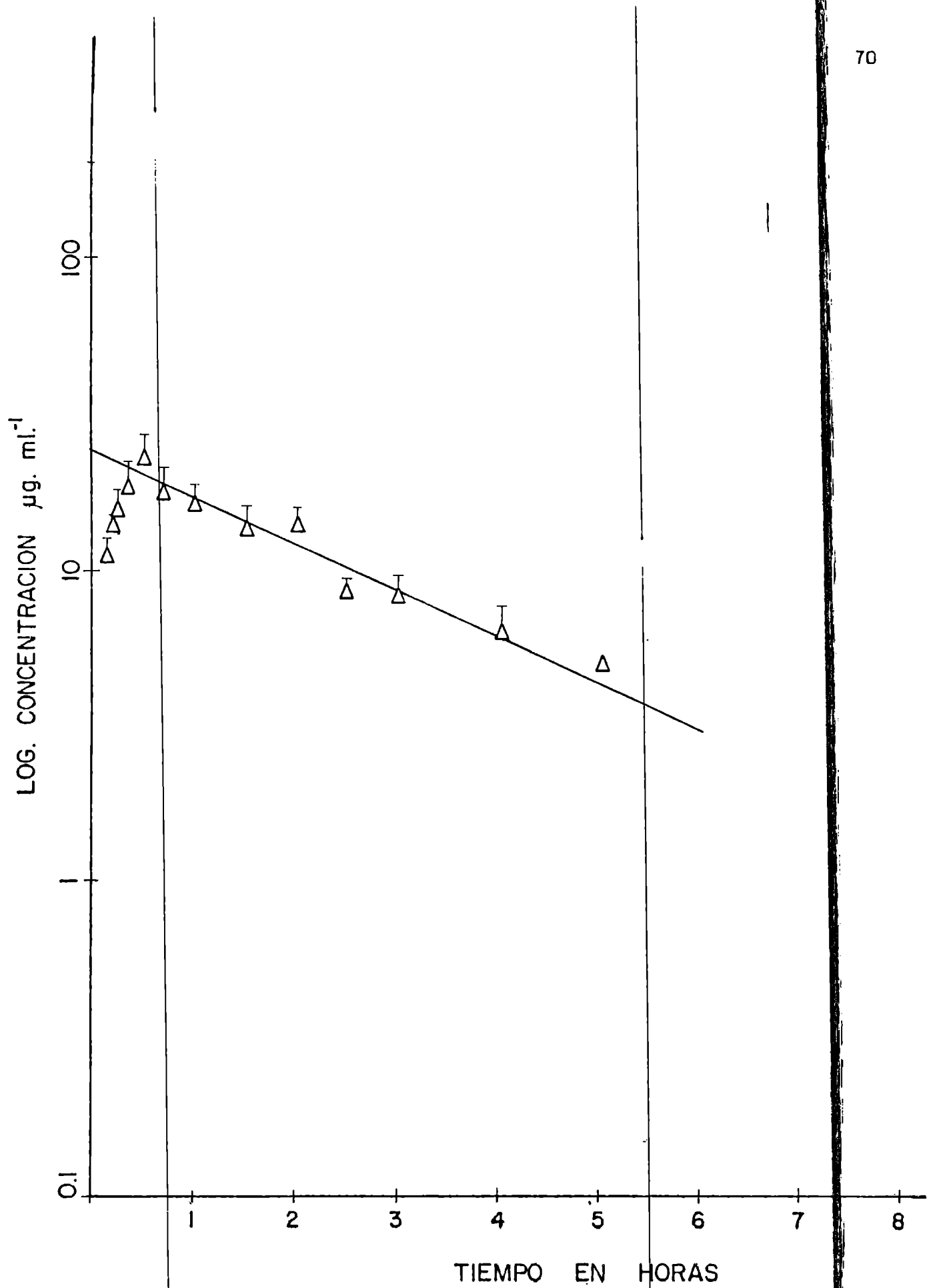


FIG. 23 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 4

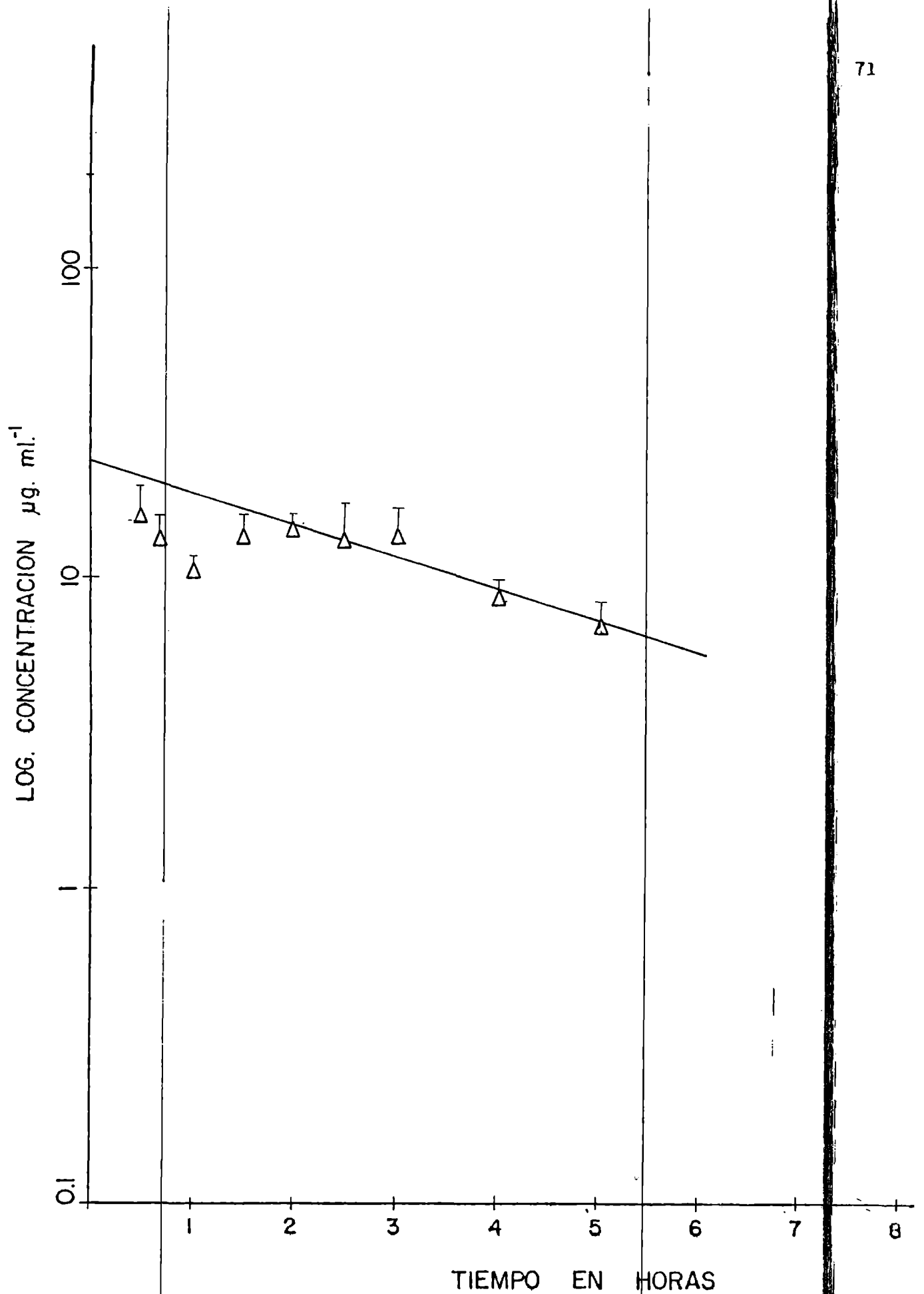


FIG. 24 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (6 mg. / Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 5

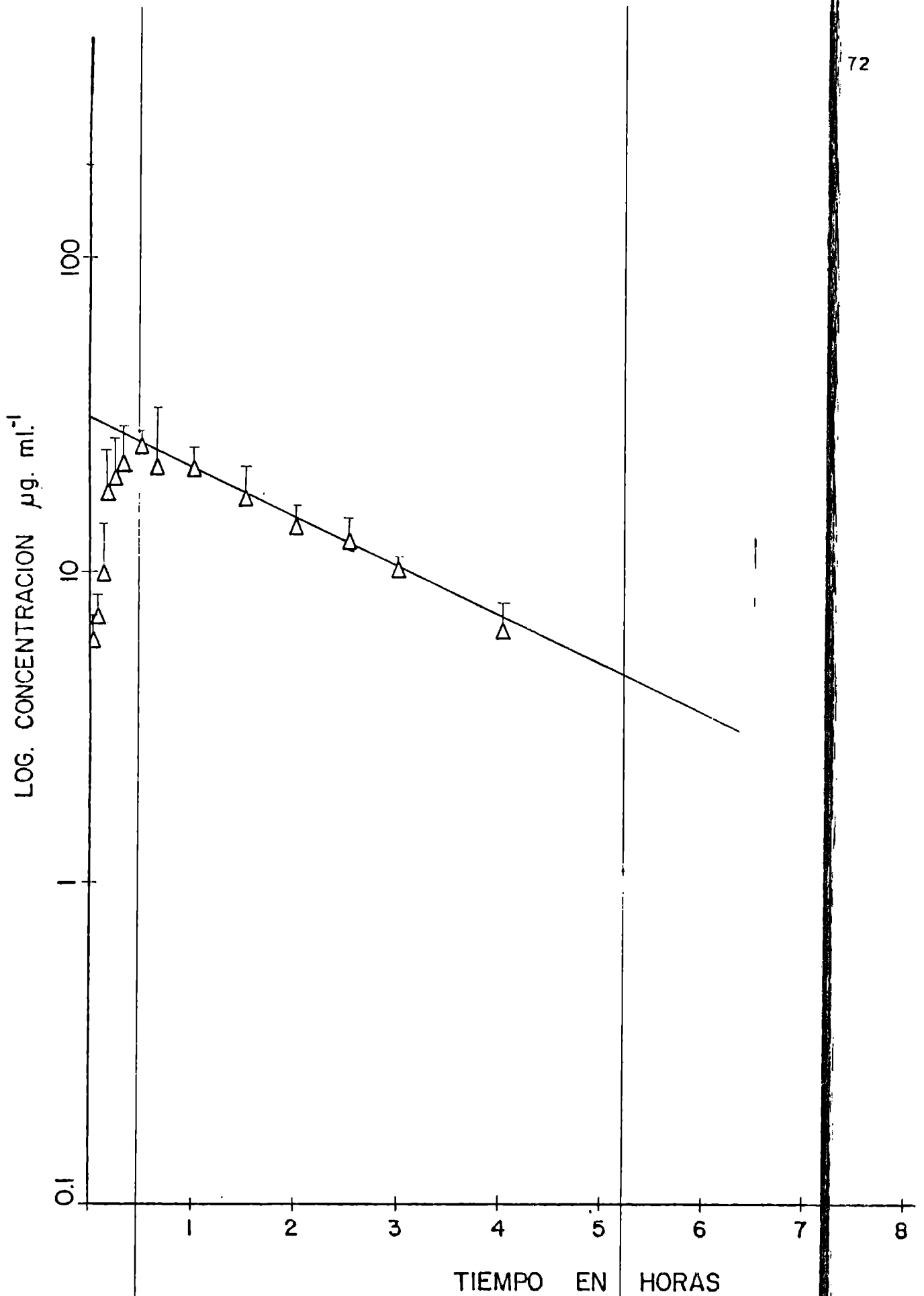


FIG. 25 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 6

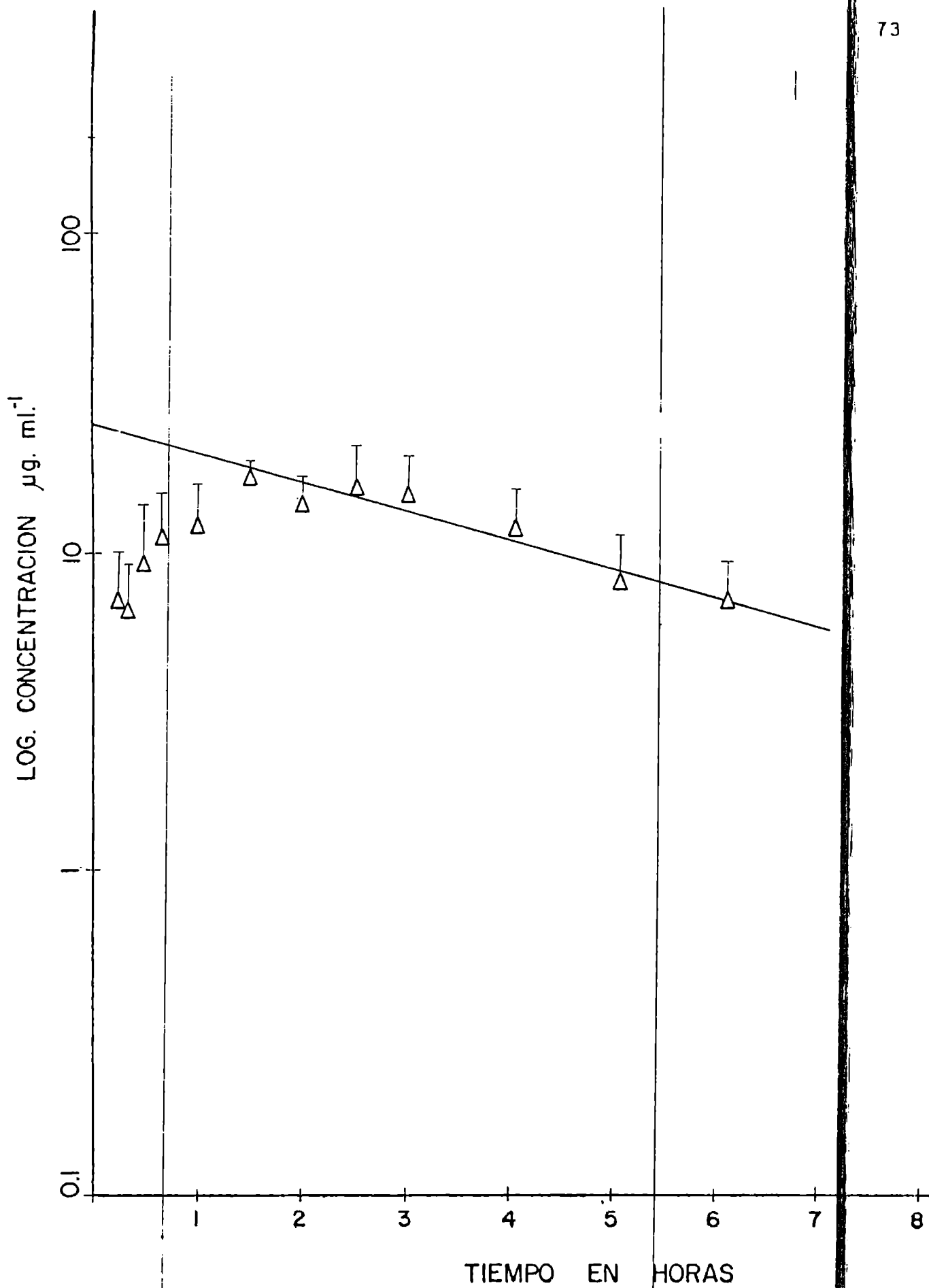


FIG.26 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA S.C. (6 mg./Kg. de pesc) EN EL OVINO N^o 1

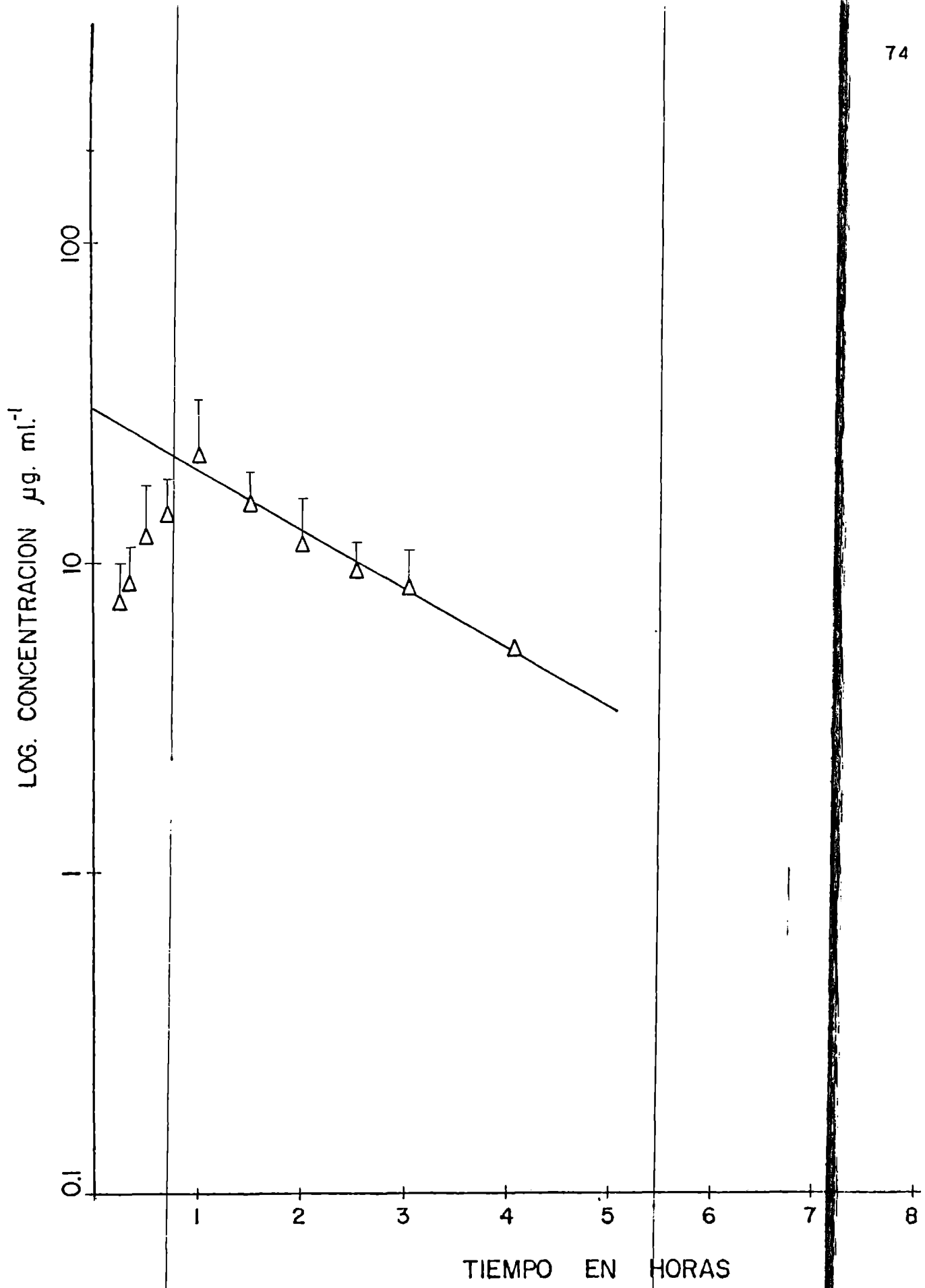


FIG. 27 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA (µg./ml.) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA S.C. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO Nº 2

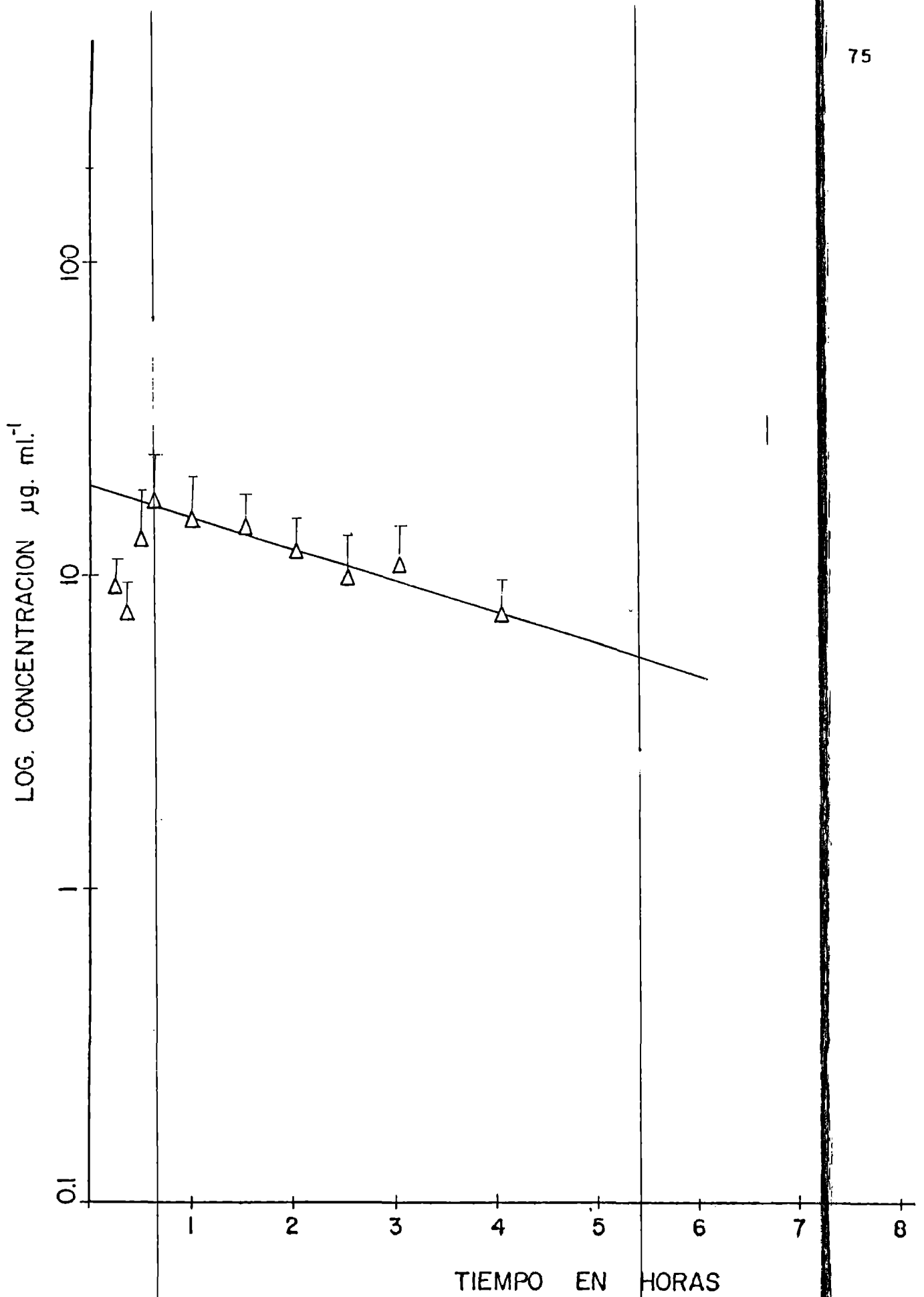


FIG. 28 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA S.C. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 3

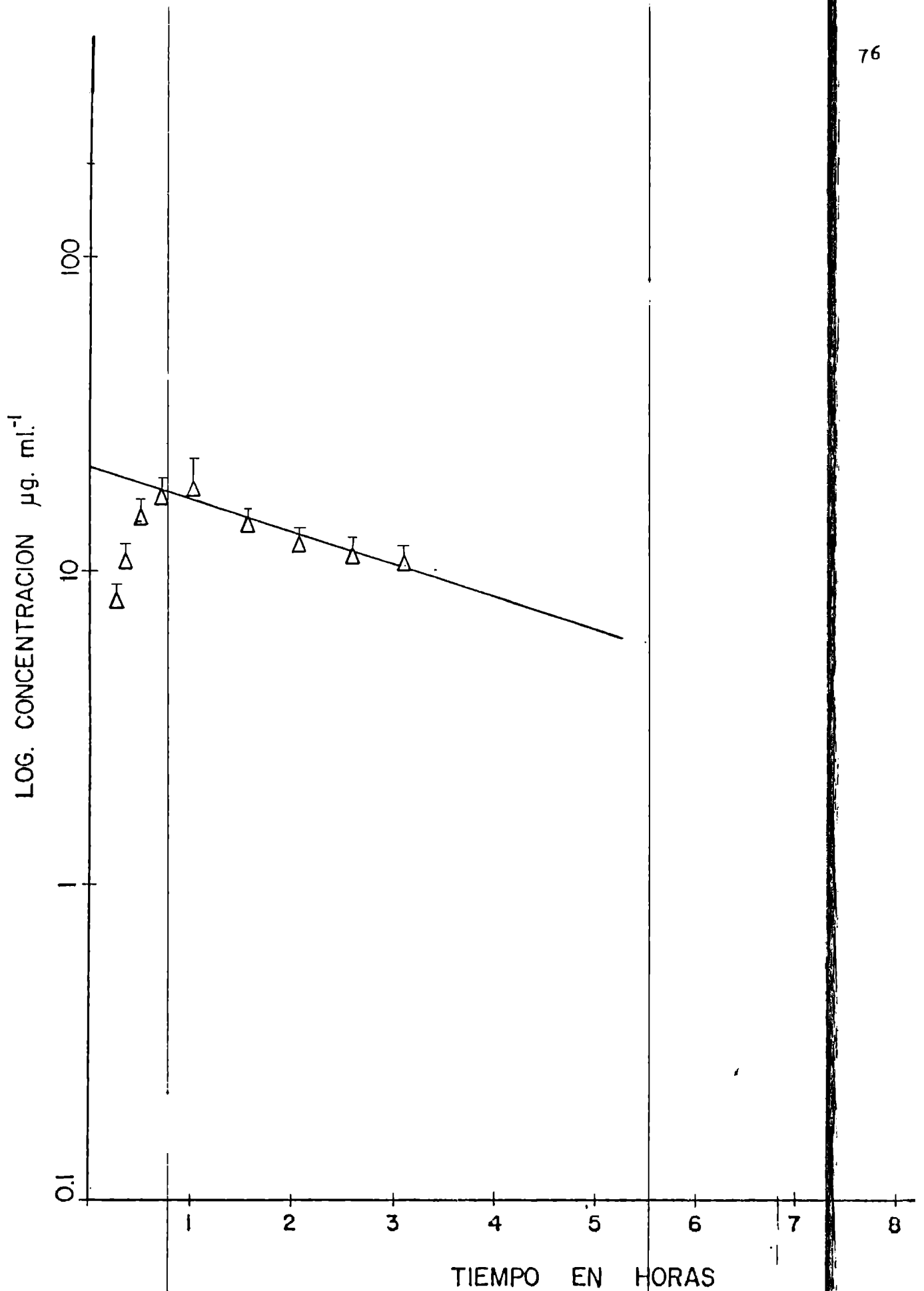


FIG. 29 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA S.C. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 4

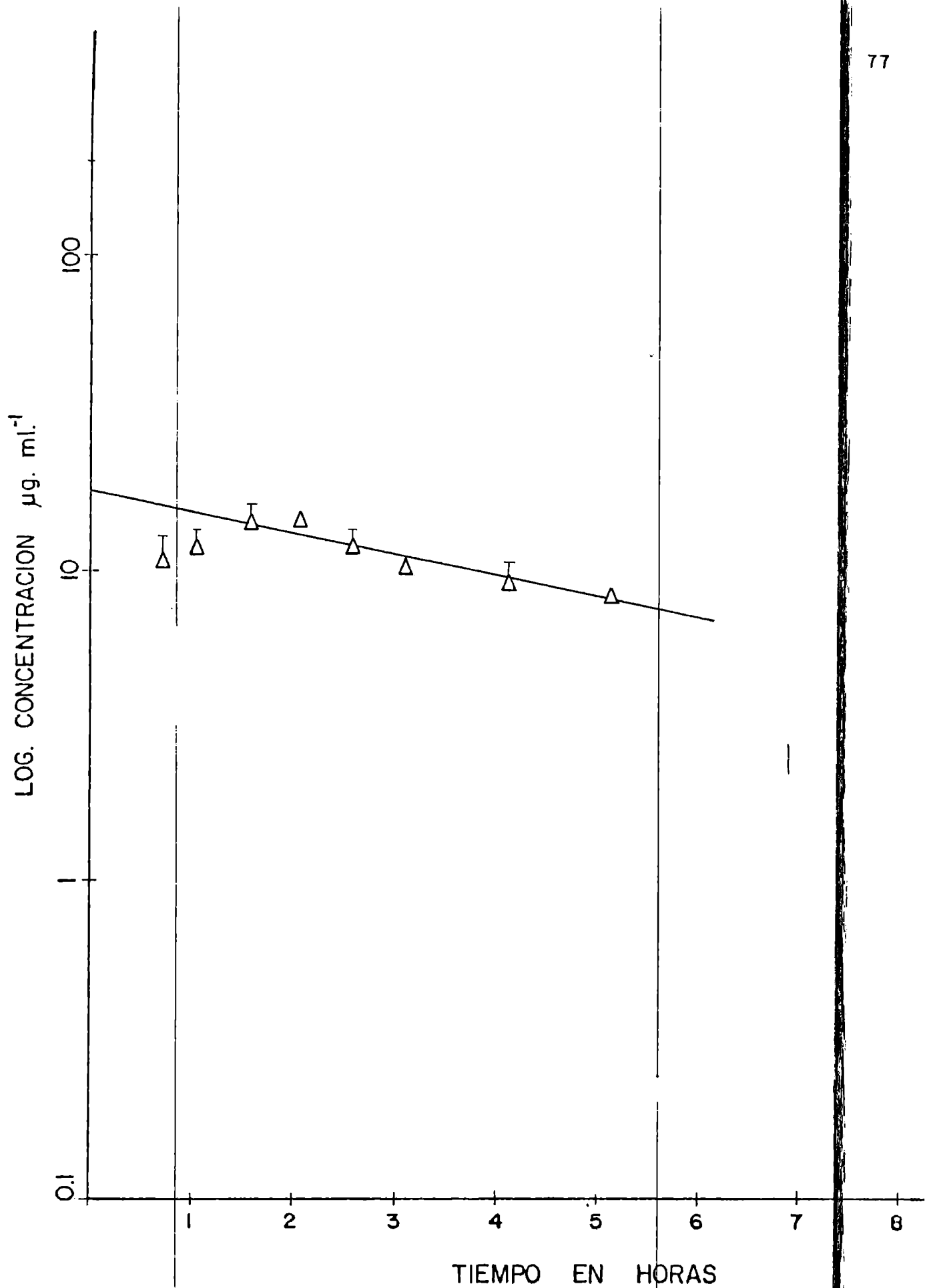


FIG. 30 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA S.C. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 5

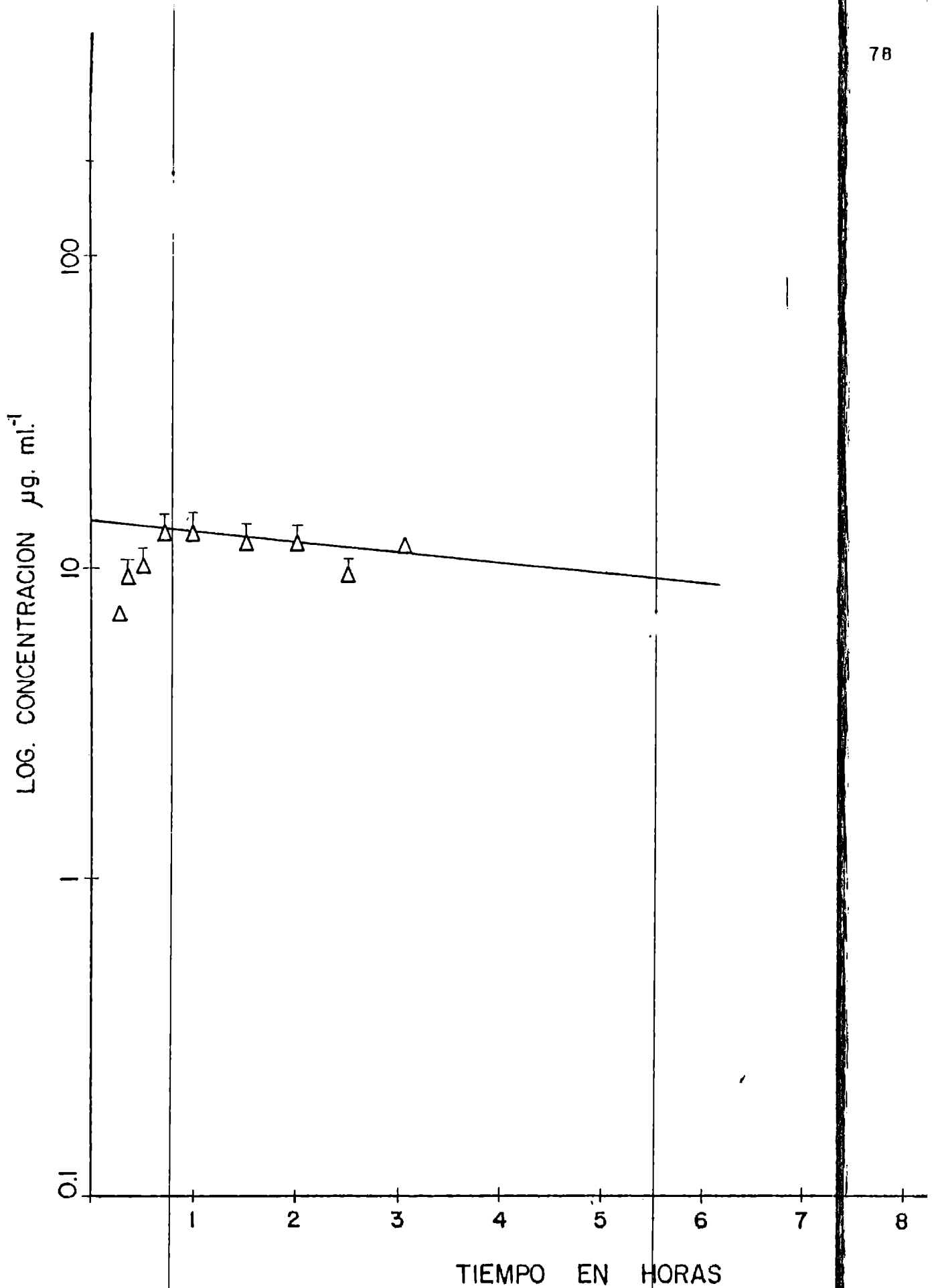


FIG. 31 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE GENTAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA S.C. (6 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N° 6

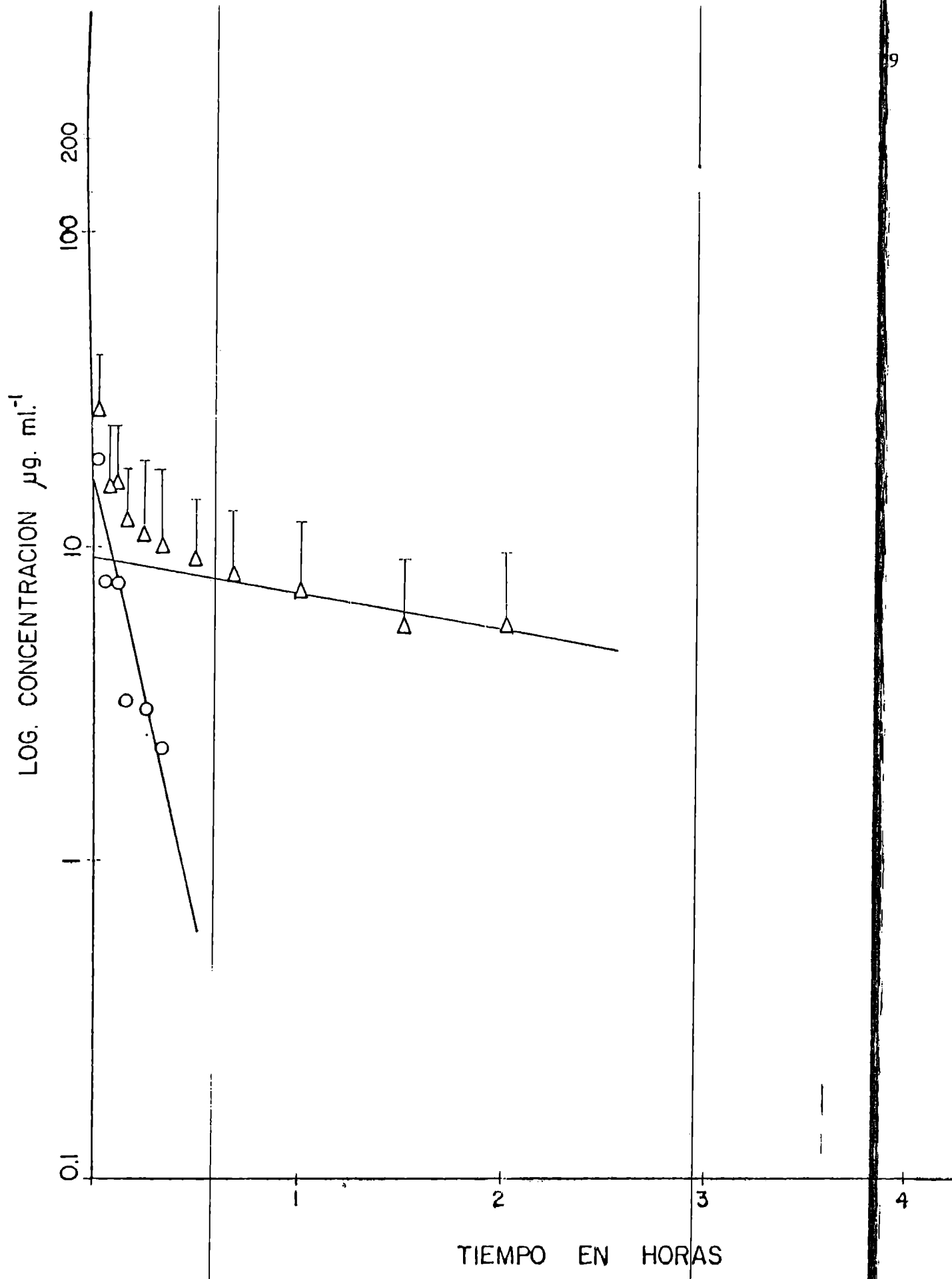


FIG. 32 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA (µg./ml.) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (10 mg./Kg. de peso) EN LOS OVINOS N° 1-2-3-4-5-6

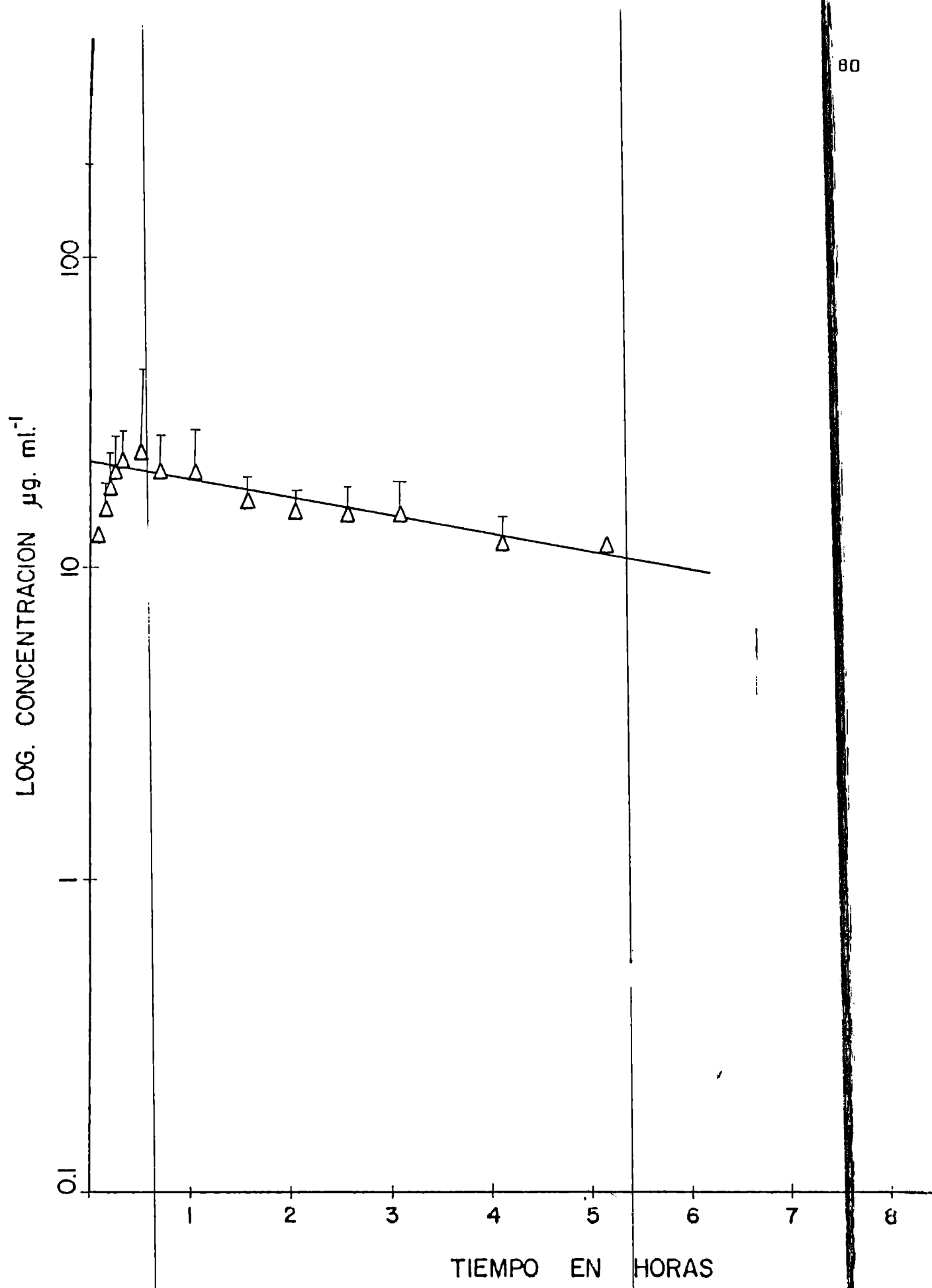


FIG.3.3 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA (µg./ml.) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (10 mg./Kg. de peso) EN LOS OVINOS Nº 1-2 -3 -4 -5 -6

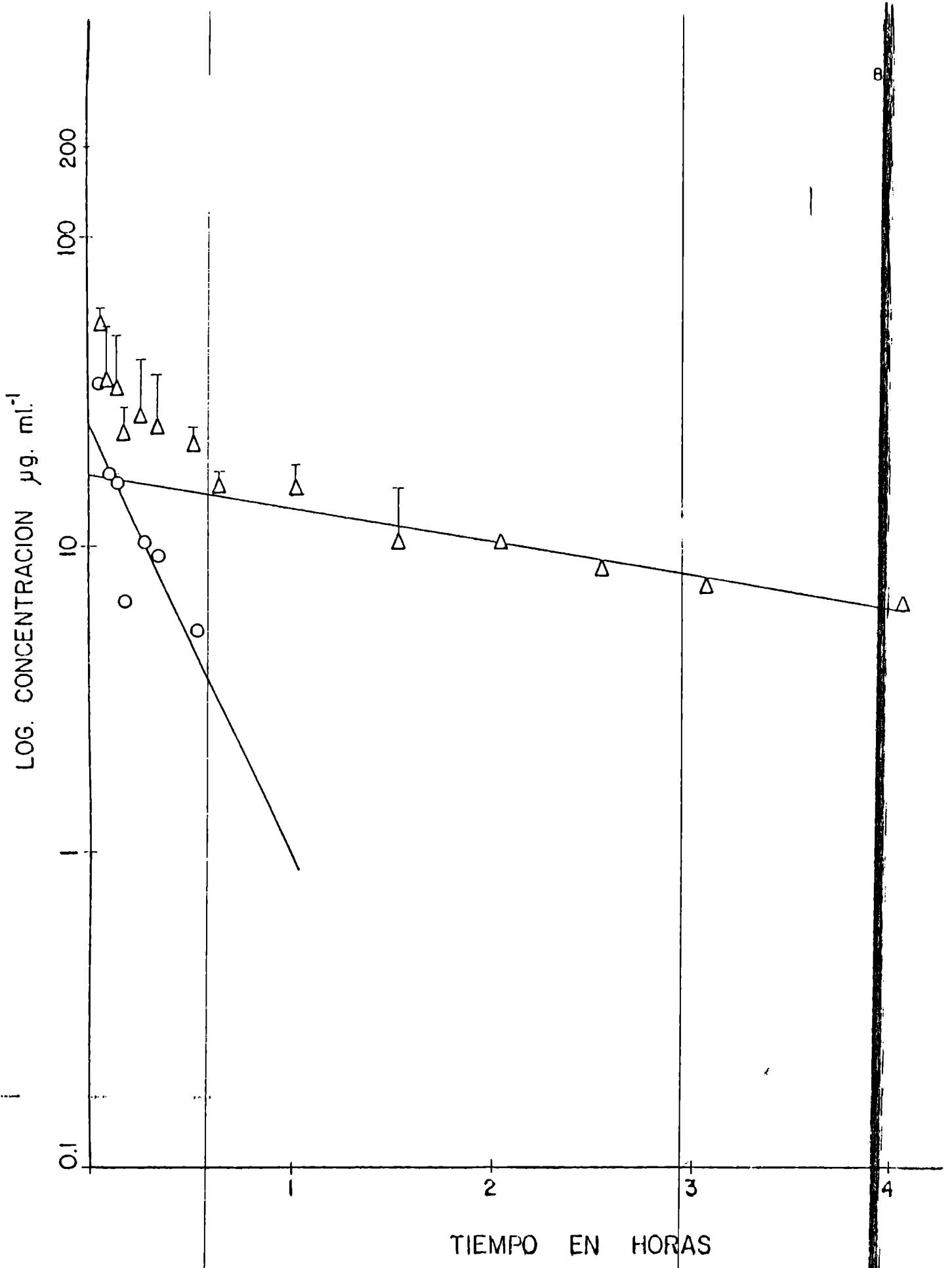


FIG. 34 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g}/\text{ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (10 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 1

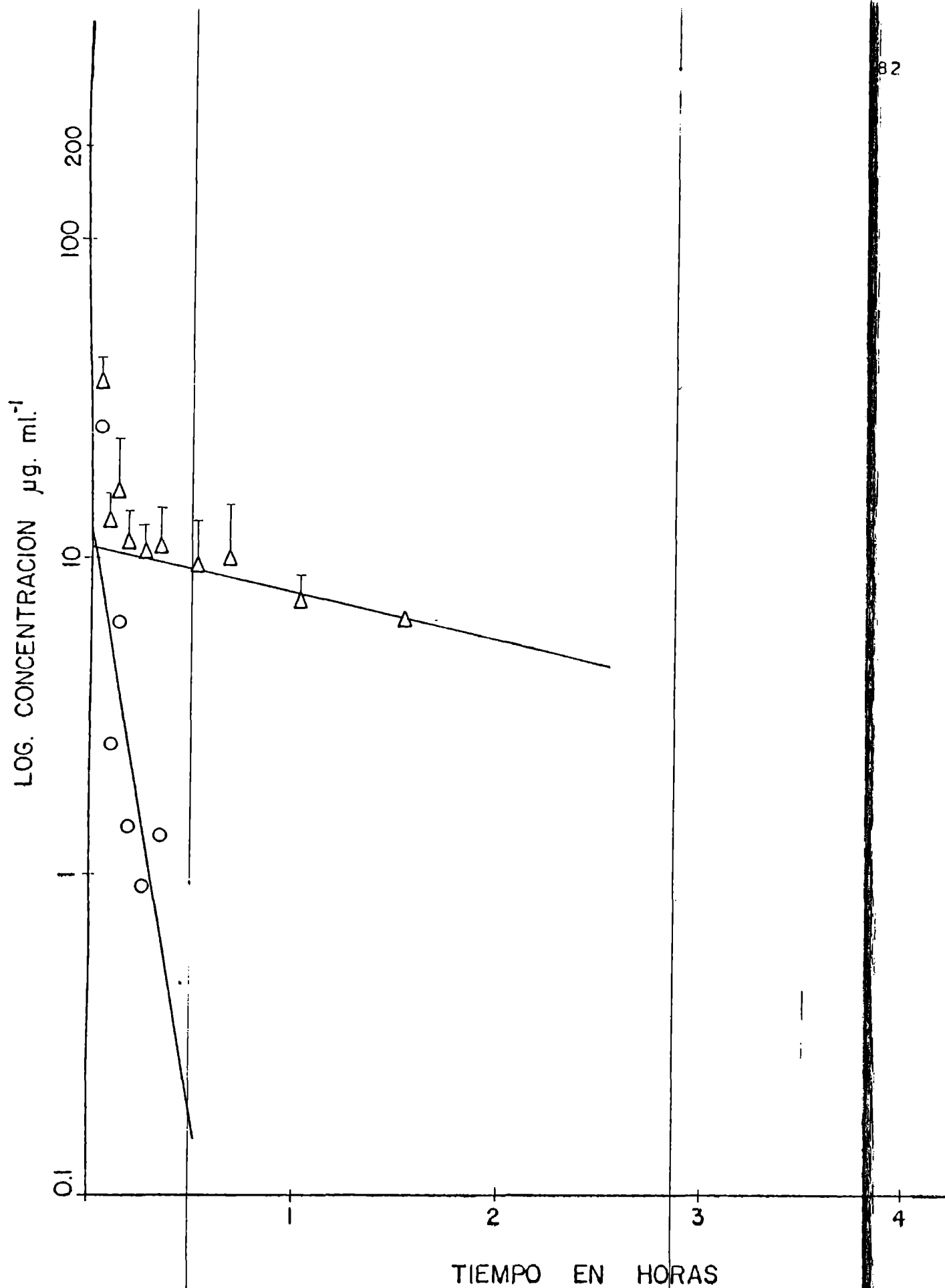


FIG. 35 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g}/\text{ml}.$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.v. (10 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO Nº 2

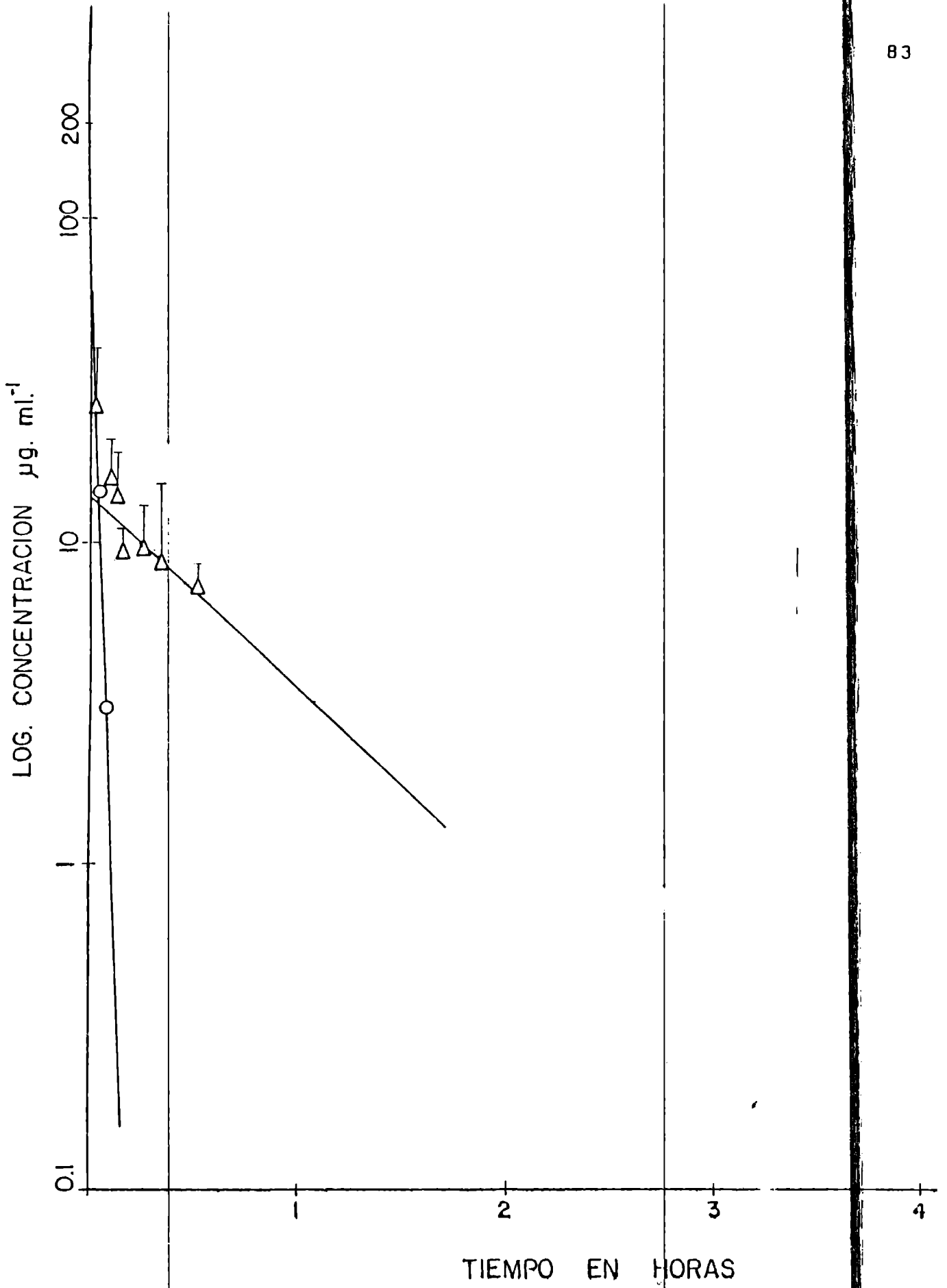


FIG. 36 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (10 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N° 3

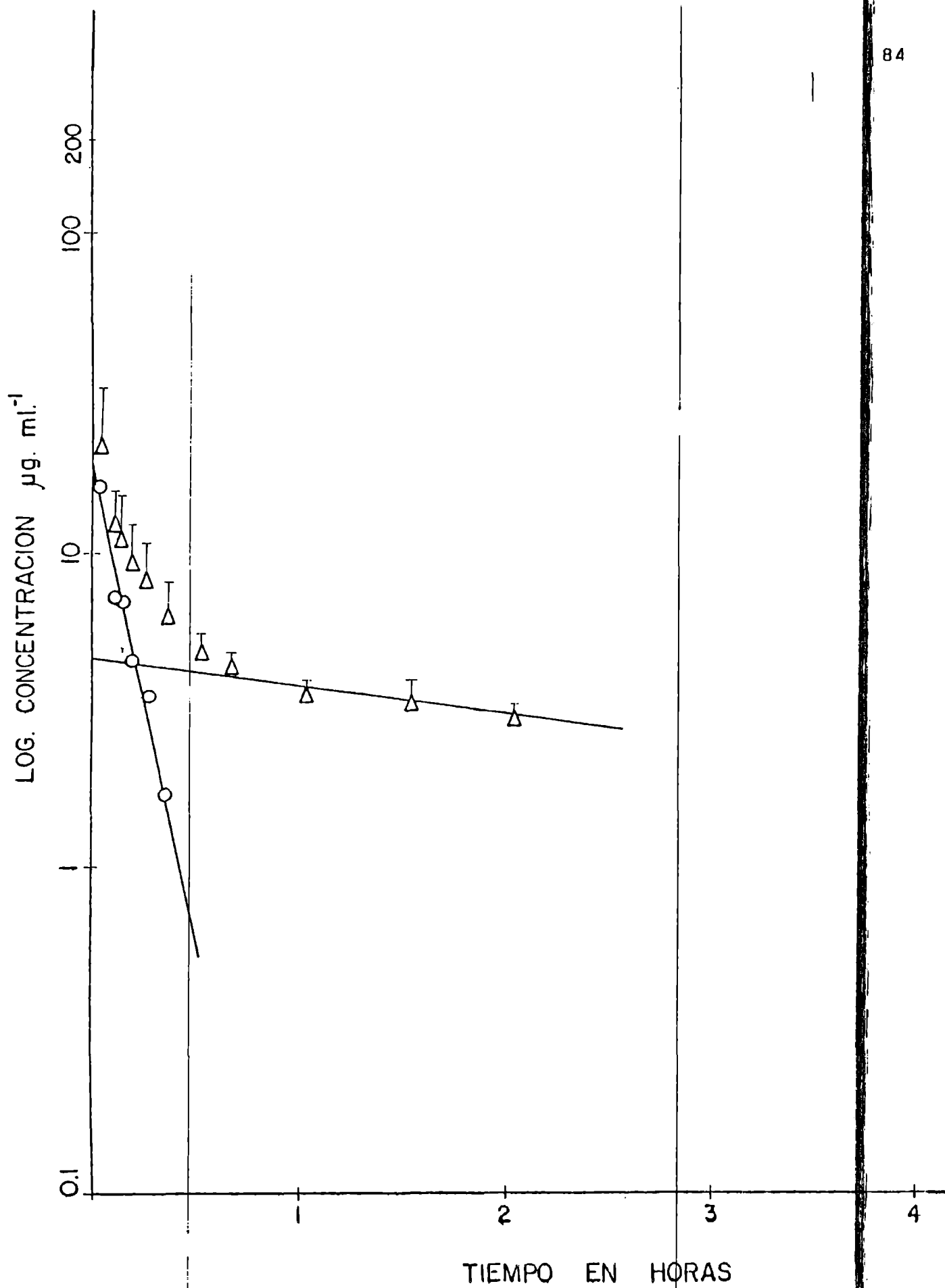


FIG. 37 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (10 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 4

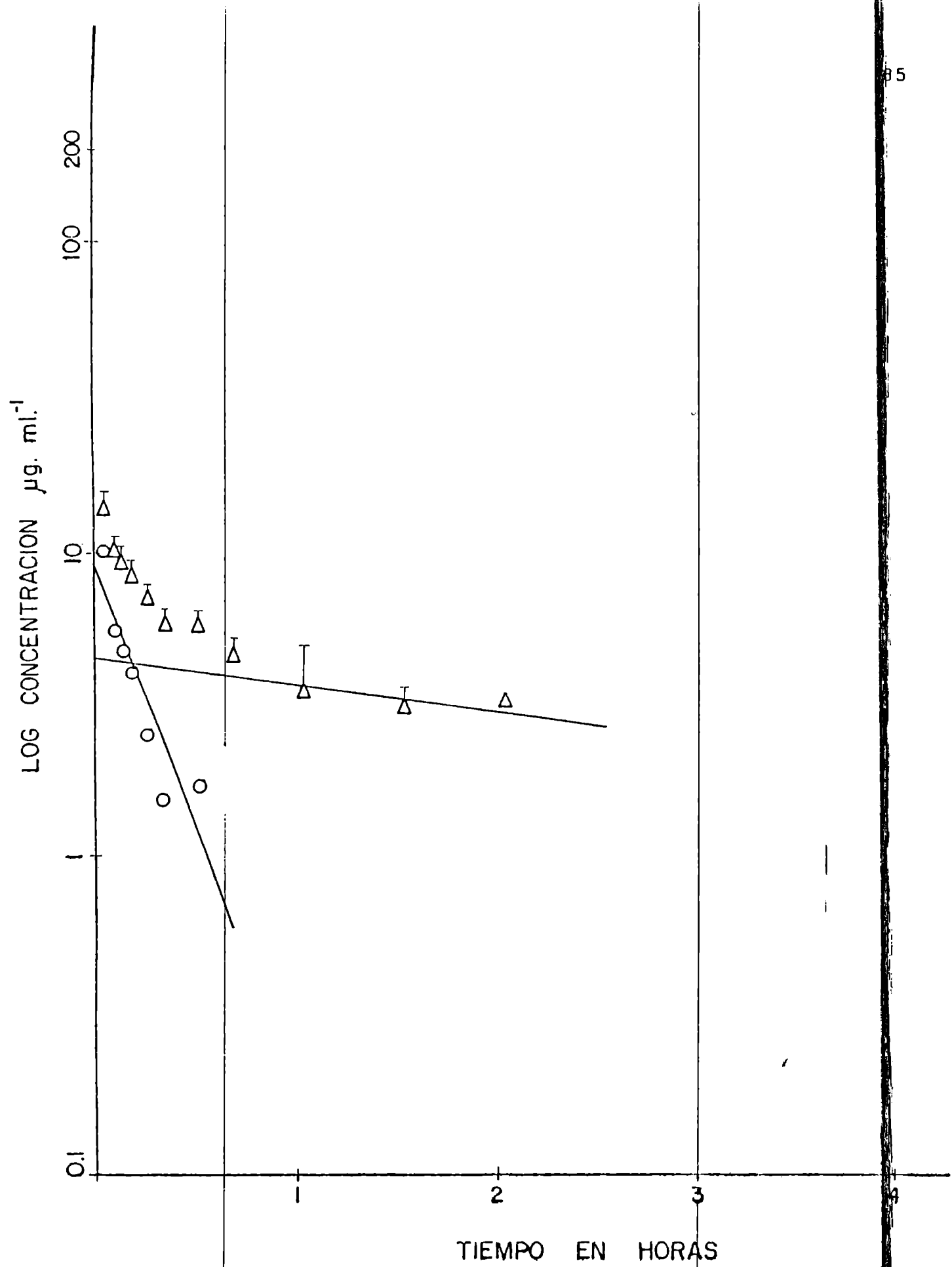


FIG. 38 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA (µg./ml.) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (10 mg./ Kg. de peso) EN EL OVINO Nº 5

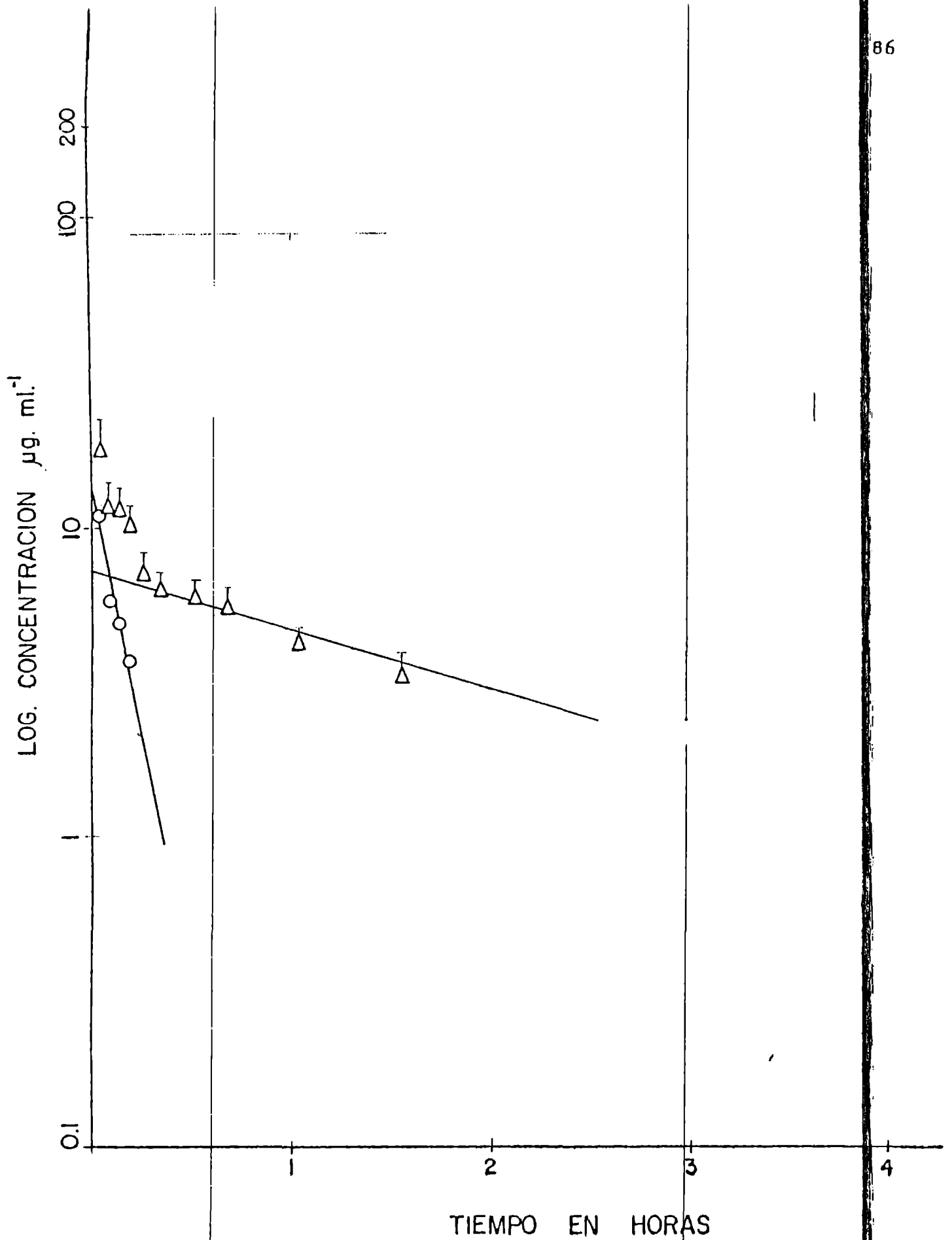


FIG. 39 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA E.V. (10 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 6

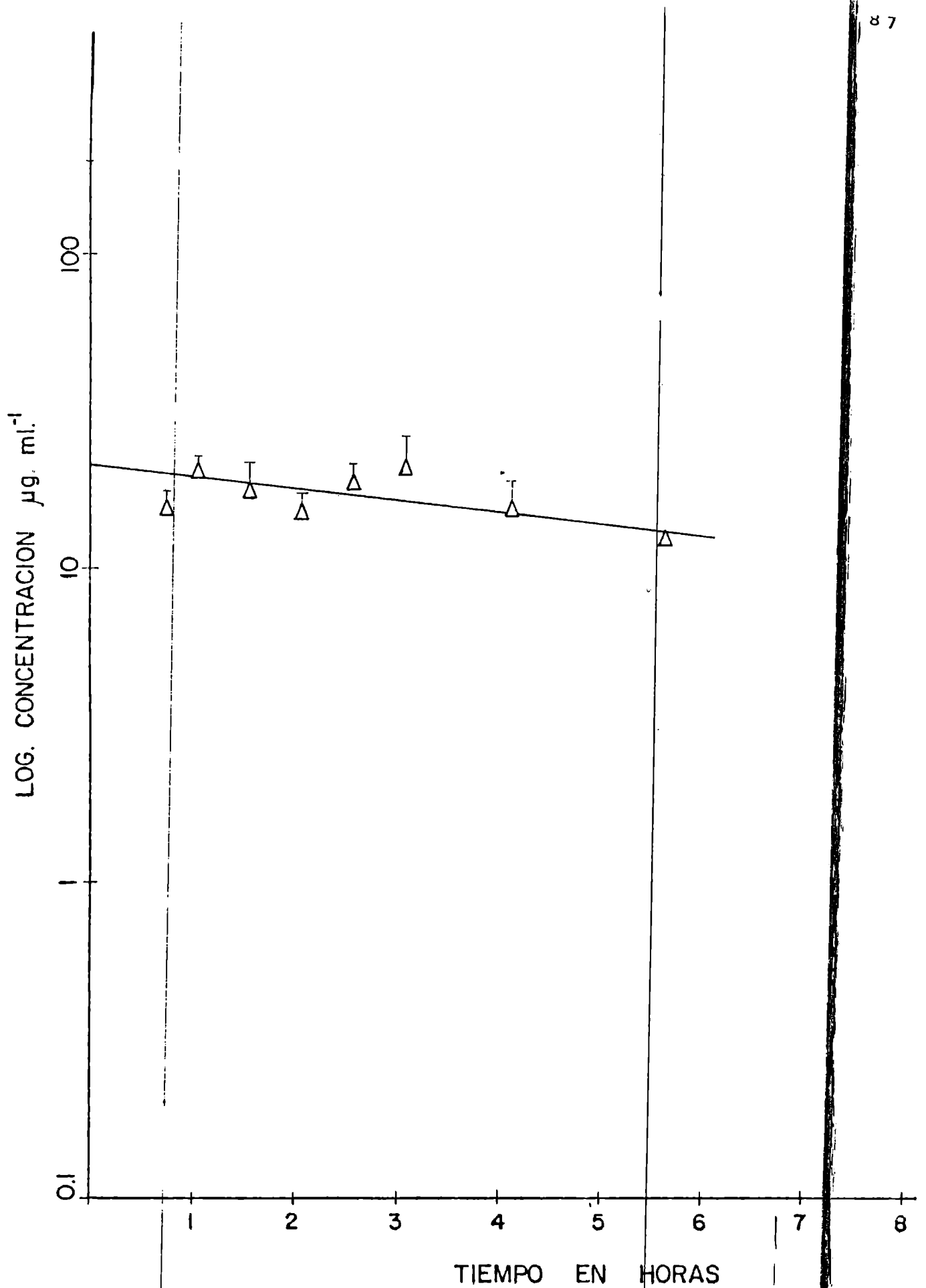


FIG. 40 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (10 mg./ Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 1

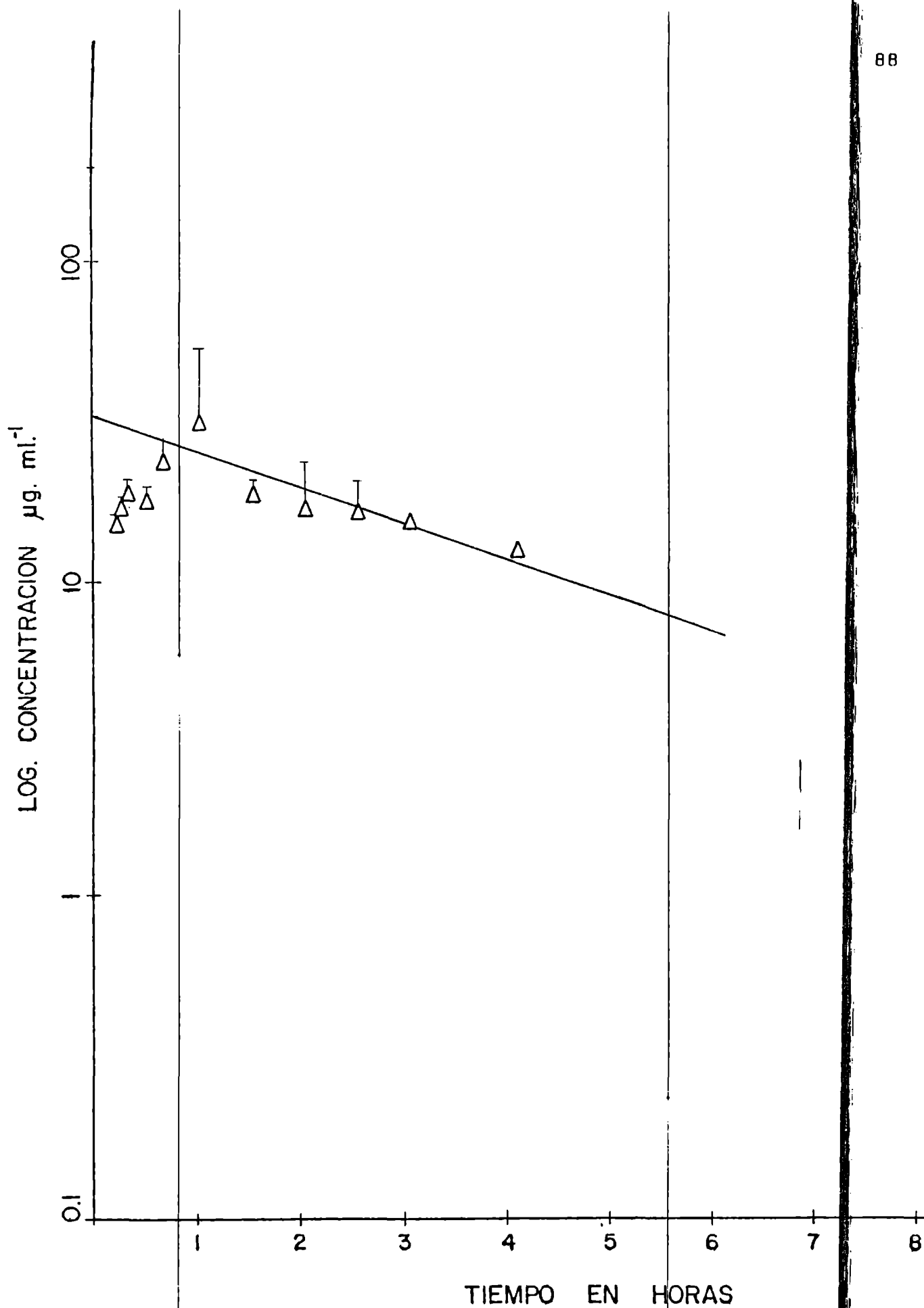


FIG. 41 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (10 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 2

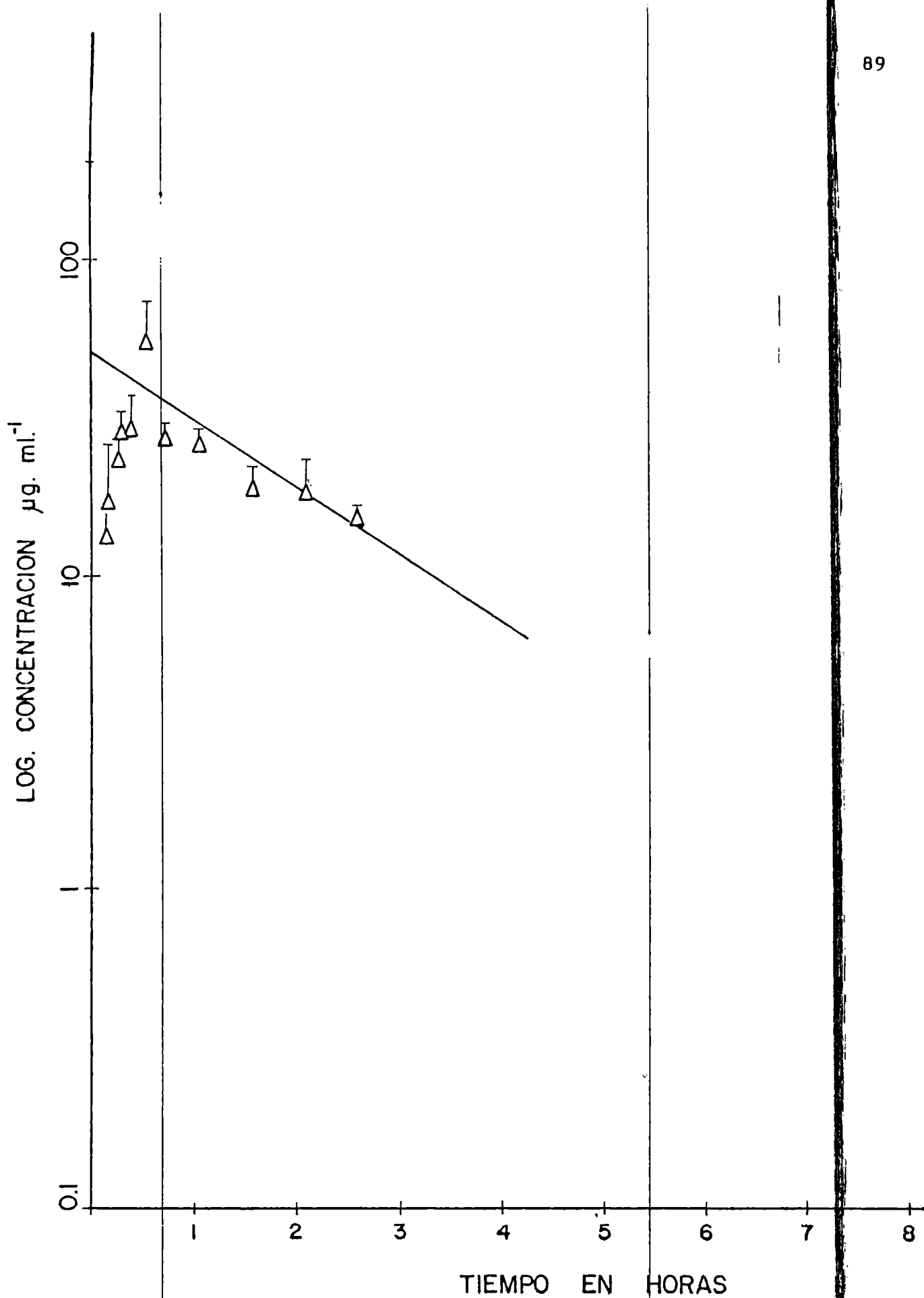


FIG.42 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M., (10 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 3

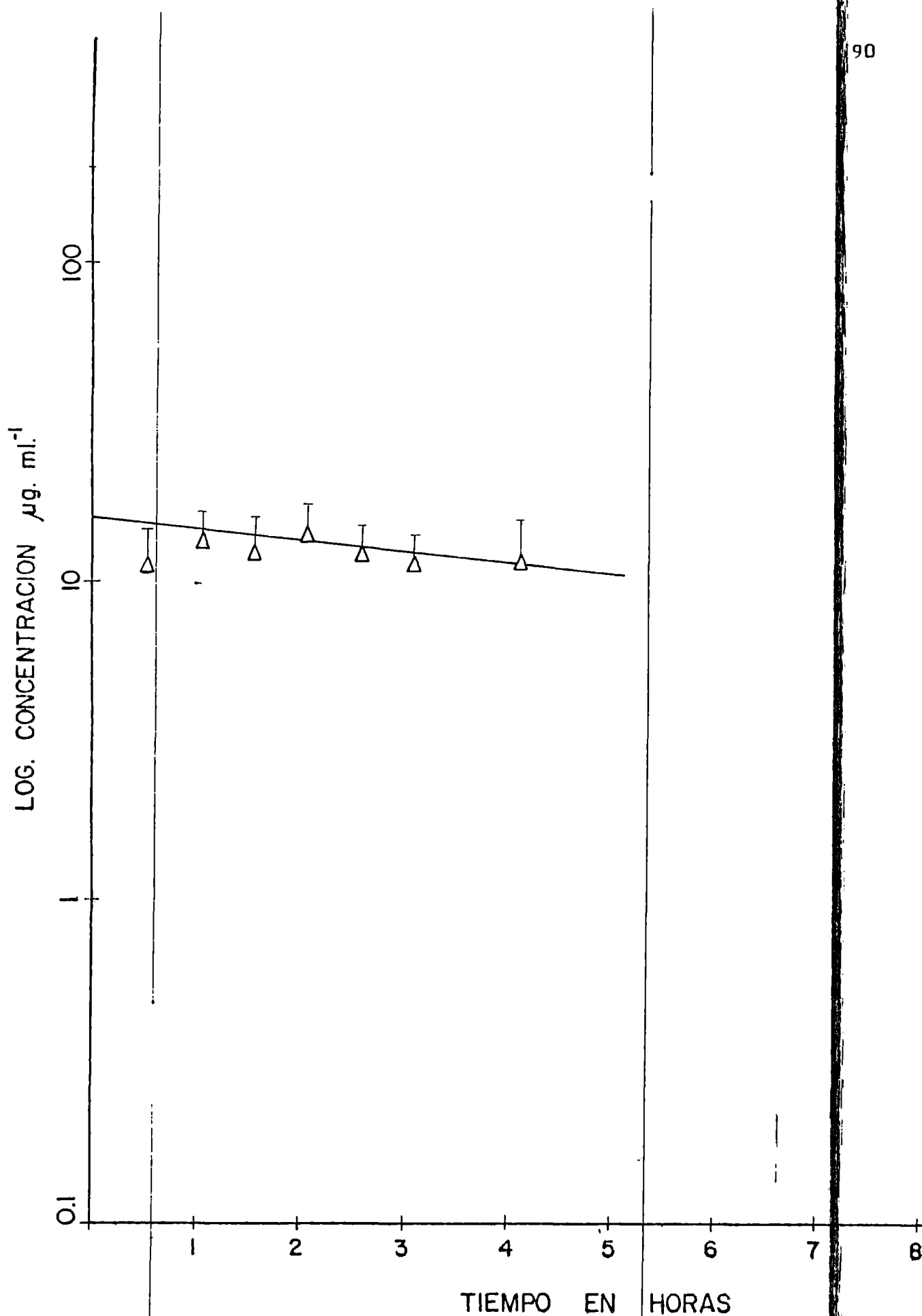


FIG. 43 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g.}/\text{ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (10 mg./ Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 4

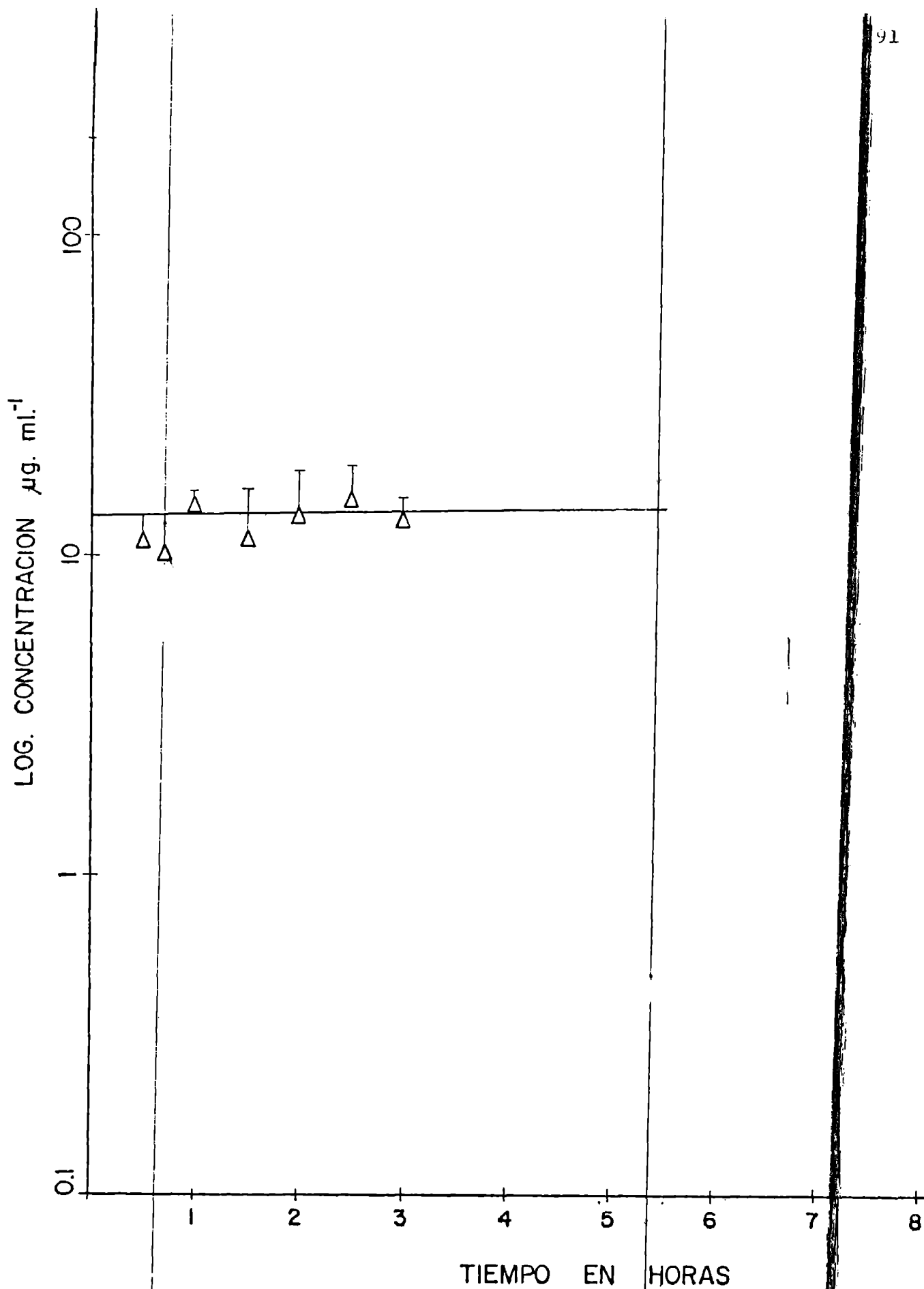


FIG.44 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (10 mg./Kg. de peso) EN EL OVINO N^o 5

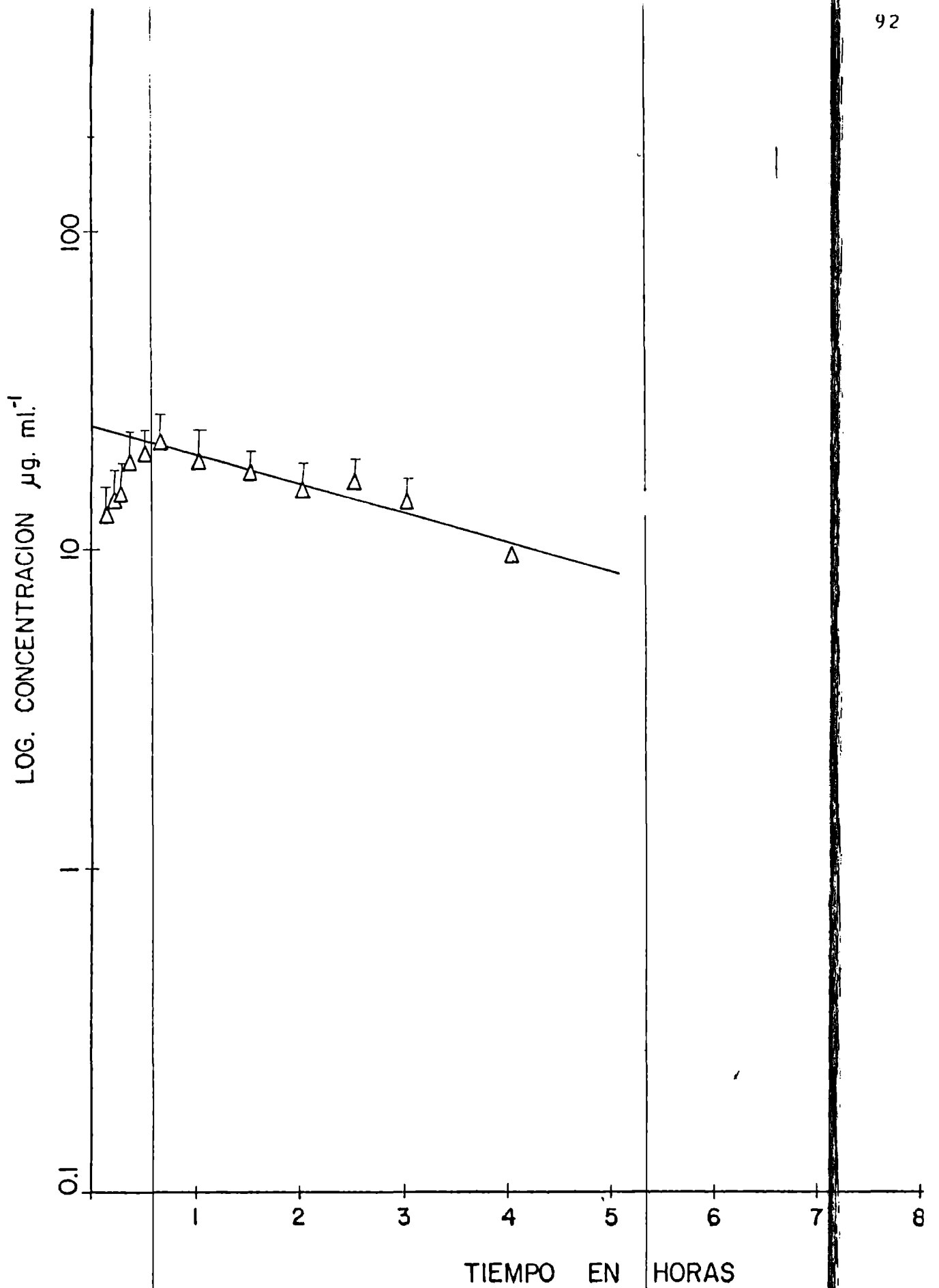


FIG. 45 REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE KANAMICINA ($\mu\text{g./ml.}$) EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS SU ADMINISTRACION POR LA VIA I.M. (10 mg. / kg. de peso) EN EL OVINO N° 6

TABLA Nº 9 Parámetros Farmacocinéticos de Gentamicina en ovinos (vía EV, 6 mg/kg)

PARAMETROS CINETICOS	O						V						E						J						A						MEDIA D.S.	MEDIA DE CONCENTRACIONES PROMEDIO
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6		
A (µg./ml.)	51.17	112.96	69.86	60.56	62.27	131.64	69.86	60.56	62.27	131.64	69.86	60.56	62.27	131.64	69.86	60.56	62.27	131.64	69.86	60.56	62.27	131.64	69.86	60.56	62.27	131.64	81.41 ± 32.76	86.88				
α (h ⁻¹)	3.36	7.17	8.36	9.79	7.60	15.85	8.36	9.79	7.60	15.85	8.36	9.79	7.60	15.85	8.36	9.79	7.60	15.85	8.36	9.79	7.60	15.85	8.36	9.79	7.60	15.85	8.69 ± 4.11	9.43				
β (µg./ml.)	22.74	33.00	25.15	25.25	20.86	31.53	25.15	25.25	20.86	31.53	25.15	25.25	20.86	31.53	25.15	25.25	20.86	31.53	25.15	25.25	20.86	31.53	25.15	25.25	20.86	31.53	26.42 ± 4.83	28.91				
ρ (h ⁻¹)	0.53	0.59	0.79	0.626	0.612	0.817	0.79	0.626	0.612	0.817	0.79	0.626	0.612	0.817	0.79	0.626	0.612	0.817	0.79	0.626	0.612	0.817	0.79	0.626	0.612	0.817	0.66 ± 0.12	0.689				
r (fase α)	-0.79	-0.941	-0.931	-0.91	-0.92	-0.967	-0.931	-0.91	-0.92	-0.967	-0.931	-0.91	-0.92	-0.967	-0.931	-0.91	-0.92	-0.967	-0.931	-0.91	-0.92	-0.967	-0.931	-0.91	-0.92	-0.967	-0.909 ± 0.06	-0.9487				
r (fase β)	-0.971	-0.998	-0.997	-0.964	-0.989	-0.971	-0.997	-0.964	-0.989	-0.971	-0.997	-0.964	-0.989	-0.971	-0.997	-0.964	-0.989	-0.971	-0.997	-0.964	-0.989	-0.971	-0.997	-0.964	-0.989	-0.971	-0.978 ± 0.01	-0.9986				
T 1/2 α (h)	0.206	0.097	0.083	0.07	0.09	0.04	0.083	0.07	0.09	0.04	0.083	0.07	0.09	0.04	0.083	0.07	0.09	0.04	0.083	0.07	0.09	0.04	0.083	0.07	0.09	0.04	0.097 ± 0.06	0.07				
T 1/2 β (h)	1.308	1.174	0.878	1.11	1.13	0.85	0.878	1.11	1.13	0.85	0.878	1.11	1.13	0.85	0.878	1.11	1.13	0.85	0.878	1.11	1.13	0.85	0.878	1.11	1.13	0.85	1.075 ± 0.18	1.01				
K ₂₁ (h ⁻¹)	1.40	2.08	2.79	3.32	2.37	3.71	2.79	3.32	2.37	3.71	2.79	3.32	2.37	3.71	2.79	3.32	2.37	3.71	2.79	3.32	2.37	3.71	2.79	3.32	2.37	3.71	2.61 ± 0.84	2.87				
K ₁₂ (h ⁻¹)	1.22	3.65	3.99	5.26	2.43	9.43	3.99	5.26	2.43	9.43	3.99	5.26	2.43	9.43	3.99	5.26	2.43	9.43	3.99	5.26	2.43	9.43	3.99	5.26	2.43	9.43	4.34 ± 2.86	4.99				
K _{el} (h ⁻¹)	1.27	2.03	2.37	1.84	3.46	3.49	2.37	1.84	3.46	3.49	2.37	1.84	3.46	3.49	2.37	1.84	3.46	3.49	2.37	1.84	3.46	3.49	2.37	1.84	3.46	3.49	2.35 ± 0.95	2.26				
V _c (ml./kg.)	81.17	41.11	63.15	69.92	72.17	37.00	63.15	69.92	72.17	37.00	63.15	69.92	72.17	37.00	63.15	69.92	72.17	37.00	63.15	69.92	72.17	37.00	63.15	69.92	72.17	37.00	60.75 ± 17.81	51.82				
V _d (β) (ml./kg.)	195.00	141.45	189.45	205.52	408.00	158.00	189.45	205.52	408.00	158.00	189.45	205.52	408.00	158.00	189.45	205.52	408.00	158.00	189.45	205.52	408.00	158.00	189.45	205.52	408.00	158.00	216.64 ± 97.00	169.98				
V _d (α) (ml./kg.)	263.85	161.82	236.57	237.62	288.00	190.00	236.57	237.62	288.00	190.00	236.57	237.62	288.00	190.00	236.57	237.62	288.00	190.00	236.57	237.62	288.00	190.00	236.57	237.62	288.00	190.00	233.31 ± 41.22	207.54				
V _d (Area) (ml./kg.)	191.00	140.65	181.60	191.00	222.00	152.00	181.60	191.00	222.00	152.00	181.60	191.00	222.00	152.00	181.60	191.00	222.00	152.00	181.60	191.00	222.00	152.00	181.60	191.00	222.00	152.00	179.71 ± 29.46	166.62				
V _d (ss) (ml./kg.)	152.00	113.25	151.20	181.00	146.17	131.00	151.20	181.00	146.17	131.00	151.20	181.00	146.17	131.00	151.20	181.00	146.17	131.00	151.20	181.00	146.17	131.00	151.20	181.00	146.17	131.00	145.77 ± 22.74	141.92				
Cl _B (ml./kg. h.)	103.00	83.45	150.00	128.65	249.71	129.13	150.00	128.65	249.71	129.13	150.00	128.65	249.71	129.13	150.00	128.65	249.71	129.13	150.00	128.65	249.71	129.13	150.00	128.65	249.71	129.13	140.66 ± 58.22	117.11				

A: punto de intersección en el eje Y; α : fase de intersección en Y; β : fase de eliminación; B: termino de intersección y eliminación; r: coeficiente de correlación; T_{1/2α} y T_{1/2β} : tiempos medios de distribución y eliminación respectivamente; K₂₁, K₁₂, K_{el}: microconstantes; V_c: volumen del compartimiento central; V_d (α): volumen de distribución (método de pseudoequilibrio); V_d (β): (método de extrapolación); V_d (ss) (método de estado fijo); Cl_B : clearance; µg/ml: microgramo por mililitro; h: hora; ml/kg: mililitro por kilogramo.

TABLA N° 10 Parámetros Farmacocinéticos de Gentamicina en Ovinos (vía IM, 6 mg/kg)

PARAMETROS CINETICOS	O			V			E			J			MEDIA ± D.S.	MEDIA DE CONCENTRACIONES PROMEDIO
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
B (ug./ml.)	20.96	20.02	16.14	25.31	24.73	31.20	23.06	±	5.21	18.81				
B (h ⁻¹)	0.399	0.340	0.349	0.359	0.25	0.376	0.346	±	0.05	0.25				
r - (fase β),	-0.938	-0.936	-0.850	-0.979	-0.943	-0.991	-0.994	±	0.05	-0.991				
T 1/2 β (h)	1.76	1.61	1.98	1.93	2.77	1.84	1.98	±	0.41	2.74				
T MAX. (h)	1.50	0.50	0.667	0.50	0.50	0.50	0.69	±	0.40	0.50				
C MAX. (ug./ml.)	13.26	16.05	16.67	24.03	16.70	26.67	18.90	±	5.22	17.97				
Log. obs. (h)	0.083	0.042	0.042	0.125	0.50	0.04	0.14	±	0.18	0.042				

T.MAX.: tiempo en el que se presenta la concentración plasmática máxima de la droga.
 C.MAX.: concentración plasmática máxima de la droga; Log. obs: intervalo entre la administración de la droga y su detección en plasma.

TABLA N° 11 Parámetros Farmacocinéticos de Gentamicina en ovinos (vía SC, 10 mg/kg)

PARAMETROS CINETICOS	O		V		E		J		A		MEDIA ± D.S.	MEDIA DE CONCENTRACIONES PROMEDIO
	1	2	3	4	5	6						
B (ug./ml.)	25.75	31.46	19.57	21.96	18.22	14.29	21.88 ±	6.05	18.00			
D (h ⁻¹)	0.213	0.459	0.243	0.256	0.159	0.078	0.235 ±	0.13	0.16			
r (fase D)	-0.954	-0.986	-0.963	-0.934	-0.925	-0.685	-0.908 ±	-0.11	-0.944			
T 1/2 β (h)	3.25	1.51	2.85	2.71	4.36	8.88	3.93 ±	2.59	4.33			
T MAX. (h)	1.50	1.00	0.667	1.00	2.00	0.667	1.14 ±	0.52	1.00			
C MAX. (ug./ml.)	17.48	22.38	17.10	18.65	14.54	13.75	17.32 ±	3.10	15.70			
Log. obs. (h)	0.250	0.250	0.250	0.250	0.667	0.250	0.320 ±	0.17	0.250			

El significado de los símbolos se observa en la Tabla N° 9

TABLA N° 12 Parámetros Farmacocinéticos de Kanamicina en ovinos (vía EV, 10 mg/kg)

PARAMETROS CINETICOS	O						V						E						J						A						MEDIA DE CONCENTRACIONES PROMEDIO							
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6	
A ($\mu\text{g./ml.}$)	23.86	40.98		19.32	10.46	13.95																															21.71 \pm 11.92	25.04
α (h^{-1})	3.22	22.54		10.00	7.41	7.68																															10.17 \pm 7.33	13.08
B ($\mu\text{g./ml.}$)	17.22	11.42		6.09	5.79	7.23																															9.55 \pm 4.84	11.06
β (h^{-1})	0.269	0.41		0.36	0.34	0.45																															0.37 \pm 0.07	0.40
r (fase α)	-0.807	-0.81		0.93	0.97	0.94																															0.89 \pm 0.08	0.85
r (fase β)	-0.965	-0.96		0.77	0.85	0.896																															0.89 \pm 0.08	0.88
T $\frac{1}{2}$ α (h)	0.22	0.03		0.07	0.09	0.09																															0.1 \pm 0.07	0.05
T $\frac{1}{2}$ β (h)	2.58	1.69		1.93	2.04	1.54																															1.96 \pm 0.40	1.73
K ₂₁ (h^{-1})	1.51	5.23		2.67	2.86	2.92																															3.04 \pm 1.35	4.28
K ₁₂ (h^{-1})	1.41	15.95		6.34	4.01	4.03																															6.35 \pm 5.64	7.98
K _{el} (h^{-1})	0.57	1.77		1.35	0.88	1.18																															1.15 \pm 0.46	1.22
Vc (ml./kg.)	243.42	190.00		394.00	615.38	472.14																															382.00 \pm 172.00	277.00
Vol. (B) (ml./kg.)	515.80	820.00		1477.00	1592.00	1238.00																															1128.00 \pm 452.45	830.00
Vol. (B) (ml./kg.)	580.72	876.00		1642.00	1727.00	1383.00																															1242.00 \pm 496.58	964.00
Vol. (Area) (ml./kg.)	509.42	760.00		1112.00	419.00	1265.00																															813.00 \pm 369.00	679.00
Vol. (ss) (ml./kg.)	470.72	770.00		1327.00	1478.00	1123.00																															1033.00 \pm 412.00	793.00
Cl _B (ml./kg. h.)	138.75	340.00		532.00	542.00	557.00																															422.00 \pm 181.43	337.00

Los parámetros cinéticos de la oveja N° 3 no fueron determinados por resultar insuficientes los datos obtenidos sobre concentraciones plasmáticas. El significado de los símbolos se observa en la Tabla N° 9

TABLA Nº 13 Parámetros Farmacocinéticos de Kanamicina en ovinos (vía IM, 10 mg/kg)

PARAMETROS CINETICOS	O						E						MEDIA ± D.S.	MEDIA DE CONCENTRACIONES PROMEDIO
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6		
B (ug./ml.)	22.02	32.37	50.09	16.02	13.17	25.72	26.57	±	13.41					22.64
B (h ⁻¹)	0.09	0.26	0.52	0.09	0.006	0.22	0.20	±	0.18					0.14
r (fase B)	-0.655	-0.879	-0.866	-0.752	-0.04	-0.958	-0.69	±	0.34					-0.939
T 1/2 (h)	7.45	2.67	1.34	7.62	11.00	3.04	5.52	±	3.74					4.95
T MAX. (h)	3.00	1.00	0.50	2.00	2.50	0.667	1.61	±	1.03					0.50
C MAX. (ug./ml.)	21.60	31.69	57.40	14.32	14.73	22.76	27.08	±	16.15					23.80
Log. obs. (h)	0.667	0.167	0.083	0.50	0.50	0.125	0.34	±	0.25					0.083

El significado de los símbolos se observa en la Tabla Nº 9

3.4. Toxicológicos.

Los resultados obtenidos en las pruebas tóxicas realizadas con gentamicina (16 mg/kg de peso, vía endovenosa) y kanamicina (10 mg/kg de peso, vía endovenosa) en las ovejas 1 y 2 ; y 3 y 4 respectivamente, se detallan a continuación.

Pruebas químicas y hematológicas de las ovejas 1 y 2, tras la administración de gentamicina (Tablas Nº 14 y 15 respectivamente)

Concentraciones séricas promedio de gentamicina tras su administración a las ovejas 1 y 2 (Tabla Nº 16 y Figura Nº 46)

Electrocardiograma, frecuencia cardíaca, excitabilidad nerviosa y tono muscular de las ovejas Nº 1 y 2, tras recibir gentamicina (Tabla Nº 17)

Los registros electrocardiográficos de las ovejas 1 y 2 que recibieron dosis tóxicas de gentamicina se encuentran en las hojas Nº 104 y 105 respectivamente.

Pruebas químicas y hematológicas de las ovejas 3 y 4, tras la administración de kanamicina (Tablas 18 y 19).

Concentraciones séricas promedio de kanamicina tras su administración en las ovejas 3 y 4 (Tabla Nº 20 y Figura Nº 47).

Electrocardiograma, frecuencia cardíaca, excitabilidad nerviosa y tono muscular de las ovejas 3 y 4, tras recibir kanamicina // (Tabla Nº 21).

Los registros electrocardiográficos de las ovejas 3 y 4 que recibieron dosis tóxicas de kanamicina se encuentran en las hojas Nº 111 y 112 respectivamente.

Los ruminogramas mecánicos de las ovejas que recibieron dosis tóxicas de gentamicina y kanamicina no se realizaron por no contar en nuestro lugar de trabajo con los elementos técnicos para tal fin.

TABLA N°14 Resultados obtenidos de las pruebas químicas y hematológicas en la oveja N°1, tras la administración de dosis secuenciales de gentamicina (16 mg/kg de peso, vía endovenosa)

	Previo a la experiencia	Durante la aparición de sintomatología tóxica
Glucosa	32 mg %	30 mg %
Urea	42 mg %	51 mg %
Creatinina	1.6 mg %	1.6 mg %
Bilirrubina total	menor 0.2 mg %	menor 0.2 mg %
GPT	6 mUI ml ⁻¹	8 mUI ml ⁻¹
GOT	17 mUI ml ⁻¹	29 mUI ml ⁻¹
FA	47 mUI . ml ⁻¹	11 mUI ml ⁻¹
LDH	255 mUI ml ⁻¹	210 mUI ml ⁻¹
CPK	141 mUI ml ⁻¹	260 mUI ml ⁻¹
γGT	65 mUI ml ⁻¹	81 mUI ml ⁻¹
G. blancos	7.000 / ml	10.000 / ml
Plaquetas	170.000 / ml	160.000 / ml
Hematocrito	27 %	24 %
Proteínas totales	9.4 g l ⁻¹	9.9 g . l ⁻¹
Tiempo Protrombina	13.5 seg.	14.5 seg.

TABLA N°15 Resultados obtenidos de las pruebas químicas y hematológicas en la oveja N°2 tras la administración de dosis secuenciales de gentamicina (16 mg/kg de peso, vía endovenosa)

	Previo a la experiencia	Durante la aparición de sintomatología tóxica
Glucosa	56 mg %	53 mg %
Urea	38 mg %	36 mg %
Creatinina	1.99 mg %	5.40 mg %
Bilirrubina total	menor 0.55 mg %	menor 0.53 mg %
GPT	4.0 mUI ml ⁻¹	4.1 mUI ml ⁻¹
GOT	15 mUI ml ⁻¹	21 mUI ml ⁻¹
FA	75.7 mUI ml ⁻¹	79.2 mUI ml ⁻¹
LDH	165 mUI ml ⁻¹	217.5 mUI ml ⁻¹
CPK	74 mUI ml ⁻¹	74 mUI ml ⁻¹
γGT	40 mUI ml ⁻¹	55 mUI ml ⁻¹
Proteínas totales	7.03 g l ⁻¹	7.87 g l ⁻¹
G. blancos	10.000 / ml	14.500 / ml
Plaquetas	160.000 / ml	220.000 / ml
Hematocrito	32 %	30 %
Tiempo Protrombina	13.5 seg.	14 seg.

TABLA N°16 Concentraciones promedio de gentamicina (16 mg/kg de peso, vía endovenosa) obtenidas durante la prueba tóxica realizada en dos ovejas.

Dosis	Hora	Concentraciones (ug/ml de suero)
1a.	0	
	5'	244
	15'	180
	30'	157
	45'	126
	1 h.	81
2a.	1 h.	
	1.05	340
	1.15	244
	1.30	176
	1.45	150
	1.55	140
	2 h.	135
3a.	2 h.	
	2.05	340
	2.15	219
	2.30	219
4a.	2.30 h.	
	2.35	425
	2.40	340
	2.45	210
	3 h.	210
5a.	3 h.	
	3.05	380
	3.15	272
	3.30	207
6a.	3.30 h.	
	3.35	424
	3.50	405
	4 h.	305
7a.	4 h.	
	4.05	536
	4.20	474
	4.35	463

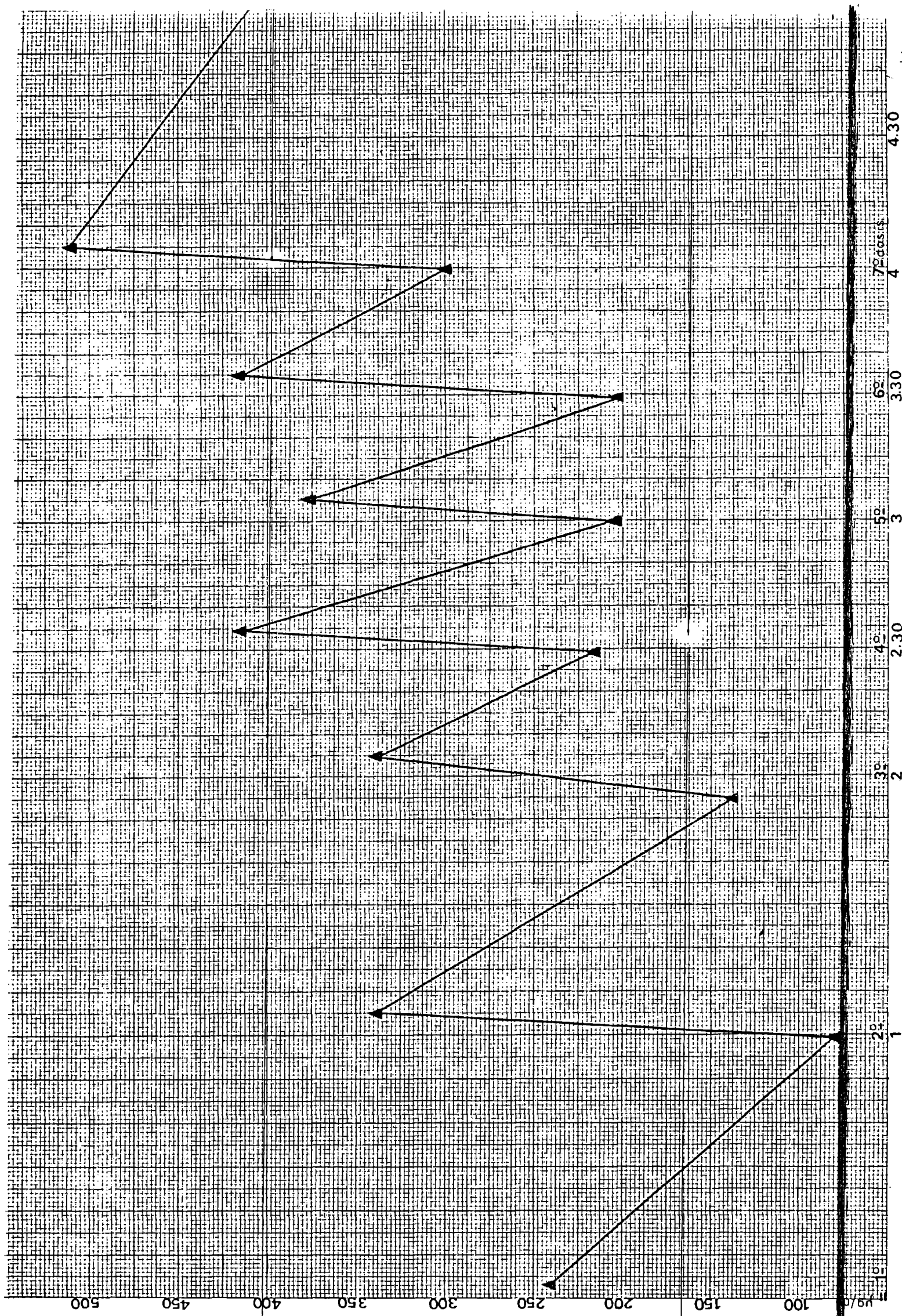


FIGURA Nº 46 - Concentraciones horarias promedio de la orina tóxica de Gentamicina - 16 ml/kg de peso, Via EV - en dos ovinos.

TABLA N°17 Resultados de electrocardiograma (EKG), frecuencia cardíaca (F.C), excitabilidad nerviosa (E.N.) y tono muscular (T.M.) de las ovejas 1 y 2 que recibieron dosis tóxicas de gentamicina (16 mg/kg de peso, vía endovenosa)

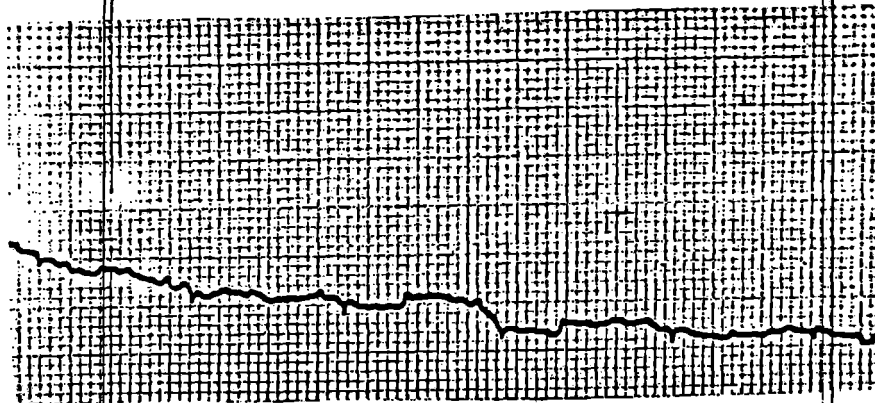
DOSIS	HORA	OVEJA 1				OVEJA 2			
		EKG	F.C.	E.N.	T.M.	EKG	F.C.	E.N.	T.M.
Basal	0	S/P	72	N	N	S/P	70	N	N
1a.	0								
	15'	S/P	71	N	N	S/P	71	N	N
	30'	S/P	70	N	N	S/P	70	N	N
	45'	S/P	72	N	N	S/P	72	N	N
	1 h.	S/P	69	N	N	S/P	70	N	N
2a.	1 h.								
	1.05	S/P	72	N	N	S/P	71	N	N
	1.15	S/P	72	N	N	S/P	72	N	N
	1.30	S/P	71	N	N	S/P	70	N	N
	1.45	S/P	72	N	N	S/P	72	N	N
	1.55	S/P	72	N	N	S/P	72	N	N
	2 h	S/P	72	N	N	S/P	73	N	N
3a.	2h								
	2.05	S/P	72	N	N	S/P	72	N	N
	2.15	S/P	70	N	N	S/P	73	N	N
	2.30	S/P	73	N	N	S/P	70	N	N
4a.	2.30								
	2.35	S/P	74	D	N	S/P	75	D	D
	2.40	S/P	74	D	D	S/P	74	D	D
	2.45	S/P	74	D	D	S/P	74	D	D
	3 h	S/P	73	D	D	S/P	73	D	D
5a.	3 h.								
	3.05	S/P	74	D	D	S/P	74	D	D
	3.15	S/P	72	D	D	S/P	73	D	D
	3.30	S/P	75	D	D	S/P	74	D	D
6a.	3.30								
	3.35	S/P	77	D	D	S/P	76	D	D
	3.50	S/P	78	D	D	S/P	78	D	D
	4 h	S/P	79	D	D	S/P	79	D	D
7a.	4 h.								
	4.05	S/P	96	MD	MD	S/P	90	MD	MD
	4.20	S/P	97	MD	MD	S/P	96	MD	MD
	4.35	S/P	90	MD	MD	S/P	97	MD	MD

S/P: sin particularidades

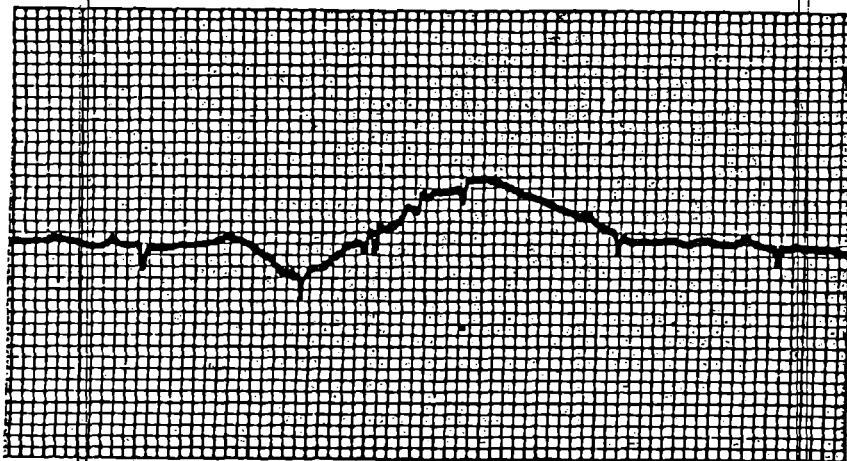
D : disminuida

MD : muy disminuida

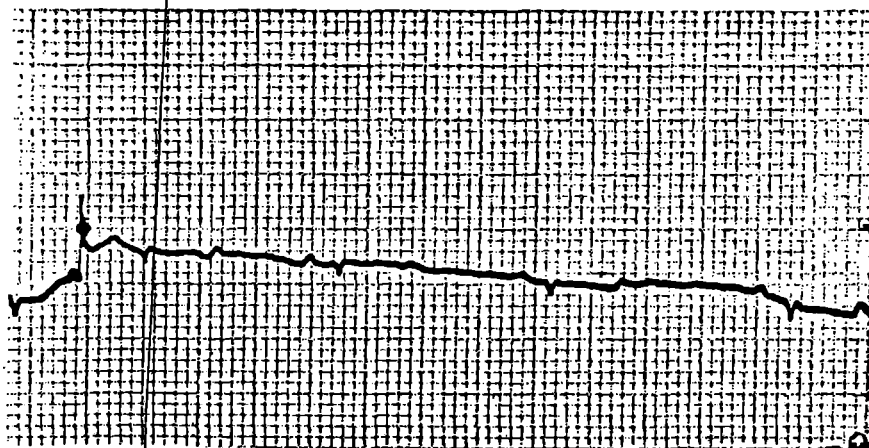
Basal: registro basal



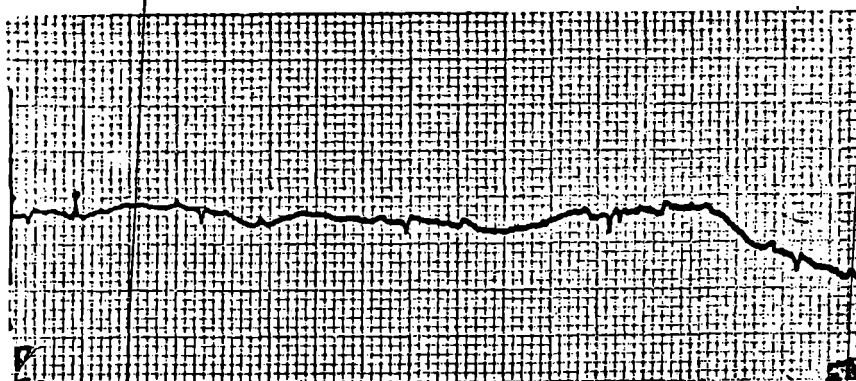
Registro electrocardiográfico basal de la oveja N°1, que posteriormente recibiera dos dosis tóxicas de gentamicina.



Registro electrocardiográfico de la oveja N°1, realizado durante las manifestaciones de la sintomatología clínica de la intoxicación aguda con gentamicina (16 mg/kg de peso vía e.v.).



Registro electrocardiográfico basal de la oveja N°2, que posteriormente recibiera dosis tóxicas de gentamicina.



Registro electrocardiográfico de la oveja N°2, realizado durante las manifestaciones de la sintomatología clínica de la intoxicación aguda con gentamicina (16 mg/kg de peso vía e.v.).

TABLA N° 18 Resultados obtenidos de las pruebas químicas y hematológicas en la oveja N°3, tras la administración de dosis secuenciales de kanamicina (10 mg/kg de peso, vía endovenosa)

	Previo a la experiencia	Durante la aparición de sintomatología tóxica
Glucosa	39 mg %	100 mg %
Urea	30 mg %	44 mg %
Creatinina	2.5 mg %	2.4 mg %
Bilirrubina total	menor 0.2 mg %	menor 0.2 mg %
GPT	3.8 mUI ml ⁻¹	4 mUI ml ⁻¹
GOT	30 mUI ml ⁻¹	35 mUI ml ⁻¹
FA	34 mUI . ml ⁻¹	38 mUI ml ⁻¹
LDH	267 mUI ml ⁻¹	280 mUI ml ⁻¹
CPK	121 mUI ml ⁻¹	120 mUI ml ⁻¹
γGT	47 mUI ml ⁻¹	60 mUI ml ⁻¹
G. blancos	7.500 / ml	7.000 / ml
Plaquetas	170.000 / ml	155.000 / ml
Hematocrito	35 %	35 %
Proteínas totales	5.7 g l ⁻¹	7.5 g l ⁻¹
Tiempo Protrombina	15 seg.	16 seg.

TABLA N°19 Resultados obtenidos de las pruebas químicas y hematólogicas en la oveja N°4, tras la administración de dosis secuenciales de kanamicina (10 mg/kg de peso, vía endovenosa)

	Previo a la experiencia	durante la aparición de sintomatología tóxica
Glucosa	40 mg %	101 mg %
Urea	25 mg %	45 mg %
Creatinina	2.4 mg %	2.2 mg %
Bilirrubina total	menor 0.2 mg %	menor 0.2 mg %
GPT	4 mUI ml ⁻¹	4 mUI . ml ⁻¹
GOT	27 mUI ml ⁻¹	45 mUI ml ⁻¹
FA	32 mUI ml ⁻¹	36 mUI ml ⁻¹
LDH	250 mUI . ml ⁻¹	270 mUI . ml ⁻¹
CPK	119 mUI . ml ⁻¹	119 mUI ml ⁻¹
γGT	48 mUI ml ⁻¹	71 mUI ml ⁻¹
G. blancos	8.000 / ml	7.500 mUI ml ⁻¹
Plaquetas	160.000 / ml	155.000 / ml
Hematocrito	37 %	37 %
Proteínas totales	5.8 g l ⁻¹	7.8 g l ⁻¹
Tiempo Protrombina	14 seg.	14.5 seg.

TABLA N°20 Concentraciones promedio de kanamicina (10 mg/kg de peso, vía endovenosa) obtenidas durante la prueba tóxica realizada en dos ovejas.

Dosis	Hora	Concentraciones (ug/ml de suero)
1a.	0	
	5'	114.3
2a.	15'	75.1
	15'	
	20'	111.9
3a.	30'	88.5
	30'	
	35'	113.2
4a.	45'	80.8
	45'	
	50'	150.1
5a.	1 h.	126.9
	1 h.	
6a.	1.05	199.3
	1.15	163.3
	1.15	
7a.	1.20	185.2
	1.30	250.4
	1.30	
8a.	1.35	183.2
	1.45	128.3
	1.45	
9a.	1.50	186.6
	2 h.	129.6
	2 h.	
10a.	2.5	203.5
	2.15	185.2
	2.15	
	2.20	213.7

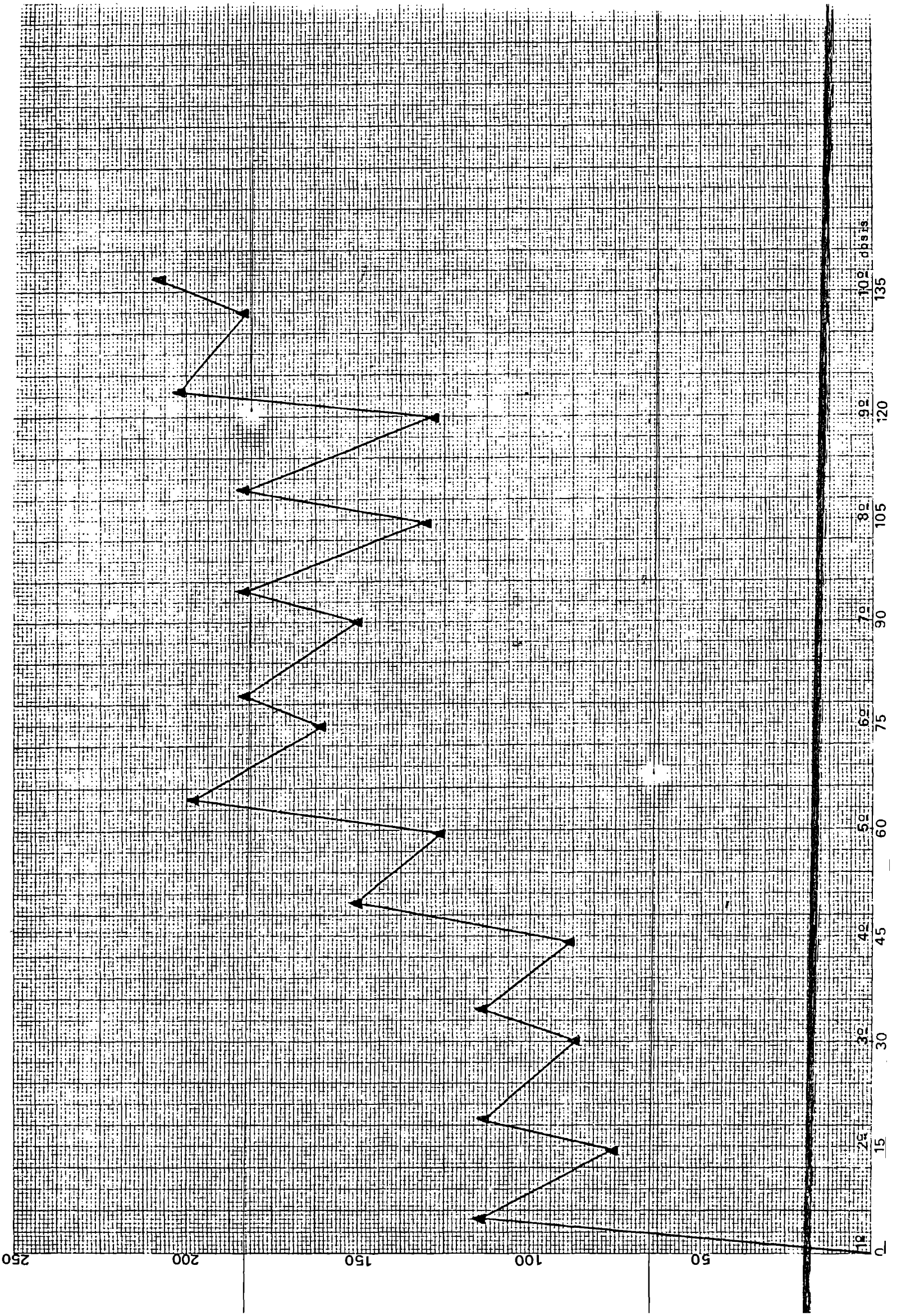
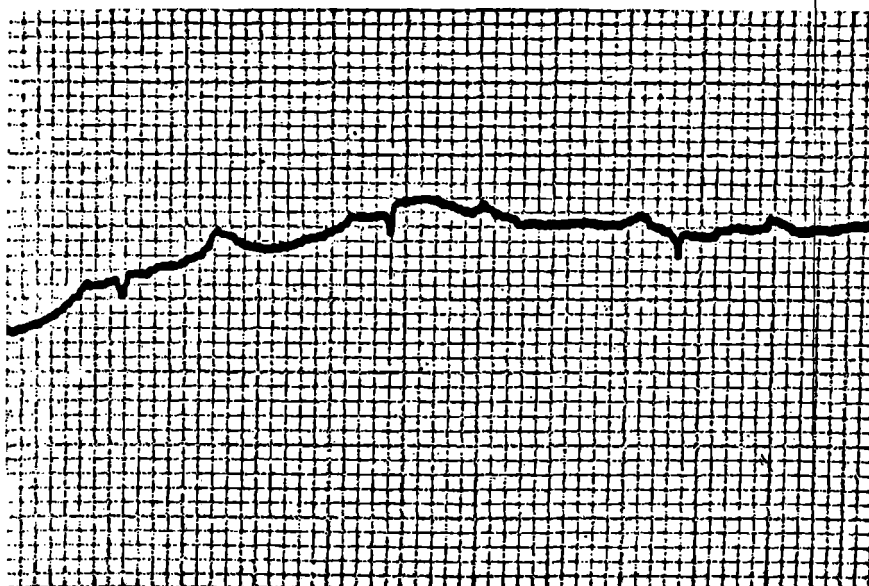
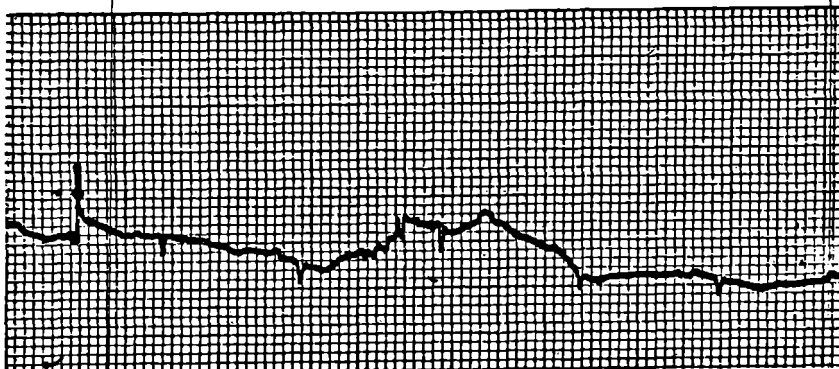


TABLA N°21 Resultados de electrocardiograma (EKG), frecuencia cardíaca (F.C.), excitabilidad nerviosa (E.N.) y tono muscular (T.M.) de las ovejas 3 y 4 que recibieron dosis / tóxicas de kanamicina (10 mg/kg de peso, vía endovenosa)

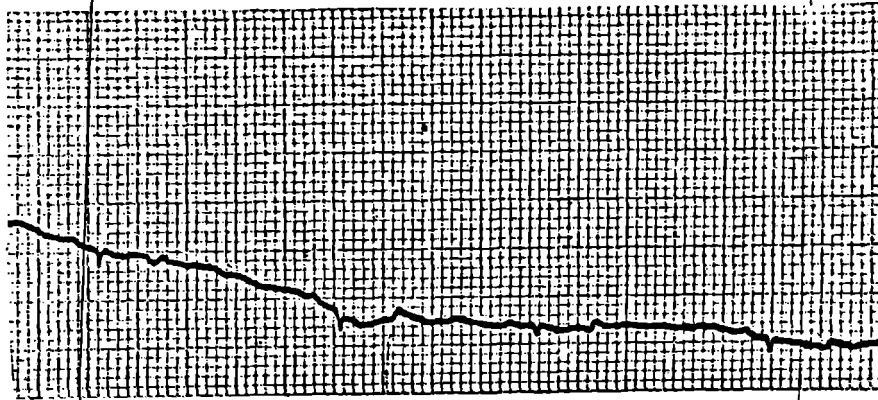
DOSIS	HORA	OVEJA 3				OVEJA 4			
		EKG	F.C.	E.N.	T.M.	EKG	F.C.	E.N.	T.M.
R. basal	U	S/P	75	N	N	S/P	70	N	N
<u>1a.</u>	U								
	5'	S/P	74	N	N	S/P	72	N	N
	15'	S/P	75	N	N	S/P	70	N	N
<u>2a.</u>	15'								
	20'	S/P	74	N	N	S/P	71	N	N
	30'	S/P	77	N	N	S/P	76	N	N
<u>3a.</u>	30'								
	35'	S/P	76	N	N	S/P	77	N	N
	45'	S/P	73	N	N	S/P	76	N	N
<u>4a.</u>	45'								
	50'	S/P	74	N	N	S/P	78	N	N
	1 h.	S/P	75	N	N	S/P	76	D	N
<u>5a.</u>	1 h.								
	1.05	S/P	77	N	D	S/P	79	D	N
	1.15	S/P	78	N	D	S/P	72	D	D
<u>6a.</u>	1.15								
	1.20	S/P	77	N	D	S/P	77	D	D
	1.30	S/P	76	N	D	S/P	80	D	D
<u>7a.</u>	1.30								
	1.35	S/P	88	D	D	S/P	82	D	D
	1.45	S/P	89	D	D	S/P	84	D	D
<u>8a.</u>	1.45								
	1.50	S/P	94	D	MD	S/P	87	D	D
	2 h.	S/P	92	D	MD	S/P	90	D	D
<u>9a.</u>	2 h.								
	2.5	S/P	96	MD	MD	S/P	93	MD	MD
	2.15	S/P	98	MD	MD	S/P	96	MD	MD
<u>10a.</u>	2.15								
	2.20	S/P	97	MD	MD	S/P	98	MD	MD



Registro electrocardiográfico basal de la oveja N°3, que posteriormente recibiera dosis tóxicas de kanamicina.



Registro electrocardiográfico de la oveja N°3, realizado durante las manifestaciones de la sintomatología clínica de la intoxicación aguda con kanamicina (10 mg/kg de peso vía e.v.)



Registro electrocardiográfico basal de la oveja N^o4, que posteriormente recibiera dosis tóxicas de kanamicina.



Registro electrocardiográfico de la oveja N^o4, realizado durante las manifestaciones de la sintomatología clínica de la intoxicación aguda con kanamicina (10 mg/kg de peso vía e.v.)

3.5. Planes terapéuticos.

Los resultados obtenidos tras la aplicación de las fórmulas presentadas en el capítulo II ítem 2.5.1 fueron para la kanamicina intramuscular y la gentamicina subcutánea los siguientes: Dosis de ataque para kanamicina administrada vía intramuscular: 18 mg/kg de peso.

Dosis de mantenimiento para kanamicina administrada vía intramuscular: 15 mg/kg de peso cada 6 horas.

Dosis de ataque para gentamicina administrada por vía subcutánea: 8 mg/kg de peso.

Dosis de mantenimiento para gentamicina administrada por vía // subcutánea: 7 mg/kg de peso cada 8 horas.

Las dosis teóricas consignadas fueron las que representaban menor riesgo terapéutico y mayor intervalo de dosis. Se tuvo en cuenta que las concentraciones presentes en sangre durante el / intervalo entre una y otra dosis produjeran inhibición del crecimiento bacteriano in vitro.

Se realizaron pruebas para corroborar la eficacia de los planes diseñados en dos ovinos para cada una de las drogas durante 72 horas, los resultados se observan en las Tablas N° 22 y 23 y Figuras N° 48 y 49 para gentamicina y kanamicina respectivamente.

TABLA Nº 22 Concentraciones promedio de gentamicina (dosis de ataque: 8 mg/kg de peso y de mantenimiento: 7 mg/kg de peso cada 8 horas) administrada vía subcutánea en 2 niños, durante 72 horas.

Dosis	hora	concentraciones promedio (ug / ml.)
<u>1a. de ataque</u>	0	
	20 minutos	20.27
	7 horas 55 minut.	12.68
<u>2a. de mantenim.</u>	8 horas	
	8 horas 20 minut.	25.62
	15 horas 55 minut.	6.28
<u>3a. de mantenim.</u>	16 horas	
	16 horas 20 minut.	20.94
	23 horas 55 minut.	6.30
<u>4a. de mantenim.</u>	24 horas	
	24 horas 20 minut.	12.68
	31 horas 55 minut.	4.97
<u>5a. de mantenim.</u>	32 horas	
	32 horas 20 minut.	10.03
	39 horas 55 minut.	7.06
<u>6a. de mantenim.</u>	40 horas	
	40 horas 20 minut.	25.44
	47 horas 55 minut.	8.03
<u>7a. de mantenim.</u>	48 horas	
	48 horas 20 minut.	32.39
	55 horas 55 minut.	11.28
<u>8a. de mantenim.</u>	56 horas	
	56 horas 20 minut.	16.03
	63 horas 55 minut.	5.58
<u>9a. de mantenim.</u>	64 horas	
	64 horas 20 minut.	12.68
	71 horas 55 minut.	7.94

TABLA N°23 Concentraciones promedio de kanamicina (dosis de ataque: 18 mg/kg de peso y de mantenimiento: 15 mg/kg de peso cada 6 horas) administrada vía intramuscular en 2 ovinos durante 72 horas.

Dosis	hora	concentraciones promedio (ug/ml)
<u>1a. de ataque</u>	0	
	20 minutos	24.83
	5 horas 55 minut.	9.19
<u>1a. de mantenim.</u>	6 horas	
	6 horas 20 minut.	23.00
	11 horas 55 minut.	9.50
<u>2a. de mantenim.</u>	12 horas	
	12 horas 20 minut.	23.00
	17 horas 55 minut.	7.30
<u>3a. de mantenim.</u>	18 horas	
	18 horas 20 minut.	24.03
	23 horas 55 minut.	8.50
<u>4a. de mantenim.</u>	24 horas	
	24 horas 20 minut.	23.00
	29 horas 55 minut.	5.80
<u>5a. de mantenim.</u>	30 horas	
	30 horas 20 minut.	15.69
	35 horas 55 minut.	7.30
<u>6a. de mantenim.</u>	36 horas	
	36 horas 20 minut.	11.55
	41 horas 55 minut.	6.26
<u>7a. de mantenim.</u>	42 horas	
	42 horas 20 minut.	12.00
	47 horas 55 minut.	6.00
<u>8a. de mantenim.</u>	48 horas	
	48 horas 20 minut.	10.50
	53 horas 55 minut.	5.37
<u>9a. de mantenim.</u>	54 horas	
	54 horas 20 minut.	12.40
	59 horas 55 minut.	5.70
<u>10a. de mantenim.</u>	60 horas	
	60 horas 20 minut.	18.50
	65 horas 55 minut.	7.40
<u>11a. de mantenim.</u>	66 horas	
	66 horas 20 minut.	19.73
	71 horas 55 minut.	9.00

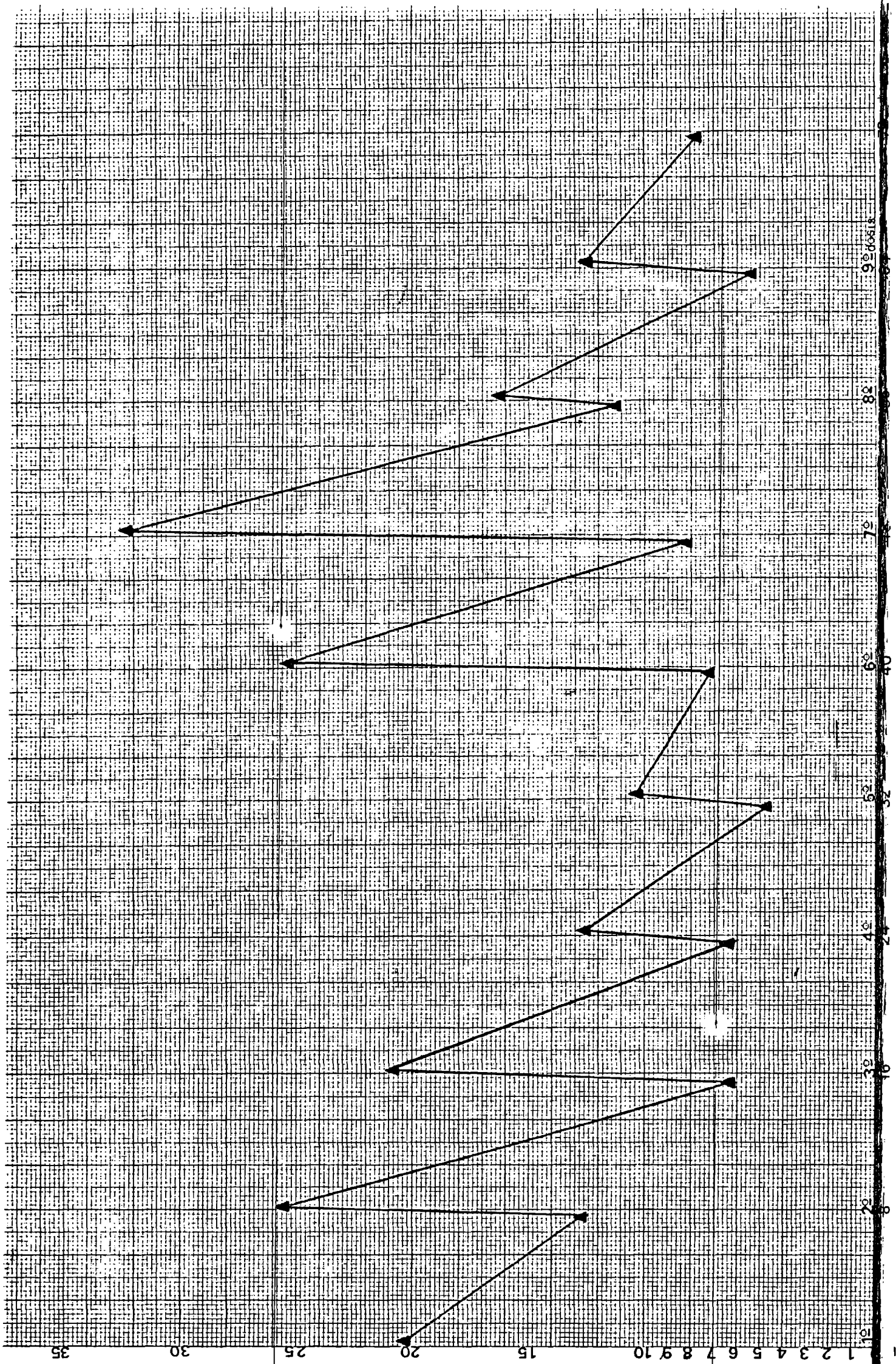


FIGURA Nº48: Representación aritmética de las concentraciones promedio séricas de Gentamicina - µg/ml - en función del tiempo - hs - tras su administración por vía SC - dosis de ataque: 8 mg/Kg y de mantenimiento: 7 mg/Kg de peso - en 2 ovinos, durante 72 hs

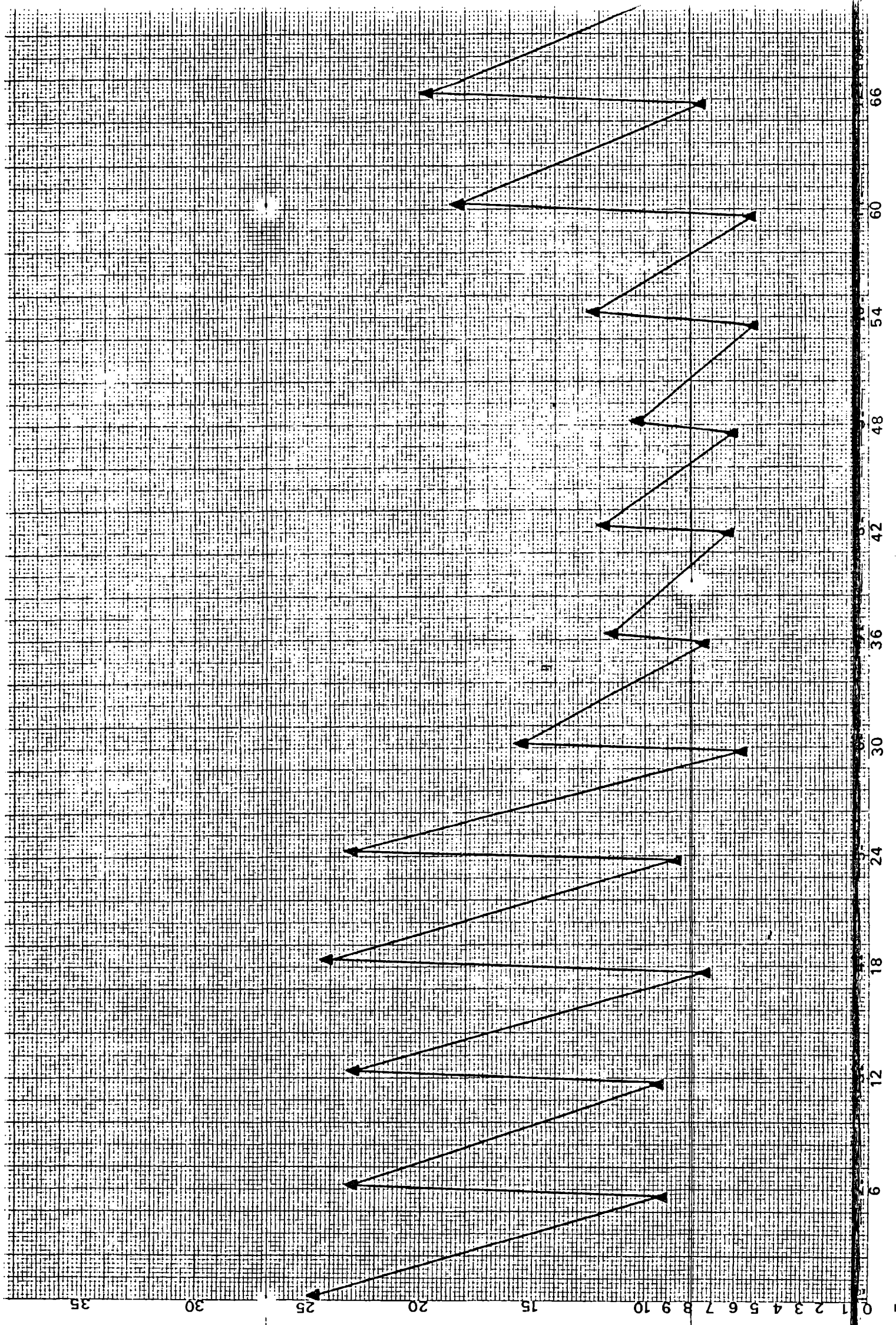


FIGURA N249: Representación aritmética de las concentraciones promedio séricas de Kanamicina - µg/ml - en función del tiempo-hs - tras su administración por vía IM - dosis de ataque: 18 mg/kg y de mantenimiento: 15 mg/kg de peso - en dos ovinos.

CAPITULO IV

Discusión y Conclusiones

La farmacocinética para la gentamicina en ovinos ha sido descrita de acuerdo a un modelo de dos compartimientos en coincidencia con reportes en caballos y animales de faena (103, 108). Otros investigadores (1, 7 bibliografía complementaria -B.C.-), describen un tercer compartimiento caracterizado por una fase lenta de eliminación con un tiempo por encima de las 150 horas. Esta fase terminal, detectable en experimentos realizados por // más de 2 ó 3 semanas (dosis multiples) puede indicar una acumula ción de gentamicina en la corteza renal (6, 7 B.C.). La vía de / administración puede influir en el $T_{1/2}$ de eliminación de las dro gas (4 B.C.). El método empleado para la determinación de las / concentraciones de gentamicina en el cual se describe un modelo tricompartmental fue el radioinmunoensayo (RIE), que se caracte riza por una gran sensibilidad para detectar bajos niveles de este aminoglucósido -inferiores a 0.01 microgramo por mililitro de suero-, a diferencia del método biológico utilizado en este trabajo, donde las concentraciones inhibitorias mínimas estuvi eron por encima de los 3 microgramos. El modelo de dos compartim ientos es suficiente para determinar los regímenes terapéuti cos, no así cuando debemos describir la farmacodinética de los antibióticos aminoglucósidos en tejidos (2 B.C.). Se opta por la elección de un modelo bicompartimental para la gentamicina y la kanamicina en función de que el proceso de distribución es mu cho más rápido que el de eliminación lo que da lugar a una / curva log C versus tiempo de características biofísicas. Est se manifiesta a través de una gran diferencia entre las consta tes de distribución (K_{12} y K_{21}) respecto de la de eliminación (K_{e1}). Se concluye que dado que $K_{12} + K_{21}$ es mucho mayor (\gg) que K_{e1} estamos en presencia de un modelo de dos compartimientos. Las cifras son las siguientes:

	K_{12}	+	K_{21}	(>>)	K_{el}
kanamic.	6.35	+	3.04	>>	1.15
gentamic.	4.34	+	2.61	>>	2.35

El cálculo del $T_{\frac{1}{2}}$ de beta después de la inyección intravenosa de gentamicina fue de aproximadamente 60 minutos, levemente inferior al obtenido por Baggot (8) -85 minutos-. En ovejas en lactación el $T_{\frac{1}{2}}$ fue considerablemente mayor -111 minutos-, aumento presumiblemente atribuible al stress fisiológico que presentaban los animales (153).

El volumen de distribución de la gentamicina (método del área) es bajo (179 ml/kg), dada su alta hidrosolubilidad, este valor aparece como menor, comparado con los valores obtenidos en otras especies: hombre 240 ml/kg (5 B.C.), caballo 254 ml/kg (103). Este mayor volumen de distribución se explicaría por el alto contenido ruminal de la oveja, e intestinal en el caballo que determinaría una mayor dosificación. Cuando se calcula la dosis a administrar no se tiene en cuenta un 19% del peso corporal que estaría compuesto por el contenido ruminal (3 B.C.), dentro del cual, por su hidrosolubilidad no se encontraría presente la gentamicina. Eliminando el peso de los preestómagos el volumen de distribución (met. del área) asciende considerablemente, semejándose al de los monogástricos (8 B.C.). Ziv obtuvo un volumen de distribución de 163 ml/kg de ovejas en lactación (153), semejante al obtenido en el presente trabajo.

El volumen del compartimiento central para la gentamicina fue de 60.75 ml/kg inferior al obtenido en caballo -167 ml/kg- (103), y en perro -107 ml/kg- (8).

El clearance corporal (Cl_B) fue de 140.66 ± 58.22 ml/kg. superior al calculado por Brown y colaboradores (2 B.C.) 1.03 ± 0.15 ml/kg/min y levemente inferior al aclaramiento en perros 2.64 ml/kg/min (8). Un alto aclaramiento renal coincide con una perfecta funcionalidad renal de los animales utilizados, ya que

el aclaramiento corporal de los aminoglucósidos es prácticamente aclaramiento renal, puesto que estos antibióticos son excretados por orina sin sufrir modificaciones (8).

La vida media obtenida en ovejas que recibieron una dosis de 10 mg/kg de peso vía endovenosa fue de 1.96 h. - 0.40 mucho / más larga que la calculada en perros $-0.97 \pm 0.31-$ (8). En caballos la vida media fue de 1.45 ± 0.15 h. (8). Baggot encontró en ovejas una vida media levemente inferior -1.74 ± 0.23 h.- (8) / Para la monodosis de kanamicina (10 mg/kg de peso) vía intramuscular la vida media alcanzó valores muy altos presumiblemente atribuible a que los animales utilizados fueron los mismos que para la vía endovenosa, recibiendo concentraciones promedio arriba de 30 microgramos por mililitro de suero que podría haber alterado la actividad renal de las ovejas. En las experiencias posteriores se descartaron los animales que recibieron kanamicina por vía endovenosa.

La kanamicina tiene características bicompartmentales, por lo tanto la vida media no está en función solamente de la eliminación sino también del alto volumen de distribución encontrado. El alto volumen de distribución observado para la kanamicina es coincidente con una baja de peso de los animales que intervinieron en la experiencia, que obedeció a una alteración del régimen alimentario debido a que los muestreos para este antibiótico fueron realizados en pleno período invernal, comportándose los animales como monogástricos.

Las pruebas tóxicas agudas realizadas para la kanamicina y gentamicina dieron un leve aumento de las enzimas de origen muscular durante la aparición de la sintomatología tóxica coincidentemente con un incremento de la glucemia en las ovejas que recibieron kanamicina. Se observó incremento de la creatinina sérica solamente en un animal tratado con gentamicina. Esto se asocia / a una competencia por el proceso de eliminación renal entre la gentamicina y la creatinina sérica.

La excitabilidad nerviosa y el tono muscular comenzó a decrecer en todos los animales que intervinieron en la experiencia so-bre toxicidad a partir de la cuarta dosis de gentamicina y kanamicina, quizás debido a una disminución de la respuesta a la acetilcolina en lo que respecta a la gentamicina (21), a lo que se le / podría sumar el poder quelante de los aminoglucósidos (1, 37, 104, 133) en lo que se refiere al bloqueo neuromuscular. La frecuencia cardíaca aumenta levemente a partir de la octava dosis de kanamicina y séptima de gentamicina. No se observan alteraciones electrocardiográficas de importancia como era de suponer, dada la afinidad ya expuesta de los aminoglucósidos por el Ca^{+2} (1, 37, 104, 133).

La biodisponibilidad sistémica de gentamicina intramuscular y subcutánea; y kanamicina intramuscular obtenida fue superior al 90%, coincidentemente con los valores encontrados por Baggot (4).

Una absorción lenta si se compara con la excreción, es la / característica que presumiblemente determinó una $C_{máx}$ muy pequeña así como la obtención de valores dosables de kanamicina vía subcutánea.

Lo expuesto nos llevó a descartar toda posibilidad de realizar los estudios de los parámetros farmacocinéticos para esta vía.

Los planes terapéuticos diseñados y corroborados para la kanamicina fueron: dosis de ataque 18 mg/kg y de mantenimiento 15 mg/kg de peso cada 6 horas, coincidente esta última con las utilizadas en perros y gatos (38, 106). En terneros (154), pollos (105) cerdos (105) y vaquillonas (154) las dosis son considerablemente más bajas con intervalos mayores.

Los planes terapéuticos diseñados y corroborados para la // gentamicina indicaron que la vía subcutánea utilizada con una dosis de ataque de 8 mg/kg de peso y de mantenimiento de 7 mg/kg de peso cada 8 horas es la indicada para obtener niveles terapéuticos en sangre a mayor intervalo de dosis.

Las concentraciones mínimas obtenidas estuvieron siempre por encima de los 4 microgramos por ml. de suero, dato de importancia si se tiene en cuenta que los gérmenes sensibles a la gentamicina en mamíferos son destruidos a esta concentración (75). Si bien hubo importantes oscilaciones en las C s máximas medidas durante la corroboración de los planes terapéuticos, nunca se observaron manifestaciones de toxicidad aguda y las pruebas de laboratorio realizadas al finalizar la experiencia dieron valores normales.

CAPITULO V

Summary

The purposes of this project were the following:

- 1.- To set right the biological method.
- 2.- Pharmacokinetics analysis of the gentamicine and kanamicine by intravenous, intramuscular and subcutaneous vias in sheep.
- 3.- Design of therapeutic projects using the kinetics data obtained.

4.- Toxicological study on gentamicine and kanamicine in sheep. Gentamicine and kanamicine administrations were performed by endovenous, intramuscular and subcutaneous vias. For each via six sheep were used. Blood samples were taken at intervals measured during 72 hours for all the animals. Time concentrations of the antibiotics in plasma were determined using the biological method.

According to the time, the concentration rates for gentamicine and kanamicine resulted biexponentials. Half-lives of the distribution were: gentamicine (0.097 h) and kanamicine (0.1 h), while half-lives of the elimination were 1.075 and 1.96 h, respectively.

The distribution volumes using the area method were for gentamicine (179.71 ml/kg) and for kanamicine (813.0 ml/kg).

Intramuscular and subcutaneous gentamicine availabilities as well as intramuscular kanamicine were higher than 90%.

The pharmacokinetic study of kanamicine administered by subcutaneous via was not performed due to the scarce concentrations obtained.

Toxic samples for gentamicine (16 mg/kg body weight, iv) were performed in two sheep and variations of the following parameters were determined: the heart rate slightly increased at the end of the experiment while the muscular tone and the nervous ex-

citability were decreased.

Increments in the enzymes of the muscular type were detected. Blood count and electrocardiographic recordings were not modified.

The experiment with kanamidine was repeated (10 mg/kg body weight, iv) using two different sheep. Like gentamicin the same alterations were observed as well as an increment in the glycemia.

Electrocardiographic recording and blood count did not display significant modifications.

The doses according to the kinetic data obtained resulted: gentamicin, initial dose (8 mg/kg body weight) and support dose (7 mg/kg body weight iv); kanamidine, initial dose (18 mg/kg body weight) and support dose (15 mg/kg, sv).

To verify this experimental design, two sheep were treated with each drug.

Resumen

Los objetivos del presente trabajo fueron:

- 1.- Puesta a punto del método biológico.
- 2.- Análisis farmacocinético de gentamicina y kanamicina en ovinos para las vías endovenosa, intramuscular y subcutánea.
- 3.- Diseño de planes terapéuticos utilizando los datos cinéticos / obtenidos.
- 4.- Estudio toxicológico de gentamicina y kanamicina en ovinos.

Se realizaron administraciones de gentamicina y kanamicina / por las vías endovenosa, intramuscular y subcutánea, en 6 ovejas para cada una de las vías. Los muestreos sanguíneos fueron tomados a intervalos medidos durante durante 72 horas en todos los animales. Las concentraciones horarias de antibióticos en suero fueron determinadas a través del método biológico. Las curvas de concentración en función del tiempo para gentamicina y kanamicina fueron biexponenciales.

Las vidas media de distribución fueron para la gentamicina de 0.097 h. y para la kanamicina de 0.1 h. y las de eliminación / 1.08 y 1.96 h. respectivamente.

Los volúmenes de distribución utilizando el método del área fueron: gentamicina 179,8 y kanamicina 813.0 ml/kg.

Las biodisponibilidades de la gentamicina intramuscular y // subcutánea y la kanamicina intramuscular fueron superiores al 90%.

No se realizó el estudio farmacocinético de la kanamicina / administrada por vía subcutánea por resultar insuficientes las // concentraciones obtenidas.

Se realizaron las pruebas tóxicas para la gentamicina (16 mg/ kg de peso, vía ev) en 2 ovinos, determinándose variaciones de los siguientes parámetros: la frecuencia cardíaca aumentó levemente hacia el final de la experiencia al mismo tiempo que descendía el tono muscular y la excitabilidad nerviosa. Se registraron aumentos de las enzimas de origen muscular. El hemograma y el registro elec

trocardiográfico no sufrieron modificaciones.

Se repitió la experiencia con kanamicina (10 mg/kg de peso, vía ev) en otros 2 ovinos, observándose las mismas alteraciones que para la gentamicina, a lo que se le sumó un aumento de la glucemia. Los registros electrocardiográficos así como el hemograma tampoco dieron modificaciones significativas.

Los regímenes de dosificación confeccionados en base a los datos cinéticos obtenidos fueron para gentamicina: dosis de ataque o iniciación 8 mg/kg de peso y de mantenimiento 7 mg/kg de peso, por la vía intramuscular; y para kanamicina: dosis de ataque 18 mg/kg de peso y de mantenimiento 15 mg/kg de peso, por la vía subcutánea.

Se trataron 2 ovejas con cada una de las drogas a los fines de corroborar los planes realizados, comprobándose que los mismos fueron correctos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ADAMS, R. H. "Neuromuscular blocking effect of aminoglycoside antibiotics in nonhuman primates". J. A. V. M. A. 163 (6): 613-615. 1973.
- 2.- ADAMS, R. H. "Acute adverse effects of antibiotics". J. A. V. M. A. 166 (10): 983-987. 1975.
- 3.- ANDREINI, G. and PIGNATELLI, P. "Kanamicin blood levels and residues in domestic animals". Veterinaria 21: 51. / 1972.
- 4.- ANWAERTER, W. et al. "Untersuchungen in vitro zur antibakteriellen aktivitaet von gentamycin". Arzneim. Forsch. 18: 1115. 1968.
- 5.- ARIENS, E. J. & SIMONIS, A. M. "Drug transference: drug metabolism. Molecular Pharmacology". Vol I (Ed. Ariens / E. J.) Academia Press, New York. 1964.
- 6.- ATKINS, R. C.; MION, C.; DESPAUX, E.; VAN-HAL, N.; // // CHRISTIAN, J. and MION, H. "Peritoneal transfer of kanamycin and its use in peritoneal dialysis". Kidney Int., 3: 391-396. 1973.
- 7.- BACIOCCO, E. A.; ILES, R. L.; "Ampicilim and kanamycin / concentrations in joint fluid". Chemother Pharmacol ther 12: 858-863. 1971.
- 8.- BAGGOT, J. D. "Principles of drug disposition in domestic animals". Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1977.
- 9.- BAGGOT, J. D. "Distribution of antimicrobial agents in / normal and diseased animals". J. A. V. M. A. 176 (10): / 1085-1090. 1980.
- 10.- BAGGOT, D.; LOVE, D. N.; ROSE, R.; RAUS, J. "The pharmacokinetics of some aminoglycoside antibiotics in the horse". J. of vet. Pharmacology and therapeutics 4 (4): 277-284. 1981.
- 11.- BAGGOT, J. D.; "Some aspects of clinical pharmacokinetics in veterinary medicine I". Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1: 5-17. 1978. a.

- 12.- BAGGOT, J. D. "Some aspects of clinical pharmacokinetics in veterinary medicine II". Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1: 11-118. 1978. b.
- 13.- BARBER, M.; & WATERWORTH, P. M. "Activity of gentamicin against pseudomonas and Hospital Staphylococci". Med. J. 1: 203-205. 1966.
- 14.- BARZA, M.; PINN, V.; TANGUAY, P. et al. "Nephrotoxicity of new cephalosporins and aminoglycosides alone and in combination in a rat model". J. Antimicrob Chemother 4 (Suppl A): 59-68. 1978.
- 15.- BARZA, M.; LAUERMAN, M. "Why monitor serum levels of gentamicin?". Clin Pharmacokinet 3: 202- 215. 1978.
- 16.- BEMIS, D. A.; APPEL, M. J. G. "Aerosol, parenteral, and antibiotic treatment of Bordetella bronchiseptica infections dogs". J. Am. Vet. Med. Assoc. 170: 1082-1086. /// 1977.
- 17.- BEMIS, D. A. "Aerosol Vs systemic therapy for canine // kennel cough due to Bordetella bronchiseptica, in proceedings". Am. vet. Intern Med. 183-188. 1978.
- 18.- BERENDT, R. F.; LONG, G. G.; WALKER, J. S. "Treatment of respiratory Klebsiella pneumoniae infection in mice with aerosol of kanamycin". Antimicrob. Agents Chemother 8: / 585-590. 1975.
- 19.- BLACK, J.; CALESNICK, B.; WILLIAMS, D.; WEINSTEIN, M. J. "Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic". Antimicrob Agents Chemother. 138-147. 1964.
- 20.- BLOOD, D. C.; HENDERSON, J. A.; RADOSTITS, O. M. Veterinary medicine 5^o ed. Bailliere Tindale, London. 1979.
- 21.- BOWMAN, W. C.; RAND, M. C. "Farmacología, Bases bioquímicas y patológicas, Aplicaciones clínicas". Nueva editorial Panamericana. 2da Edición. México. 1984.
- 22.- BROWN, P. MURRAY; STOVER SUSAN; KELLY ROBIN, M.; FARVER THOMAS. "Kanamycin sulfate in the horse: serum, synovial fluid, peritoneal fluid, and urine concentrations after single". Dose intramuscular administration. Am. J. Vet. vol 42 N^o1, 1823-1825. 1981.
- 23.- BRYAN, D. T. "Clinical experience with gentamicin in small animals". VM/SAC 6^o (12): 1509-1512. 1974.

- 24.- BURKE, T. J. et al. "Culture and sensitivity test results from commors canine and feline bacterial diseases". VM/SAC 69 (10): 1287-1289. 1974.
- 25.- BURROWS, G. E. "Gentamicin". J. Am. Vet. Med. Assoc. 175: 301-302. 1979.
- 26.- BUSH, M.; SMELLER, J. M.; CHARACHE, P. et al. "Biological half-life of gentamicin in gopher snakes". Am. J. Vet. Res. 39: 171-173. 1978.
- 27.- CHELI, E.; PAVESI, G. "L'uso della gentamicina nella pratica pediatrica". Boll. Soc. Med. Chir. Moderna; Fascicola speciale dedicata al "Convegno sulla gentamicina" pag 67. 1970.
- 28.- CHO, N. et al. "Studi sulla gentamicina nei neonati". Reparto di Ostetricia e Ginecologia, Reparto di Pediatria, Scuola di medicina, Showa University, Tokyo. Progr. Antimicrobial. Anticancer Chemoth. University Tokyo Press, 1970. 811.
- 29.- CHUNG, M.; COSTELLO, R.; SYMCHOWICZ, S. "Comparison of netilmicin and gentamicin". Pharmacokinetics in humans. Antimicrob Agents Chemother 17: 184-187. 1980.
- 30.- CIALDRONI GRASSI G.; FABIO, S. "Sulla penetrazione della gentamicina nell'osso". G. Ital. Chemioter. 17: 278. 1970.
- 31.- COHEN, L.; LAPKIN, R.; KALOYANIDES, G. J. "Effect of gentamicin on renal function in the rat". J. Pharmacol exp. Ther 193: 264-273. 1975.
- 32.- CLARK, C. H. "Toxicity of aminoglycoside antibiotics". Mod. vet. Pract. 58: 594-598. 1977.
- 33.- Conference of kanamycin (various authors) Appraisal after eight years of clinical application. Ann. N. Y. Acad. Sci. 132: 773-1090. 1966.
- 34.- CONZELMAN, G. M. "Pharmacotherapeutics of aminoglycoside antibiotics". J. Am. Vet. Med. Assoc. 176: 1078-1080. 1980.
- 35.- COURVALIN, P.; WEISBLUM, B.; DAVIES, J. "Aminoglycoside-modifying enzyme of antibiotic-producing bacterium acts as a determinant of antibiotic presistance in Escherichia coli". Proc. Natl Acad. Sci. USA 74: 999. 1977.

- 36.- COX, C. E. "La gentamicina". Med. Clin. N. Amer. 3: 1319. 1971.
- 37.- CRAWFORD, L. M. and BOWEN, J. M. "Calcium binding as a // property of kanamycin". Am. J. et. Res. 32: 357. 1971.
- 38.- CUNNINGHAM, G. R. "Ophthalmic kanamycin in small animals" Vet. Med. Small Anim. Clin. 65: 983. 1970.
- 39.- DAINKO, E. A.; PAUL, H. A.; GABEL, A. and BEATTIE, E. J. "Pancreatic secretim of antibacterial agents through a // new pancreatic fistula in the dog". Arch. Surg. 86: 1050-1061. 1963.
- 40.- DAVIES, J. and DAVIS, B. D. "Misreading of ribonucleic / acid code-words induced by aminoglycoside antibiotics: / the effect of drug concentration". J. biol. Chem. 243: / 3312-3316. 1968.
- 41.- DAVIES, J.; GORINI, L. & DAVIS, B. D. "Misreading of RNA code-words induced by aminoglycoside antibiotics". Mol. / Pharmacol. 1: 93-106. 1965.
- 42.- DAVIS, B. D. "Use of antibiotics in the study of ribosome action". Antimicrob. Ag. Chemoth. 11. 1969.
- 43.- DOLVISIO, J. T.; DITTERT, L. and LAPIANA, J. C. "Pharmacokinetics of kanamycin following intramuscular administration". J. Pharmacokinet. Biopharm. 1: 253-265. 1973.
- 44.- ERICSSON, C. D.; DUKE, J. M.; PICKERING, L. K. "Clinical pharmacology of intravenous and intraperitoneal aminoglycoside antibiotics in the prevention of wound infections" Ann Surg 188: 66-70. 1978.
- 45.- ERRECALDE JURGE, O. "Farmacological studies on aminophylline in the horse". Univ. Pretoria. M. Med. Vet. Dissertation. FCV. UNP. RSA. 1983.
- 46.- FALCO, I. G. "Review of bacteriology and preclinical studies and clinical pharmacology of gentamicin sulfato". The rapautische umschan review therapeutique, supplementems 1. 1969.
- 47.- Farmacocinetica e terapia antibiotica. Suplemento o Ressegna Medica. Quaderni Monografici Lepetit.
- 48.- FAUSTINI. Farmacologia Veterinaria. Organizzazione Editoriale Medico-Farmaceutica. Milano. 1976.

- 49.- FAVATI, V. and MARRAWGUINI, M. "Pseudomonas seruginosa infection in chinchillas . Treatment with a new antibiotic gentamicin sulphate". Zooprofilazzi 23: 277. 1968.
- 50.- FINLAND, M. "Gentamicin: antibacterial activity, clinical pharmacology and clinical applications". Med. Times 97: 161. 1969.
- 51.- FLANDRE, O.; DAMON, M. "Ricerche sperimentali sulla nefrotossicità della gentamicina nel ratto". Ist. International Symposium on gentamicin. p. 47, Parigi, Gennaio. 1967.
- 52.- FLEURETTE, J. et al. "Diffusion de la gentamicine dans l'organisme". Symposium gentamicine - Skanes-Monastir (Tunisie). pag. 95-102. 1973.
- 53.- FOERSTER, D. et al. "Testungsergebnisse und erste Klinische Erfahrungen mit Gentamycin beim hund". Berlin, Muench, Tierarztl. Wochschr. 82: 264. 1969.
- 54.- GARVIN, R. T.; BISWAS, D. K.; GORINI, L. "The effects of streptomycin or dihydroestreptomycin binding to 16 RNA of to 30S ribosomal subunits". Proc. Natl. Acad. Sci USA. 71: 3814. 1974.
- 55.- GARY, N. E.; BUZZEO, L.; SALAKI; EISINGER, R. P. "Gentamicin - associated acute renal failure". Arch. Intern. Med. 136: 1101-1104. 1976.
- 56.- GIBALDI, M. "Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics". 2nd. edition. Philadelphia: Lea & Febiger. 1977.
- 57.- GIBALDI, M. & PERRIER, D. "Pharmacokinetics". 1st. edition New York: Marcel Dekker Inc. 1975.
- 58.- GINSBURG, D. S.; QUINTANILLA, A. P.; LEVIN, M. "Renal // glycosuria due to gentamicin in rabbits". J. Infect Dis. 134: 119-127. 1976.
- 59.- GIUNGI, F.; MAGISTRETTI, M. "La gentamicina nelle affezioni respiratorie non tubercolari". G. Ital. Chemioter. 16: 166. 1969.
- 60.- GOMBOS, E. A.; KATZ, S.; FEDORKU, J.; ALLNOCH, H. and LEZ, T. H. "Dialysis properties of newer antimicrobial agents". Antimicrob. Agents & Chemother. 4: 373-376. 1964.
- 61.- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. "The pharmacological basis of therapeutics". McMillan Co. Ltd. Ed. New York. 1975.

- 62.- GRABER, C. D.; STONE, M. H.; KOLB, L. and MARTIN, J. D. jr. "Antimicrobial agents and chemotherapy". p. 161. // 1963.
- 63.- GYSELYNCK, A. M.; MAMBOURG. "Etude pharmacocinétique de la gentamicine". Table Ronde Gentamicine. ARS medici. / 28: 15-17. 1973.
- 64.- HAHN, F. E. and SARRE, S. G. "Mechanism of action of // gentamicin". J. Infect. Dis. 119: 364. 1969.
- 65.- HARRIS, D. L.; GLOCK, R. D.; DALE, S. E. and ROSS, R. F. "Efficacy of gentamicin sulfate for the treatment of swine dysentery". J. Am. Vet. Med. Assoc. 161: 1317. 1972.
- 66.- HENNESSEY, P. W. et al. "In vitro activity of gentamycin against bacteria isolated from domestic animals". VM/SAQ. 66: 1118. 1971.
- 67.- HERMANS, P. E. "General principles of antimicrobial therapy". mayo clin. Proc. 52: 603. 1977.
- 68.- HIRSH, D. C. "Multiple antimicrobial urine of dogs and cats with cystitis". J. Am. Vet. Med. Ass. 162 (Nº10): 885-887. 1973.
- 69.- HOEPRICH, P. "Gentamicin versus Staphylococcus aureus". J. Infect. Dis. 119: 391. 1969.
- 70.- HOUDESHELL, J. W.; LAMENDOLA, J. F.; MC CRACKEN, J. S. "Clinical pharmacology of aminoglycoside". Mod. Vet. // Pract. 418: 707-710. 1982.
- 71.- HOUDESHELL, J. W. and HEWNESSEY, P. W. "Gentamicin in // the treatment of equine metritis". Vet. Med. Small. Ani. Clin. 67: 1348. 1972.
- 72.- HUBBER, G. H. "Streptomycin, chloramphenicol, and other antibacterial agents, in: Veterinary Pharmacology and Therapeutics", editado por: Jones, C. M.; Booth, N. H.; McDonald, L. E. Iowa State University Press, 4º ed. pag. // 940. 1977.
- 73.- IGARASHI, M.; LUNDQUIST, G.; ALFORD, B. R.; MIYATA, H. // "Experimental ototoxicity of gentamicin in squirrel monkeys". J. Infect. Dis. 124 (suppl): 5: 114-S 124. 1971.
- 74.- "Il meccanismo d'azione degli antibiotici". Ressegna Medica. Quaderni monografici. Lepetit. Milan. Italy. 1974.

- 75.- JACKSON, G. G.; RIFF, L. J. "Pseudomonas, Bacteremia of treatment with gentamicin". J. Infect. Dis. 124 (Suppl): S185-S191. 1971.
- 76.- JACKSON, G. G. "Laboratory and clinical investigation of gentamicin, in Gentamicin; Fust International Symposium, Basel, Switzerland, pp 62-74. 1967.
- 77.- JEDLICKOVA, Z. et al. "Wirkung einiger antibiotika und / des neueren gentamycin. Praeparates gegen einige pathogene Mikroben". Zbl. Bakter. Paras. Abt. I origin. 200-462 1968.
- 78.- JOKLIK WOLFGANG, K.; WILLET HILDA, P.; AMOS BERNARD, D. Zinsser microbiologia. Ed. editorial med. Panamericana. Argentina. 1983.
- 79.- KLEIN, J. O.; EICKHOFF, T. C.; FINLAND, M. "Gentamycin; activity in vitro and observations in 26 patients". Am. J. M. Sc. 248: 528-544. 1964.
- 80.- KOSEK, J. C.; MAZZE, R. I.; COUSINS, M. J. "Nephrotoxicity of gentamicin". Lab. Invest. 30: 48-57. 1974.
- 81.- KUNIN, C. "Diagnosis and treatment, a guide to use of // antibiotics in patients with renal diseases". Ann Intern. Med. 67: 151-157. 1967.
- 82.- KUNIN, C. M. "Binding of antibiotics to tissue homogenates". Journal of infections diseases. 121: 55-64. 1971.
- 83.- LAKHOTIA, R. L. "Transferable drug resistance among Salmonella and Arizona isolated from turkeys, chickens and // feed". Poultry Sci. 51: 1872. 1972.
- 84.- LANUSSE, C.; ERRECALDE, J.; GALUFA, I.; RULE, R. "Clearance de bromosulfaleina en ovinos a campo". X Congreso Panamericano de Veterinaria y Zootecnia y V Congreso Argentino de Ciencias Veterinarias, realizado en el Sheraton Hotel. Buenos Aires. Argentina.
- 85.- LANUSSE, C.; ERRECALDE, J.; GALUFA, I.; RULE, R. "Actividad enzimática del suero ovino". X Congreso Panamericano de Veterinaria y Zootecnia y V Congreso Argentino de /// Ciencias Veterinarias, realizado en el Sheraton Hotel. Buenos Aires. Argentina.
- 86.- LATTANZI, A. "Chemoantibiotici antiinfettivi". Omnia medicamentis M. G.; 111 ed. pag. 119. 1972.

- 87.- LEROY, A.; HUMBERT, G.; OKSENHENDLER, G. et al. "Pharmacokinetics of aminoglycosides in subjects with normal // and impaired renal function". *Antibiot. Chemother.* 25: 163-180. 1978.
- 88.- LITTER, M. "Compendio de Farmacología". 2ª ed. Ed. El Ateneo, Buenos Aires. 1978.
- 89.- LODGE, G.; KEMMERICH, B.; KOEPPE, P. "Comparative clinical pharmacology of gentamicin, sisomicin and tobramycin". *Antimicrob. Agents Chemother.* 8: 396-401. 1975.
- 90.- LUEDEMAUN, G. M. and BRODSKI, B. C. "Antimicrobial Agent and Chemotherapy". pag. 116. 1963.
- 91.- MAEHR, H. and SCHAFFNER, C. P. "Chemistry of gentamicins II. Stereochemistry and synthesis of gentosamine. Total structure of gentamicin A". *J. Am. Chem. Soc.* 92: 1697. 1970.
- 92.- MC DONALD, L. L. and ST. GEME, G. W. jr. "Cerebrospinal fluid diffusion of kanamycin in new-born infants". *Antimicrob Agents Chemother.* 2: 41-44. 1972.
- 93.- MC KIERNAN, B. C. "Principles of aerosol therapy: Applications in the canine, in proceeding". *Univ. III Resp. Symp.* 110-112. 1978.
- 94.- MILANESI, G.; CIFERRI, O. "Studies on the mechanism of action of gentamicin. Effect on protein synthesis in cell-free extracts of *Escherichia coli*". *Biochemistry* 5: 3926-3935. 1966.
- 95.- MILNER, R. D. et al. "Clinical pharmacology of gentamicin in the newborn infant". *Arch. of Diseases in chil.* 47: 927-932. 1972.
- 96.- MITSUHASHI, S. "Drug action and drug resistance. 2. Aminoglycoside Antibiotics". Baltimore, University Park Press 1975.
- 97.- MONDORF, A. W.; SHAM, P. M.; STILLE, W. and SEHOEPPE, W. "Effect of aminoglycosides on proximal tubular membranes of the human kidney". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 13: 133-142. 1978.
- 98.- NAUMANN, P. et al. "Pharmakologische und therapeutische eigenschaften von gentamycin. Experimentelle Studien über Wirkstoffspiegel, Ausscheidung, Stabilität und Therapeutische indikationen". *Arzneim. Forsch.* 18: 1119. 1968.

- 99.- NOMURA, M.; MIZUSHIMA, S. "Structure and function of ribosomes and their molecular components". Coed. Spring. / Herb. Symp. Quant. Biol. 34: 49-61. 1969.
- 100.- NOONE, P.; PARSONS TMC; PATTISON, J. R. et al. "Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram negative sepsis". Br. Med. J. 1: 477-481.// 1974.
- 101.- OGAWA, H.; ITO, T.; KONDO, S. and INOVE, S. "Chemistry / of kanamycin. V, The structure of kanamycin". J. Antibiotics 11 A: 169-170. 1958.
- 102.- PAGE, L. C. "Infections diseases of reptiles". J. Am. // Vet. Med. Assoc. 159: 1626-1631. 1971.
- 103.- PERDERSOLI, W. M.; BELMONTE, A. A.; PUROHIT, R. C. et al. "Pharmacokinetics of gentamicin in the horse". Am. J. vet res. 41: 351-354. 1980.
- 104.- PITTINGER, C.; ADAMSON, R. "Antibiotic blockade of neuro muscular function". A. Rev. Pharm. 12: 169-184. 1972.
- 105.- POPOVICIN, A.; BALACI, O.; TIBREA, L. (Study of kanamycin (in fove and swine)) Contributti la studiul kanamicinei. Lucrari Stiintifice Institutul Agronomic 'N. Balcescu' Seria C 15: 237-244 (Ro, en, fr, ru) Inst. Nicolae Balcescu, Spl. Independentei 35, Bucharest 105 Roumania. 1972.
- 106.- POZZA, O.; UISMARA, M. "La gentamicina in clinica canina". Clinica Veterinaria 99 (3): 102-114 (It, 24 ref) // Ist. Patol. speciale Vet. Univ., Milano, Italy. 1976.
- 107.- PRADELLA, G.; ANDREINI, G.; BERETTA, C. M.; POMPA, G. / (Gentamicin in newborn turkeys). Pharmacokinetics, tissue distribution and acute toxicity. Revista di zootecnia e veterinaria N°6: 511-515. (It, en) Ist. Farmacol. Vet. univ. milano. Italy. 1975.
- 108.- PRESTON, F. W.; SILVERMAN, M.; HENEGAR, G. C. and NEVERIL, E. "The excretion of kanamycin in bile and pancreatic fluid". Antibiotic Annual 7: 857-861. 1960.
- 109.- PREZIOSI, P. "Problemi protici di chemioantibioticoterapia".
- 110.- PULASKI, E. J.; TUBBS, R. S. "Inhibitory effects of kanamycin and diffusion into various body fluids". Antibiot Med. Clin. Ther (NY) 6: 589-593. 1959.

- 111.- QUIN, E. L.; MC HENRY, M. C.; TRUANT, J. P. and COX, F. "The use of kanamycin in selected patients with serious infections caused by Gram negative bacilli". Ann New York Acad. 132: 850-853. 1966.
- 112.- REGAMEY, C.; SCHABERG, D. and KIRBY, W. M. M. "Inhibitory effect of heparin on gentamicin concentration in blood". Antimicrob Agents chemother. 1: 329-332. 1972.
- 113.- RIFF LOUISE J. et al. "Pharmacology of gentamicin in man". The Journal of infectious diseases. 124 Supp. S98-S105. 1971.
- 114.- RIVIERE, J. E.; SHAPIRO, D. P. COPPOC, G. "Percutaneous absorption of gentamicin by the leopard frog, *Rana pipiens*". J. Vet. Pharmacol ther 2: 235-239. 1979.
- 115.- ROLLINS, L. D.; MERCER, H. D.; CARTER, G. G. and KRAMER, J. "Absorption, distribution, and excretion of penicillium and dihydrostreptomycin in dairy cows following intramammary infusion". J. Dairy Sci. 52: 1407-1414. 1970.
- 116.- ROSSELOT, J. P.; MESECK, E.; MURAWSKI, A.; HAMDAN, A.; JOYNER, C.; SCHMIDT, R.; MIGLIORE, D. and HERZOG, M. L. "Isolation, purification and characterization of gentamicin. In: In, Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Sylvester J. C. ed)". American Society for microbiology, Ann Arbor, Mich., pp. 14-16. 1964.
- 117.- ROSDAHL, N. and THOMSEN, V. F. "In vitro activity of gentamicin alone and in combination with other antibiotics". Acta path. Microbiol. scand. B, 79: 333-342. 1971.
- 118.- ROSDAHL, N. et al. "Aspects of the pharmacology of gentamicin during the neonatal period". Supp. 241: 119-123. Acta Path. Microbiol. Scand. Section b 81. 1973.
- 119.- SAIF, Y. M. and NESTOR, K. E. "Control of Mycoplasma meleagridis infection in turkey hatching eggs". Turk Res. P. 47 1972.
- 120.- SAKURAI, K.; KOLB, L.; NAIMAN, J. et al. "Effects of calcium ion on kanamycin activity". Am. Surg. 31: 165-170. 1965.
- 121.- SAN MARTIN CASAMADA, R. Tratado de Farmacodinamia. 1ª ed. Editorial Científico-médica, Barcelona. 1974.
- 122.- SARRE, S. G.; HAHN, F. E. "Mode of action of gentamicin". Transactions New York Academy of Sciences. 1967.

- 123.- SATALOFF, J.; WAGNER, S. and MEWDUKE, S. "Kanamycin ototoxicity in healthy men". Arch. Otolaryngol. 80: 413-417. 1964.
- 124.- SHLAES DAVID, M.; VARTIAN, C. and CURRIE, C. "Variability in DNA sequence of closely related nosocomial gentamicin-resistant Plasmids". The journal of infectious diseases. Vol. 148 N°6. 1983.
- 125.- SHULMAN, J. A.; SELLERS, T. F. "Chemotherapy of bacterial infections, en: drill's pharmacology in medicine". editado por Di Palma, J. R. Mc Grow-Hill book Company 4° ed. pas. 1729. 1971.
- 126.- SMITH, C. R. "A review of studies evaluating the pathophysiological effects of aminoglycosides in normal human volunteers (Proc. 12 th. Int. Cong. of Chemotherapy Florence, July 19-24, American Society for microbiology) // Cur. Chemother. Immunother. pp 833-835. 1981.
- 127.- SOLIS, J. and BARNETT, B. D. "Effectiveness of gentamicin sulfate against Paracolonobactrum arizonae infection of turkey poul". Poultr Sci 49: 1668. 1970.
- 128.- SORESEN, A. W. S.; SZABO, L.; PEDERSEN, A. and SCMARFF, "Correlation between renal function and serum half-life of kanamycin and its application to dosage adjustment". Postgrad. M. J. Suppl. 37-43. 1967.
- 129.- SPEYER, J. F.; LENGYEL, P. BASILIO, C. "Ribosomal localization of Streptomycin sensitivity". Proc. Natl. Acad. Sci. 48: 684. 1962.
- 130.- STEPHEN, E. L.; DERENDT, R. F. "Aerosol therapy for bacterial lung disease, in proceedings". Am coll. Vet. Intern. Med. 169-182. 1978.
- 131.- STEPHE, C.; EDBERG, D.; LEON, D.; SABATH, M. D. "Determination of antibiotic levels in body fluids; techniques / and significance". Antibiotics in laboratory Medicine.
- 132.- STUPP, H.; RAVEM, S.; SOUS, H.; et al. "Kanamycin dosage and levels in lar and other organs". Arch otolaryngol 86: 63-69. 1967.
- 133.- The Merck Veterinary Manual. Fifth Edition. Editorial // Board New Jersey Usa. 1979.

- 134.- TANAKA, N.; MASUKAWA, H.; NUREZAWA, H. "Structural basis of kanamycin for misciding activity". *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 26: 544. 1967.
- 135.- TOBIN, T. "Pharmacology review: Streptomycin, gentamicin and the aminoglycoside antibiotics". *J. Equine Med. Surg.* 3: 206-211. 1979.
- 136.- VERA-ROMAN, J.; KRISHNAKANTHA, T. P.; CUPPAGE, F. E. "Gentamicin nephrotoxicity in rats. I. Acute biochemical and ultrastructural effects". *Lab. Invest.* 33: 412-417. 1975.
- 137.- WAITZ, J. A. and WEINSTEIN, M. J. "Recent microbiological studies with gentamicin". *J. Infect. Dis.* 119: 335. 1979.
- 138.- WAGNER, J. "Pharmacokinetics". *Annual review of Pharmacology.* 26: 789-840. 1968.
- 139.- WANNER, M.; ZIV, G.; NICOLET, J.; NOELP, U. P. & ROESLER, H. "Experiments with the double isotope single-injection method for determining glomerular filtration rate and effective plasma flow in veal calves". *Research in Veterinary Science* 30: 339-340. 1981.
- 140.- WATANABE, T. "Infections drug resistance". *Scientific American*, 217 (6): 19-27. 1967.
- 141.- WATANAKUNAKORN, C. "Penicillin combined with gentamicin / or streptomycin: synergism against enterococci". *J. infect. dis.* 124: 581-586. 1971.
- 142.- WEINSTEIN, L. and WEINSTEIN, A. J. "The pathophysiology / and pathoanatomy of reactions to antimicrobial agents". *Adv. intern. Med.* 19: 109-135. 1974.
- 143.- WEILCH, H.; WRIGHT, W. W.; WEINSTEIN, H. I. and STAFFA, A. W. "In vitro and pharmacological studies with kanamycin". *Ann. New York Acad. Sc.* 76.
- 144.- WEST, B. A.; BRUMMETT, R. E. and HIMES, D. L. "Interaction of kanamycin and ethacrymic acid. Severe cochlear damage in guinea pigs". *Archs otolar.* 98: 32-37. 1973.
- 145.- WHELTON, A. "Intrarenal antimicrobial distribution modulating factors Therapeutic and Toxicologic implications". In: *Nephrotoxicity*, Ed. Fillastre, J. P. pp. 95-126. Masson Publishers, New York. 1978.

- 146.- YEARY, R. & SWANSON, W. "Aspirin dosages for the cat". / Journal of the American Veterinary Medical Association. 163: 1177-1178. 1973.
- 147.- YOSHIMURA, H.; ITOH, O.; YOWZAWA, S. "Microbiological / and thin-layer chromatographic identification of aminoglycoside". Antibiotics in Animal body. Jpn. J. Vet. Sci. 44: 233-239. 1982.
- 148.- YOSHIMURA, H.; ITOH, O. and YONEZAWA, S. "Microbiological and thin-layer chromatographic identification of benzylpenicillin and ampicillin in animal body". Jpn. J. // Vet. Sci. 43: 833-840. 1981.
- 149.- YOSHIMURA, H.; ITOH, O. YONEZAWA, S. "Microbiological / and thin-layer chromatographic identification of aminoglycoside antibiotics in animal body". Japanese Journal of Veterinary Science. 44 (2): 233-239. 1982.
- 150.- YOURASSOWSKY, E. "Posologie de la gentamicine. Aspects microbiologiques et pharmacologie". Table Ronde Gentamicine ARS Medici. 28: 19-24. 1973.
- 151.- YOURASSOWSKY, E. et al. "Cinetique de l'action de la gentamicine sur Ps. aeruginosa en bouillon de culture ordinaire et en serum". Revue therapeutique. Suppl. 1: 1. 1969.
- 152.- ZIV, G.; RISENBERG; TIRER, R. "The in vitro activity of / several antibiotics against Pseudomonas of bovine under origin". Zeutr. Veterinaarmed. Reihe B 17 (9): 963-969. 1970.
- 153.- ZIV, G.; SULMAN, F. G. "Distribution on aminoglycoside / antibiotics in blood and milk". Res. Vet. Sci. 17: 68-74. 1974.
- 154.- ZIV, G.; NONWS, J. F. M. & VAN GINNEKEN, C. A. M. "The / pharmacokinetics and tissue levels of polymycin B, coles tin and gentamicin in calves". J. Vet. Pharmacol. Therap. 5: 45-58. 1982.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA (B.C.)

- 1 B.C.- Adelman, M.; Evans, E. E.; Schentag, J. J. "Two-comparison of gentamicin and tobramycin in normal volunteers". *Antimicrob Agents Chemother* 22: 800-804. 1982.
- 2 B.C.- Brown, S.; Riviere, L.; Coppoc, G.; Hinsman, E.; Carlton, W.; Steckel, R. "Single intravenous and multiple intramuscular dose pharmacokinetics and tissue residue profile of gentamicina in sheep". *American Journal of Veterinary Research*, Vol. 46 N° 1 pags. 69-74. 1985.
- 3 B.C.- Davis, L. E.; Davis, CH.; Baggot, J. D. "Comparative pharmacokinetics in domesticated animals, in Harmison LT (ed), *Research Animals in Medicine*. Washington, DC, US Department of Health, Education, and Welfare, Publication N° (National Institutes of Health) 72-333, pp 715-732. 1977.
- 4 B.C.- Follath, F.; Vozeh, S.; Wenk, M. "Pharmacokinetic models and dosage regimens", in Gladtko Hermann (ed): *Pharmacokinetics*. New York, Gustav Fischer Verlag, pp 109-115. 1980.
- 5 B.C.- Gyselynck, A.; Forrey, A.; Cutler, R. "Pharmacokinetic of gentamicin: Distribution and plasma and renal clearance". *J Infect Dis* 124: 570-576. 1971.
- 6 B.C.- Kahlmeter, G. "Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin". *Scand J Infect Dis* 11 (Suppl 18): 15-40. 1979.
- 7 B.C.- Schentag, J. J.; Jusko, W. J.; Vance, J. W. et al. "Gentamicin disposition and tissue accumulation on multiple dosing". *J Pharmacokinet Biopharm* 5: 559-579. 1977.
- 8 B.C.- Wilson, R. C.; Whelan, S. C.; Coulter, D. B.; Mahaffey E. A.; Mahaffey, M. B.; Huber, T. L. "Kinetics of gentamicin after intravenous, intramuscular, and intratracheal administration in sheep". *American Journal of Veterinary Research*, vol 42 N°11, pages 1901-1904. 1981.