



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA  
Y ZOOTECNIA

FARMACOCINÉTICA DE DOSIS ELEVADAS DE  
AMIKACINA EN VACAS Y TIEMPO DE RETIRO EN EL  
ORDEÑO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

PRESENTA  
**SAYURI SILVIA HAYASHIDA VALDÉS**

Asesor de Tesis:  
MVZ Héctor Salvador Sumano López



México D. F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## DEDICATORIA

*Por lo que significan...*

A mis abuelos que me dejaron lo más valioso que tengo y me demostraron que la grandeza existe,

A Gizmo y Olguer, que me regalaron siempre lo mejor de ellos y me acompañaron tantos años,

A ti (que siempre te pienso), porque te lo debo y espero de nuevo la oportunidad,

A todos y cada uno de los que se fueron, porque a pesar del poco tiempo, valió la pena.

A los que creen en mí, y sobretodo, a los que no.

## AGRADECIMIENTOS

*Gracias a Dios, porque estoy aquí.*

*Gracias...*

Ma, por tu ejemplo de coraje, por todo lo que haces y lo que me das

Papá, por lo que eres

Midori, por los buenos tiempos

... Y porque la incredulidad también da fuerza.

*Gracias...*

Por ayudarme a crecer, por ser parte y apoyarme en todo.

*Gracias...*

A mi Facultad, al Departamento de Fisiología y Farmacología y al centro de cómputo (y todos los que estuvieron conmigo), por ser mi casa y aguantarme tanto tiempo,

A quienes fueron o no mis maestros; pero me enseñaron algo y a los que alguna vez me escucharon y dieron consejo,

A mi asesor, por todo lo que le he podido aprender, como maestro y como persona, y sobretodo por su ayuda y tiempo.

*Gracias...*

A los pocos; pero grandes amigos que estuvieron y a los que siguen conmigo;

Y a todos los que hicieron más que preguntar.

## CONTENIDO

	Página
RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
RESULTADOS .....	14
DISCUSIÓN .....	15
LITERATURA CITADA .....	18
CUADROS Y FIGURAS .....	24

## CONTENIDO

	Página
RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
RESULTADOS .....	14
DISCUSIÓN .....	15
LITERATURA CITADA .....	18
CUADROS Y FIGURAS .....	24

## RESUMEN

**Hayashida Valdés Sayuri Silvia. FARMACOCINÉTICA DE DOSIS ELEVADAS DE AMIKACINA EN BOVINOS Y TIEMPO DE RETIRO EN EL ORDEÑO (bajo la dirección de Héctor Salvador Sumano López).**

Se realizó un estudio farmacocinético de dosis elevadas de amikacina en vacas productoras de leche, con la finalidad de determinar si es factible la utilización de dicho fármaco en un esquema de dosis bolo (una vez al día). Asimismo, se determinó la presencia del antibiótico en la leche, luego de su administración por tres días para demostrar que su permanencia en leche es breve y por lo tanto, el periodo de descanso es corto. Aunado a estas pruebas, se realizó un monitoreo de la función renal antes y después del tratamiento, para demostrar que la utilización de este fármaco en dosis elevadas, no produce un daño renal significativo, permitiendo su uso como se propone en este experimento. Se encontró que dada su farmacocinética, la amikacina, puede ser administrada una vez al día, mostrando buena actividad antibacteriana debida a la concentración sérica que alcanza y su efecto post-antibiótico. Además, la presencia de amikacina en leche es nula a partir de la tercera ordeña, posterior a la última administración y no se encontraron modificaciones sustanciales en los niveles de creatinina y urea séricas de las vacas, después de ser tratadas con amikacina. Con esto se concluye que la administración de 25 mg/kg de amikacina una vez al día en los bovinos, es menos tóxica, más eficaz y permite un menor manejo del animal enfermo.

## INTRODUCCIÓN

Día a día la creciente necesidad de contar con fármacos eficaces para el tratamiento de las enfermedades en los animales, ha llevado a la industria farmacéutica a desarrollar productos que, además de permitir al Médico Veterinario establecer un tratamiento adecuado, permitan su administración de tal manera que no representen gastos económicos, de tiempo y esfuerzo innecesarios en la práctica profesional. En este sentido, un antibiótico que realmente sea útil debe poseer una eficacia comprobada y a su vez, que los productos destinados al consumo sean inocuos para el ser humano y para el entorno ecológico.

En la actualidad, y desde hace 5 décadas, los aminoglucósidos constituyen una de las opciones en la terapia antibacteriana, particularmente en pacientes de alto riesgo con infecciones graves y persistentes por Gram - aeróbicos, a pesar de la introducción a la veterinaria de nuevos y eficaces agentes como los carbapenems, monobactams y fluoroquinolonas<sup>1</sup>. Esto se debe a que los aminoglucósidos presentan muchas ventajas sobre otros antibióticos, entre las que destacan:

- Rápida y potente actividad antibacteriana contra un buen número de bacterias susceptibles.
- Capacidad de sinergia con  $\beta$ -lactámicos, aunada al efecto post-antibiótico que poseen.
- Costo accesible.
- Escasa incidencia de resistencia bacteriana cuando se usan racionalmente y que de acuerdo con muchos autores, se mantiene constante.<sup>1-7</sup>
- Reducida nefrotoxicidad cuando se le utiliza en esquemas de administración racionales.

Dentro de los aminoglucósidos disponibles para Medicina Veterinaria en México, se cuenta con la gentamicina, la estreptomycin, la dihidroestreptomycin, la kanamicina, la neomicina y la

amikacina, todos ellos, excepto la última, pueden utilizarse tanto por vía oral como por vía sistémica.

La amikacina ((S)-O-3-Amino-3-deoxi-.alfa.-D-glucopiranosil-(1->6)-O-[6-amino-6-deoxi-.alfa.-D-glucopiranosil-(1->4)]-N1-(4-amino-2-hidroxi-1-oxobutilo)-2-deoxi-D-streptamina) es un aminoglucósido sintético, derivado de la kanamicina A, la cual es producida por el *Streptococcus kanamicetus*. Su estructura química se muestra en la figura 1. Es una sustancia básica, como todos los aminoglucósidos, soluble en agua y de bajo peso molecular (585.61 Da). A diferencia de otros aminoglucósidos, la amikacina es estable tanto en polvo como en solución a un pH ligeramente alcalino.

Los aminoglucósidos en general y la amikacina por ende, poseen una excelente actividad contra enterobacterias, incluyendo cepas patógenas y resistentes de *E. coli*, *Pseudomona aeruginosa*<sup>8,9</sup>, *Arcobacter bruzleri*<sup>10</sup> y especialmente la amikacina se considera notablemente activa contra *Salmonella typhimurium*<sup>11</sup> y *Pasteurella multocida*<sup>12</sup>.

Inicialmente, los aminoglucósidos se utilizaron para tratar infecciones por *S. aureus*. Sin embargo, debido a la rápida resistencia que se generó y el posterior estudio de su mecanismo de acción, su uso se dirigió más a tratar infecciones por Gram - y algunos estafilococos.<sup>13,14,15</sup> Asimismo, se reconoce que la amikacina posee el espectro más amplio de todos los aminoglucósidos<sup>7,16</sup> ya que existe suficiente evidencia de que ésta es resistente a las enzimas que inactivan a otros fármacos de esta familia<sup>7</sup>. Debido a las características fisicoquímicas de la amikacina, al ser una molécula hidrofílica - anfifílica, atraviesa la membrana bacteriana externa por medio de difusión y alcanza el espacio periplásmico con facilidad. Esto no sucede con otros aminoglucósidos que deben ser llevados al interior de la bacteria por un mecanismo de transporte activo. Se ha postulado que esta diferencia en la capacidad de difusión es en parte responsable del mecanismo por medio del cual la amikacina mantiene su actividad antibacteriana en microorganismos resistentes a otros aminoglucósidos.

Adicionalmente, una parte de las moléculas de amikacina penetran la membrana interna citoplasmática a través de un mecanismo activo oxígeno-dependiente. Una vez que la amikacina se une a los polisomas en el citoplasma bacteriano, se da una inhibición irreversible de la síntesis protéica<sup>17</sup>, lo que sucede a nivel de la subunidad ribosomal 30s.<sup>2, 13,14,15,16,18,19,20</sup>

La concentración mínima inhibitoria (CMI) requerida difiere según el microorganismo considerado<sup>18</sup>. La gentamicina, uno de los aminoglucósidos más activos presenta valores de CMI de 3 a 5 µg/ml para la mayoría de los microorganismos contemplados en su espectro.<sup>2, 13, 15</sup> De igual forma, los informes respecto a la CMI requerida por amikacina sobre microorganismos aislados de casos clínicos en animales son diversos, Zurich *et al*<sup>13</sup> reportan una CMI<sub>90</sub> para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* de entre 2-4, 0.5-4 y 1-16 µg/ml, respectivamente. Prescott y Baggot<sup>19</sup> encontraron una CMI<sub>90</sub> de 2.8 µg/ml para el *S. aureus* y 16 µg/ml para *P. aeruginosa*, y de 2 a 4 µg/ml en el caso de *E. coli*, *Salmonella spp*, *Proteus spp* y *K. pneumoniae*.

La farmacocinética de los aminoglucósidos es semejante en todos los mamíferos domésticos.<sup>20,21</sup> En estudios anteriores se ha encontrado una rápida y completa absorción luego de su administración intramuscular<sup>3, 14, 15, 20, 21, 22, 23</sup>. De este modo, se generan en el caso de la gentamicina y la estreptomina, concentraciones plasmáticas máximas de 20 a 25 µg/ml entre los 14 y 120 minutos después de su aplicación.<sup>3, 20, 22</sup> En caprinos, utilizando 10 mg/kg por vía intramuscular de amikacina, se informa una vida media de absorción ( $t_{1/2\text{ ab}}$ ) de 0.24 h<sup>23</sup>, en tanto que otros autores reportan que al administrar 5 mg/kg por vía intramuscular en terneros se obtuvo una  $t_{1/2\text{ ab}}$  de 39 minutos, generando  $C_{\text{max}}$  de 32.3 y 19.6 µg/ml, respectivamente<sup>24</sup>. En otros estudios la dosis utilizada ha sido de 7.5 mg/kg 1 ó 2 veces al día.<sup>24-26</sup> Adicionalmente se ha informado, en medicina humana, que cuando se administra amikacina por vía IM, su absorción es más lenta que la de la gentamicina y después de una hora y media alcanza su máxima concentración sérica, y a pesar de que su vida media oscila entre 2 y 3 horas, por su efecto post antibiótico pueden administrarse con intervalos mucho más prolongados<sup>27</sup>.

En terneros lactantes y caprinos se informaron valores para la amikacina de  $t_{1/2ab} = 6.2$  y  $1.4$  h, respectivamente<sup>23, 24</sup> y un volumen de distribución restringido de  $0.24 \pm 0.11$  L/kg en terneros. La distribución de la amikacina, como en los demás aminoglucósidos, es rápida pero limitada al espacio extracelular<sup>2, 16, 18, 14, 15, 20, 22, 28</sup>; no obstante, genera concentraciones terapéuticas adecuadas en pulmones, pericardio, peritoneo, fluido sinovial, especialmente en riñón y el tracto urinario.<sup>3, 13, 14, 15, 28</sup>

En lo que respecta a la dosis recomendada de amikacina, se puede recurrir a lo propuesto por Tudor, *et al*<sup>29</sup> quienes encontraron para la gentamicina que, en vez de administrarla a dosis de  $2.2$  mg/kg cada 8 horas en caballos, se podía administrar 3 veces más dicha dosis cada 24 horas. Ellos concluyen que la gentamicina a la dosis especificada puede brindar concentraciones plasmáticas óptimas contra bacterias susceptibles a dicho agente.

Aunque tradicionalmente, los aminoglucósidos han sido administrados en múltiples dosis (cada 8-12 horas), dentro del entorno clínico se ha ido estandarizado que una dosis de  $8$  mg cada 8 horas ya no es una práctica aceptable. La experiencia clínica de los últimos 50 años, ha mostrado que la administración de dosis múltiples incrementan la dificultad para apegarse al esquema en granjas y establos, representa un mayor estrés para el paciente y mayor trabajo y costos para el veterinario. Más aún, para que la dosificación múltiple de los aminoglucósidos sea adecuada, se requieren conocimientos de su farmacocinética y un monitoreo muy riguroso de los niveles séricos del fármaco y de la función renal. En países con tecnología avanzada se implementó en la década de los 90s el denominado: "monitoreo terapéutico" y ha sido usado ampliamente para dirigir y ajustar las dosis y conseguir así una máxima eficacia, minimizando la toxicidad.

En hospitales de animales de compañía (perros, gatos y caballos) se consideraba, dentro del costo del tratamiento de un paciente con aminoglucósidos, la vigilancia terapéutica o medición de las concentraciones plasmáticas del agente antibacteriano en un par de ocasiones durante el intervalo entre dosis. Evidentemente, el número de intervenciones se elevaba tanto que era necesario manejar catéteres permanentes y otro nivel de atención. Era común detectar que se lograban 3 o

más niveles máximos (Cpmax) durante el curso de una terapia con gentamicina a lo largo de unos días haciendo difícil la elección de dosis e intervalo de dosificación. Adicionalmente, existen otros problemas importantes asociados a las dosis estándar: los niveles subterapéuticos (picos bajos) en antimicrobianos que se reconocen son clasificados como “concentración-dependientes”<sup>19</sup>. Así que, dada la inconveniencia para los pacientes debido a la administración frecuente, la sincronización inexacta de la administración del fármaco (dosis e intervalo de dosificación variables), el muestreo de la sangre y los costos inherentes a la interpretación de los niveles plasmáticos del mismo, se iniciaron los estudios para aplicar dosis únicas en veterinaria.

Después de su administración parenteral, los aminoglucósidos se eliminan casi por completo por vía renal, por filtración glomerular<sup>14,16,18,19,29,28</sup>. Según algunos estudios, la amikacina se excreta inalterada por orina en ovinos, cabras y terneros, en un 75, 59 y 50%, respectivamente. En humanos se ha reportado que más del 90% del fármaco es excretado por el riñón en su forma activa por filtración glomerular, en las primeras 8 horas. El 100% es eliminada en 24 horas<sup>27</sup>. Una fracción de esos aminoglucósidos, sin embargo, es reabsorbida en el túbulo proximal por medio de un sistema de transporte de las células basolaterales. El límite de captación de estos antibióticos policatiónicos tiene lugar en varios sitios de unión en las células del borde de cepillo situadas en el túbulo proximal.<sup>30</sup>

Los aminoglucósidos se acumulan dentro de los lisosomas, y cuando son administrados repetidamente bajo un régimen de multidosis, incrementan notablemente su tamaño debido a la acumulación de antibiótico en su interior.<sup>30</sup>

La pérdida de la integridad de la membrana lisosomal, así como la pérdida en su continuidad, promueven la liberación de las enzimas proteolíticas y el antibiótico hacia el citosol. Esto provoca necrosis celular y la subsecuente falla renal.<sup>30</sup>

Es así como, desde 1983, se demostró que existe una correlación entre la toxicidad renal de los aminoglucósidos y su acumulación y retención en las células del túbulo proximal renal<sup>31,32</sup>. Entre el

8 y el 25% de los casos en humanos presentan, durante su uso, un deterioro leve de la función renal, casi siempre reversible.<sup>33</sup> Bajo el régimen de dosificación convencional, el riñón es incapaz de excretar por completo la dosis de aminoglucósido, por lo que se ha asociado la incidencia del deterioro en la función renal, al intervalo de dosificación del aminoglucósido.<sup>30</sup> Cabe mencionar que la necrosis tubular es frecuentemente acompañada de una regeneración tubular y proliferación peritubular, por lo que la nefrotoxicidad es reversible hasta cierto punto.<sup>34</sup>

Si se considera que el mecanismo fundamental de nefrotoxicidad de los aminoglucósidos está relacionada con la presencia del fármaco en el túbulo proximal y su capacidad de interactuar y alterar el metabolismo de los fosfolípidos aniónicos, provocando cambios en las propiedades de la membrana celular y su destrucción por pérdida de la permeabilidad selectiva, es importante señalar lo siguiente:

1. La acumulación no es dosis - dependiente
2. Concentraciones elevadas de un aminoglucósido NO acumulan más fármaco en riñón que concentraciones bajas.
3. A mayor dosis NO hay mayor toxicidad. Lo que afecta tanto riñón como vestíbulo en el oído es la presencia constante del aminoglucósido.

En virtud de lo anterior, el impacto que tiene la correcta planificación de la dosificación sobre la toxicidad renal puede ser explicado por un modelo de acumulación no-lineal del fármaco. La captación de aminoglucósidos dentro del tejido renal no es proporcional a la concentración sérica obtenida durante el tratamiento por medio de la dosis pulso (una dosis elevada una sola vez al día) y se ve limitado por un sistema de saturación de baja concentración. Asimismo, la velocidad de penetración dentro de las células tubulares es más lenta cuando la concentración sérica alcanza 10-15 µg/ml.<sup>35</sup> Estos valores generalmente son alcanzados o excedidos cuando los aminoglucósidos se administran en forma de dosis pulso, especialmente la amikacina.

Debido a que la captación específica es saturable, niveles máximos altos de aminoglucósidos no resultan determinantes para una acumulación renal.<sup>35,36</sup> De acuerdo con esos datos, la

nefrotoxicidad inducida por amikacina no está asociada preponderantemente a concentraciones séricas máximas altas por un periodo limitado. De forma contraria, las concentraciones de o por arriba de 2 µg/mL de gentamicina y tobramicina por tiempo prolongado (que se logran en la mayoría de los casos a dosis habituales), sí han sido asociadas a nefrotoxicidad.<sup>37,38,39</sup>

Cabe señalar también que la consecuente salida de iones intracelulares ( $K^+$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ ), proteínas y enzimas, debida a la acumulación de aminoglucósidos en la corteza renal, provocan un mecanismo de retroalimentación nefrotubular cuando éstos son detectados por la mácula densa, induciendo así una vasoconstricción del glomérulo, que finalmente se expresa como una disminución en la función renal.<sup>40,41,42</sup>

Los aminoglucósidos exhiben diferencias importantes en cuanto a su toxicidad renal y auditiva en humanos, aunque es desconocida la relación entre estructura e incidencia de estos efectos tóxicos.<sup>2</sup> Éstos constituyen un obstáculo relevante en humanos pero escaso y mal definido en perros, gatos y caballos y literalmente ausente en vacas.<sup>2,13,14,16,18-21</sup> Así pues, la toxicidad se relaciona con la extensión de la terapia, la función renal previa, la edad, entre otros factores<sup>3, 18, 28</sup> y como se ha documentado todo esto tiene un impacto mucho menor en veterinaria.<sup>13</sup> Sin embargo, cabe señalar que es de gran importancia la identificación oportuna de nefrotoxicidad durante una terapia.

Clínicamente, la presencia de nefrotoxicidad puede identificarse cuando hay un incremento en las concentraciones séricas de creatinina basales en 0.5 mg/L, o un 50% de incremento, en 2 ocasiones consecutivas, en cualquier momento de la terapia ó hasta una semana después de concluída<sup>43, 44</sup>, aunque otros autores consideran como nefrotoxicidad cuando se presenta un incremento del 25% en los niveles de creatinina sérica.<sup>45, 46</sup>

En humanos, los estudios de toxicidad renal se llevan a cabo comparando la morfología de los lisosomas y la función celular de los túbulos proximales 4 días después de administrar la amikacina.<sup>47</sup> Se ha reportado que la amikacina, a diferencia de otros aminoglucósidos, como la

tobramicina y gentamicina, produce una menor sobrecarga en los lisosomas y no ocasiona pérdida de la función de la fosfolipasa A. <sup>48, 49</sup> Por otro lado, últimamente se ha propuesto que el riesgo de nefrotoxicidad es mayor cuando el tratamiento con aminoglucósidos se prolonga por más de 6-7 días. <sup>50, 51</sup>

La amikacina presenta menor nefrotoxicidad respecto a gentamicina, <sup>18,20,22,28</sup> probablemente debido a una menor captación por el parénquima renal y aunque presenta elevada tendencia a la acumulación en el órgano de Corti, no se ha informado de toxicidad especial a este nivel <sup>15</sup>. Asimismo, la amikacina parece ser significativamente menos nefrotóxica que la netilmicina. <sup>52</sup> A su vez, la tobramicina, gentamicina e isepamicina son menos nefrotóxicas que la netilmicina y mucho más que la amikacina. <sup>30</sup>

Debido a estas observaciones, se han conducido evaluaciones de la función renal en casos de dosis bolo de aminoglucósidos, la cual representa una ventaja pues se minimiza la exposición repetida y la nefrotoxicidad. <sup>30</sup> No obstante será necesario revisar los informes de incremento en la oto y nefrotoxicidad cuando se administran aminoglucósidos con ciclosporina, vancomicina, anfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), bloqueadores neuromusculares y medios de contraste radiográficos. <sup>13</sup>

A la fecha, se ha demostrado que los aminoglucósidos y fundamentalmente la amikacina, pueden ser administrados una vez al día sin disminuir su eficacia, más aún aumentándola y disminuyendo su toxicidad <sup>53</sup>. El efecto post antibiótico que poseen sobre los bacilos Gram negativos aerobios permite que concentraciones por debajo de la CMI de los microorganismos, tiene una acción continua sobre las bacterias, produciendo su lisis de manera más eficiente. Así pues, la administración de una mayor dosis de amikacina una vez al día, aumenta la eficacia de este antibacteriano, ya que dicha eficacia depende del pico sérico alcanzado. <sup>14,16,18,19, 54</sup> En principio, el régimen de administración de múltiples dosis/día se basa en el hecho de que la eficacia terapéutica requiere que el nivel sérico del antibiótico se mantenga por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para el organismo blanco durante todo el curso de la terapia. Como se ha

comentado, la validez de ésta suposición para los aminoglucósidos ha sido fuertemente discutida durante la década pasada. Desde esas fechas, las estrategias de dosificación de los aminoglucósidos han sufrido una rápida y constante evolución, con el objeto no sólo de minimizar la toxicidad, sino también reducir las fallas en el tratamiento, la morbilidad y la mortalidad.

La nueva dosificación en pulsos tiene como objetivo lograr un valor muy elevado de C<sub>pmax</sub> para optimizar su eficacia y dado que el ingreso del aminoglucósido a las células renales no depende de la concentración, la toxicidad no se incrementa, en todo caso se disminuye al reducirse el número de días de tratamiento. Esta dosis pulso fue utilizada por primera vez por Labowitz<sup>55</sup> y posteriormente retomada por numerosos grupos durante los años 80, debido a su comparable seguridad y eficacia y a la fecha ha ganado rápidamente popularidad en todo el mundo.

Para el año 2000, se utiliza este esquema en casi el 80% de los tratamientos con aminoglucósidos en medicina humana. En varios estudios toxicológicos realizados en animales, se ha demostrado claramente que la división de la dosis total en muchas dosis pequeñas ocasiona nefrotoxicidad con mayor frecuencia y severidad, comparada con la dosis pulso.<sup>56,57,58,59</sup> Se ha reportado que en humanos, la cantidad de netilmicina o gentamicina acumuladas en el riñón es 30-50% más alta después de la administración continua comparada con la dosis pulso de la misma dosis total.<sup>36,60,61</sup>

Como refuerzo a la dosificación en pulsos Galloe *et al*<sup>62</sup> concluyeron que no existe una diferencia significativa en términos de eficacia ni seguridad entre el régimen de una sola dosis y el de multi-dosis con monitoreo; pero que el régimen de una sola dosis/día, a un rango de dosificación elevado, era más seguro que la aplicación de dosis múltiple sin monitoreo farmacológico, como sucede en la mayoría de los países en desarrollo. Ferriols-Lisart y Alos-Alminana<sup>63</sup> concluyeron que la dosificación de pulso es terapéuticamente más efectiva y menos nefrotóxica. Similarmente, Barza *et al.*<sup>64</sup> concluyeron que, comparado con la dosificación múltiple, la dosificación una vez al día de aminoglucósidos en pacientes sin debilitamiento de la función renal pre-existente es igual de efectiva y tiene un riesgo significativamente más bajo tanto de nefrotoxicidad, como de ototoxicidad. También observaron que la eficacia en la dosificación de pulso fue superior en los

casos clínicos con un mayor porcentaje de aislamientos bacterianos.<sup>33,65,66</sup> Cabe destacar que la dosis pulso resulta mucho más útil cuando el tratamiento será administrado en un periodo corto (menos de 7 días). La ventaja del régimen de dosis pulso no se justifica cuando el tratamiento es prolongado.<sup>67</sup>

## HIPÓTESIS

- 1) La administración intravenosa, así como la intramuscular, de 25 mg/kg de amikacina a vacas Holstein-Friesan en producción tiene una cinética tal, que permite la dosificación del fármaco cada 24hrs, logrando tener un efecto antibiótico suficiente durante todo el intervalo de dosificación.
- 2) La amikacina en leche tiene una duración de eliminación relativamente corta por estas vías, en comparación con otros aminoglucósidos, estimada en 2-4 días.
- 3) La aplicación de 25 mg/kg de amikacina a vacas Holstein-Friesan en producción por 5 días consecutivos no induce daño renal apreciable mediante la determinación de los perfiles renales

## OBJETIVOS

1. Determinar la farmacocinética que se logra con la administración intravenosa e intramuscular de 25 mg/kg de amikacina a vacas.
2. Evaluar la presencia de amikacina en leche mediante la prueba de inhibición del crecimiento del *Bacillus stearothermophilus* con la prueba denominada Delvotest®
3. Demostrar mediante pruebas plasmáticas de función renal (niveles de creatinina, urea y albúmina séricas), que el uso de amikacina en dosis elevadas (25 mg/kg/día), no genera daño renal durante un tratamiento de 5 días.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

La fase experimental se realizó en el "Rancho el Mirador", ubicado en el municipio de Cuautitlán Izcalli, Estado de México. Se encuentra al noroeste del Valle de México, en la porción centro - oeste del Estado de México, con una altitud media sobre el nivel del mar de 2,252 m, con un clima templado sub húmedo (temperatura media anual entre 5 y 12 °C).

### **Fase farmacocinética**

Para la determinación de la farmacocinética de la amikacina por vía IV y por vía IM se trabajó con 10 vacas, con un peso promedio de  $485 \pm 12.5$  kg. a las cuales se les aplicó el producto Parmikacina® de Lab. PARFARM por vía IV y después de 21 días, por vía IM a una dosis de 25 mg/kg en ambas ocasiones. Posterior a la inyección del preparado vía la vena yugular o vía IM a nivel de la grupa, se tomaron muestras de sangre de los animales en los siguientes tiempos: 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5 3, 4 6, 10, 12, 18 y 24 horas. Las muestras se centrifugaron (5000 g), se separó el suero y se mantuvieron en congelación hasta el momento del procesamiento, mediante el análisis microbiológico de difusión en agar.<sup>58</sup>

Este método permitió la cuantificación de la actividad/concentración de amikacina. Para ello se realizó una curva de calibración de diluciones estándares fluctuando entre 200 a 0.39 µg/ml de la sal pura de sulfato de amikacina (99.5%) diluida con suero de la especie problema y una solución bacteriana 1.0 del estándar de McFarlandde de *Bacillus subtilis* como microorganismo detector. La incubación se realizó a 33°C durante 18 horas, como lo ilustra la figura 2.

Los datos para actividad-concentración contra tiempo se procesaron mediante el programa de cómputo farmacocinético PKAnalyst\*\* utilizando el modelo 7 para la vía intravenosa y el modelo 14 para la vía intramuscular, siguiendo las siguientes fórmulas :

$$\text{Modelo 7: Concentración (tiempo)} = Ae^{-\alpha \cdot \text{Tiempo}} + Be^{-\beta \cdot \text{Tiempo}}$$

$$\text{Modelo 14: Concentración (tiempo)} = Ae^{-\alpha \cdot (\text{Tiempo} - T_{\text{latencia}})} + Be^{-\beta \cdot (\text{Tiempo} - T_{\text{latencia}})} + Ce^{-KA1}$$

Las variables determinadas fueron:

- $T_{1/2\beta}$  = vida media de la fase de eliminación;
- $T_{1/2ab}$  = vida media de la fase de absorción;
- AUC = Área bajo la curva tiempo-concentración;
- $Cp_{\text{max}}$  = Concentración plasmática máxima;
- $T_{\text{max}}$  = Tiempo para la  $Cp_{\text{max}}$ ;
- $\beta$  = Constante híbrida de eliminación seguida de la  $Cp_{\text{max}}$  ó fase de post-distribución;
- $Vd_{\text{AUC}}$  = Volumen de distribución del área bajo la curva para la vía intravenosa;
- $Cl_s$  = Aclareamiento ó depuración sistémica;
- $Vd_{\text{ss}}$  = Volumen aparente de distribución en el estado estable;
- $Vd_c$  = Volumen aparente de distribución del compartimento central;
- $Cp_0$  = Concentración plasmática al tiempo cero.

Los cálculos se basaron en las fórmulas propuestas por Riviere<sup>28</sup>. El análisis estadístico para estos datos se llevó a cabo usando un análisis de varianza factorial y prueba Bonferroni<sup>\*\*\*</sup>.

### **Fase de inocuidad renal**

Para la evaluación de la inocuidad renal de la amikacina en vacas, se utilizaron 20 animales F1 Holstein – Friesan, con un peso promedio de  $385.5 \pm 41.86$  kg, clínicamente sanas, sin antecedentes de tratamientos con antimicrobianos y sometidas al mismo sistema de manejo.

---

\*\* MicroMath Sci. Salt Lake City Utha, 1996.

Los animales se dividieron en dos grupos de 10 cada uno, de forma aleatoria. En el grupo 1 se aplicó la amikacina por vía endovenosa lenta y en el grupo 2 por vía intramuscular en el anca del animal.

Cada vaca recibió una dosis de 25 mg/kg/día del producto Parmikacina® de Lab. PARFARM durante 5 días, a fin de evaluar los posibles efectos nefrotóxicos de la amikacina. Para ello se tomaron muestras de sangre el primer día y al quinto día de tratamiento. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Diagnóstico Clínico del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M., donde se obtuvieron los niveles de urea, creatinina, urea, electrolitos y pH plasmáticos.

#### **Fase de eliminación**

Para esta fase, se utilizaron 10 vacas Holstein-Friesian en etapa de producción superior a los 140 días y que son ordeñadas 2 veces al día. Se les administraron 25 mg/kg IM de amikacina por tres días. Se tomaron muestras de leche en cada ordeña previo al tratamiento, durante el mismo y los 2 días siguientes de la última aplicación. Las muestras se procesaron inmediatamente utilizando la prueba de Delvotest® a fin de determinar el posible tiempo de retiro de la ordeña de los animales tratados con amikacina a la dosis especificada.

---

\*\*\* JMP.SAS Company, 1996.

© DSM Food Specialties. Wateringseweg 1, Delft PO Box 1, 2600 MA Delft. The Netherlands

## RESULTADOS

El método microbiológico resultó adecuado para la determinación rápida del antibiótico en plasma, la que se efectuó dentro de las 18 h de iniciada la incubación, obteniéndose una  $R^2$  de determinación en la regresión lineal de 0.98. La figura 3 muestra la curva de recuperación de amikacina, obtenida por el método de halo de inhibición descrita por Bennet *et al.*<sup>58</sup>

Los datos de concentraciones plasmáticas obtenidos en función del tiempo, tanto para la vía IV como para la IM a la dosis de 25 mg/kg del preparado de amikacina, se presentan en las figuras 4 – 12 y el promedio de estos valores en la figura 13. En el cuadro 1 se presentan las concentraciones plasmáticas promedio  $\pm$  DE y en el cuadro 2 se presentan los valores farmacocinéticos obtenidos para los dos grupos (IV e IM) y las diferencias estadísticas entre ellos mediante pruebas de Bonferroni, se presentan en forma de literales.

En cuanto a la inocuidad renal de la amikacina, en el cuadro 3 y figura 14, se presentan los datos promedio e individuales correspondientes a este ensayo. En ellos resulta evidente que no hay modificaciones sustanciales en los perfiles renales y que ninguno de los valores medidos sale de los límites máximos ni mínimos señalados como normales.

Las 160 pruebas de Delvotest® realizadas para la fase de eliminación arrojaron los siguientes datos:

En el 70% de las vacas (7/10) se detectó la presencia de amikacina (inhibidor de crecimiento) durante el tratamiento y hasta las dos últimas ordeñas posteriores a la última aplicación, y en el 30% (3/10) en una ordeña después. En ninguna de las vacas se detectó la amikacina a partir de la tercera ordeña, posterior a la última administración, como se muestra en el Cuadro 4.

## DISCUSIÓN

La amikacina posee uno de los espectros antibacterianos más potentes y amplios de entre los aminoglucósidos y en comparación con la mayoría de los antimicrobianos. De acuerdo con la literatura, los valores de CMI<sub>90</sub> para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella sp* y *Proteus sp* fluctúan entre 2-4 µg/ml y para *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa* los valores de CMI<sub>90</sub> son de entre 2.8 µg/ml y 1-16 µg/ml respectivamente. Considerando estos valores y las curvas de concentración/actividad de este ensayo, se pueden detectar concentraciones antibacterianas útiles

hasta las 18 horas post-inyección IM. Este dato es importante porque se cuenta con un tiempo más que suficiente para lograr una respuesta clínica adecuada, sobretodo si se considera, como se menciona en la introducción que, parte del efecto de los aminoglucósidos administrados en dosis pulso, se basa en el denominado “efecto postantibiótico”, mismo que ha sido definido como suficiente para cubrir las cuatro horas restantes para el intervalo de dosificación de 24 horas.<sup>27</sup>

También es de destacarse la existencia de un elevado valor de la C<sub>max</sub> (136.69 µg/ml) y del C<sub>s<sub>0</sub></sub> (164.7 µg/ml) con la dosis de 25 mg/kg/día. Estas concentraciones tan elevadas no significan un riesgo nefrotóxico u ototóxico como se ha demostrado en medicina humana<sup>35,36,48</sup>; pero representan una posibilidad importante de lograr un gradiente de concentración marcado entre el compartimiento central (plasmático) y el periférico (tejidos).

A su vez, resulta factible suponer que esto se traducirá en mayores concentraciones titulares y con ello la posibilidad de tener mejores resultados clínicos dado que la eficacia de este antibacteriano se define como dependiente de la concentración, esto es de los valores de C<sub>max</sub> y C<sub>s<sub>0</sub></sub>.<sup>19</sup> En otras palabras, cuanto mayor sea la relación C<sub>max</sub>/CMI, más rápida será la muerte bacteriana.

Considerando lo anterior, este esquema resulta superior a la aplicación de dosis bajas y en tres ocasiones al día pues no se logran los picos mencionados en las concentraciones y la eficacia será consecuentemente baja. No obstante, sería deseable utilizar este ensayo como base para realizar evaluaciones clínico-comparativas controladas y con varias entidades patológicas – bacterianas como: mastitis por enterobacterias, mastitis crónicas, neumonías, septicemias, etc.

Además del razonamiento anterior, es factible suponer que el esquema en pulsos descrito en este ensayo tienda a reducir la presentación de resistencias bacterianas por comparación al esquema de dosis múltiple dado que evita el denominado fenómeno de adaptación bacteriano que se da con los aminoglucósidos y que no se presenta con intervalos de dosificación más prolongados.<sup>33,65</sup> Este efecto ya ha sido reconocido en medicina humana, razón por la cual el 80% de los tratamientos que se eligen para humanos se basan en lo propuesto aquí para amikacina.<sup>56-59</sup>

Por otro lado, es importante destacar que en condiciones de dosis habituales se sabe que la amikacina es menos nefrotóxica que la gentamicina<sup>18,20,22,28</sup> y es factible suponer que el esquema de dosis elevadas e intervalo de dosis prolongado aquí propuesto para amikacina permite un tiempo de eliminación de este antibacteriano a partir de las células renales y por ende, menos toxicidad.<sup>66</sup> Esto significa que la captación de amikacina por las células de los túbulos proximales del riñón no depende de la concentración en suero sino de la presencia o estancia prolongada en plasma a bajas concentraciones.<sup>35</sup>

En consecuencia, estos estudios farmacocinéticos, asociados a los de toxicidad y complementados con los de persistencia de amikacina en muestras de leche, permiten asegurar que, al igual que en caballos y perros para la gentamicina, la administración de 25 mg/kg de amikacina una vez al día en los bovinos, es menos tóxica, más eficaz en apariencia y permite un menor manejo del animal enfermo.

Solo resta llevar a cabo ensayos clínicos controlados para comprobar o desechar la propuesta que emana de este ensayo.

**REFERENCIAS**

1. Sande MA, Mandel GL. Los aminoglucósidos. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ed. Editorial Médica Panamericana. 1993: 1065-1082.
2. Lancini G, Parenti F, Rooster GG. Antibiotics, a Multidisciplinary Approach. New York: Plenum Press, 1995.
3. Kawaguchi HT, Nakagawa S, Fujisawa K. BB-K8, A New Semi-synthetic Aminoglycoside Antibiotic. J Antibiot 1972; 25:695-708.
4. Bodey GP, Steward D. *In vitro* studies of BB-K8, A New Aminoglycoside Antibiotic. Antimicrob Agents Chemother. 1973; 4:186-191.
5. Reiffenstein JC, Holmes SW, Hottendorf GH, Bierwagen ME. Ototoxicity studies with BB-K8, a new semi-synthetic aminoglycoside antibiotic. J Antibiot 1973; 26: 94–100.
6. Young LS, Hewitt WL. Activity of five aminoglycoside antibiotics *in vitro* against gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1973; 4:617 - 622.
7. Sande MA, Mandell GL. In: Goodman & Gilman. The Pharmacological basis of Therapeutics. 8<sup>th</sup> ed. New York: Mc-Graw-Hill , 1990: 1098-1116.
8. Mader Jon T, Wang J, Calhoun JH. Antibiotic therapy for musculoskeletal infections. J.B.J.S.2001; 83:1878-1890.
9. Seol B. *In vitro* antimicrobial susceptibility of 183 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from dogs to selected antipseudomonal agents. J.Vet Med B Infect. Dis. Vet. Public Health 2002; 49:188-192.
10. Atabay HI. Susceptibility of *Arcobacter butzleri* isolates to 23 antimicrobial agents. Lett Appl Microbiol 2001; 33:430-433.
11. Van Duijkeren. *In vitro* susceptibility to antimicrobial drugs of 62 *Salmonella* strains isolated from horses in The Netherlands. Vet Microbiol. 1996; 45:19-26.
12. Aye PP. Prevalence and characteristics of *Pasteurella multocida* in commercial turkeys. Avian Dis 2001; 45:182-190.
13. Zurich L. Antibióticos aminoglucósidos: Aspectos farmacológicos y terapéuticos de interés en clínica veterinaria. Mon. Med. Vet. 1983; 5: 5-28.

14. Benitz AM. Future developments in the aminoglycoside group of antimicrobial drugs. J.A.V.M.A.1984. 185: 1118-1123.
15. Brown SA, Riviere JE. Comparative pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. J Vet Pharmacol Therap. 1991; 14: 1–35.
16. Chambers H, Sande M. Antimicrobial pharmacology : aminoglycosides. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. The Pharmacological Basis of Therapeutics. México: Interamericana-McGraw-Hill, 1996: 1173-1191.
17. Delgado A. Los aminoglucósidos. Rev. Acta Méd. 1990; 4:238-246.
18. Conzelman GM. Pharmacotherapeutics of aminoglycoside antibiotics. J.A.V.M.A. 1980;176: 1078-1080.
19. Prescott JF, Baggott D. Terapéutica Antimicrobiana Veterinaria. Acribia, Zaragoza. 1988.
20. Riviere JE, Spoo JW. Aminoglycoside antibiotics. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 7<sup>th</sup> ed. R. Adams (ed.), Iowa State University Pres, Ames, 1995;797-819.
21. Houdeshell JW, Lamendola JF, Mc Cracken JS. Clinical pharmacology of aminoglycosides. Mod. Vet. Pract.1982; 63: 707-710.
22. Mc Henry MC, Fieker DH. Newer antibacterial and antimycotic drugs. Med. Clin. North Am. 1978; 26: 873-890.
23. Uppal RP. Comparative pharmacokinetics of amikacin following a single intramuscular or subcutaneous administration in goats (*Capra hircus*). Vet Res. 1997; 28:565-570.
24. Errecalde CA. Pharmacokinetics of amikacin after single intravenous and intramuscular administration in calves. J Vet Pharmacol Ther 2001; 24:137-139.
25. Agrawal AK. Effect of fever on pharamacokinetics and dosage regimen of intramuscularly administered amikacin in goats. J Vet Sc 2000; 2:91-96.
26. Abo EK. Pharmacokinetics of amikacin in lactating goats. J Vet Med. 1999;46:239-246.
27. Stamboulan D. Amikacina: Cinco décadas después. Fundación Centro de Estudios Infectológicos. Argentina. 1999.
28. Barragry TB. Vet Drug Ther. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994.

29. Tudor RA, Papich MG. Drug disposition and dosage determination of once daily administration of gentamicin sulfate in horses after abdominal surgery. *JAVMA*. 1999; 215:503 – 506.
30. Beaucaire G. Does once-daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycosides equally? *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI*.2000; 6: 355-360.
31. De Broe ME, Verpooten GA. Influence of dosage schedules on renal accumulation of amikacin and tobramycin in man. *J Antimicrob Chemother*. 1991;27:41-47.
32. Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, Eestermans G, De Broe ME. Once-daily decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;45:22-27.
33. Pettarossi VE, Ferraresi A, Errico P et al. Impact of different dosing regimens of the aminoglycosides netilmicin and amikacin on vestibulotoxicity in the guinea pig. *Eur Arch Otolaryngol*. 1990; 247:277-282.
34. Tulkens PM. Nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics. *Toxicol Lett*. 1989;46:107-123.
35. Giuliano RA, Paulus GJ, Verpooten GA. Recovery of cortical phospholipidoses and necrosis after acute gentamicin loading in rats. *Kidney Int*. 1984;26:838-847.
36. De Broe ME, Giuliano RA , Verpooten GA. Insights into the renal handling of aminoglycosides: a guideline for prevention of nephrotoxicity. *J Drug Dev*. 1988;1:83-92.
37. Wenk M, Voseh S, Follath F. Serum level monitoring of antimicrobial drugs. A review. *Clin Pharmacokinet*. 1984; 9:475-492.
38. Parker SE, Davey PG. Practicalities of once-daily aminoglycoside dosing. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 31:4-8.
39. Prins JM, Buller HR, Kuijper Ej, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet*. 1993; 341:335-339.
40. Kosek JC, Mazze RI, Cousins J. Nephrotoxicity of gentamicin. *Lab Invest*. 1974; 30:48-57.
41. Tulkens PM. Nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Lett*. 1989; 46:107-123.
42. Schnermann J, Häberle DA, Davis JM, et al. Tubuloglomerular feedback control of renal vascular resistance. In: Windhager E, editor. *Handbook of renal Physiology*. Oxford: Oxford University Press. 1992;1675-1705.

43. Lerner SA, Schmitt BA, Seligsohn R, et al. Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients with randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin. *Am J Med.* 1986; 80:98-104.
44. Smith CR, Lipsky N, Laskin OL, et al. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 1980; 302:1106-1109.
45. Verpooten GA, Guiliano RA, Verbist L, et al. Once daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 45: 22- 27.
46. Schmitz C, Hilpert J, Jacobson C, et al. Megalin deficiency offers protection from renal aminoglycosides accumulation. *J Biol Chem.* 2002; 277: 618-622.
47. De Broe Me, Paulus GT, Verpooten GA. Early effects of gentamicin, tobramycin and amikacin on the human kidney. *Kidney Int.* 1984; 25:643-652
48. Williams Pd, Hottendorf GH, Bennet DB. Inhibition of renal membrane binding and nephrotoxicity of aminoglycosides. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986;237:919-925.
49. Neuman M. relationships between chemical structure and adverse effects of antibacterial and antifungal agents. *Chemioterapia.* 1987; 6:299-305.
50. Maller R, et al. The Scandinavian Amikacin Once daily Study Group. Once- versus Twice-daily amikacin regimen: efficacy and safety in systemic Gram negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31:939-948.
51. Prins JM, Buller HR, Kuijper Ej, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections- a randomised clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33:823-835.
52. Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis.* 1998; 158:831-847.
53. Godber, L.M., Walker, R.D., Stein, G.E., Hauptman, J.G. & Derksen, F.J. Pharmacokinetics, nephrotoxicosis, and *in vitro* antibacterial activity associated with single versus multiple (three times) daily gentamicin treatments in horses. *Am J Vet Res.* 1995; 56:613–618.

54. Saini SP. The disposition kinetics, urinary excretion and dosage regimen of amikacin in cross-bred bovine calves. *Vet Res Commun* 1998;22:59-65.
55. Labowitz E, Levison ME, Kay D. Single dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection. *Antimicrob agents Chemother.* 1974; 6:465-470.
56. Frame PT, Phair JP, Watanakunakorn C, Bannister TWP. Pharmacologic factors associated with gentamicin nephrotoxicity in rabbits. *J Infect Dis.* 1977;135:952-957.
57. Reiner NE, Bloxham DD, Thompson WI. Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin given once daily and continuously in dogs. *J Antimicrob Chemother.* 1978;4:85-101.
58. Bennet WM, Plamp CE, Gilbert DN, Parker RA, Porter GA. The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity: dissociation of peak serum levels from renal failure. *J Infect Dis.*1979;140:576-580.
59. Wood CA, Norton DR, Kohlhepp SJ. The influence of tobramycin dosage regimen on nephrotoxicity, ototoxicity and antibacterial efficacy in a rat model subcutaneous abscess. *J Infect Dis.*1988;158:13-22.
60. De Broe ME, Giuliano RA, Verpooten GA. Choice of drug and dosage regimen: two important risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med.* 1986; 80:115-118.
61. Giuliano RA, Verpooten GA, De Broe ME. The effect of dosing strategy on kidney cortical accumulation of aminoglycosides in rats. *Am Kidney Dis.* 1986;7:297-303.
62. Galloe AM, Graudal N, Christensen HR, Kampmann JP. Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 39-43.
63. Ferriols-Lisart and Alos-Alminana. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health-Syst Pharm.*1996; 53:1141-50.
64. Barza M, Ioannidis J, Cappelleri J, Lau J: Single or multiple daily aminoglycosides doses: A meta-analysis. *B.M.J.* 1996; 312: 338-344.
65. Tran Ba Huy, Deffrennes D. Aminoglycoside toxicity - influence of dosage regimen on drug uptake and correlation between drug binding and some clinical features. *Acta Otolaryngol.* 1988; 105:511-515.

66. Hatala et al. Once-daily Aminoglycoside Dosing in Immunocompetent Adults: A Meta Analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717-725.
67. Rougier F, Ducher M, Maurin M, Corvaisier S, Claude D, Jelliffe R, Maire P. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity. Quantitative Relationships. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42:493-500.

**CUADRO 1. Concentraciones plasmáticas promedio  $\pm$  DE de amikacina en bovinos (Holstein Friesan) en lactación a las cuales se les administró una dosis IV o IM de 25 mg/kg**

Tiempo (hrs)	Grupo 1		Grupo 2	
	( $\mu\text{g/ml}$ )	$\pm$ DE	( $\mu\text{g/ml}$ )	$\pm$ DE
0.25	156.5	12.36	84.3	10.25
0.5	141.2	11.21	91.05	10.03
0.75	135.6	10.5	99.65	11.05
1	129.41	9.53	109.5	10.26
1.5	120.5	9.36	119.85	10.1
2	114.9	8.56	124.3	9.65
2.5	85.3	6.35	118.8	10.12
3	80.8	6.21	110.5	10.05
4	62.17	5.1	95.6	9.31
6	19.56	1.23	55.39	8.23
10	0	0	20.57	7.54
12	0	0	10.1	1.21
18	0	0	3.59	0.54
24	0	0	0	0

**CUADRO 2. Valores farmacocinéticas promedio  $\pm$  DE de amikacina en bovinos (Holstein Friesan) en lactación a las cuales se les administró una dosis IV (Grupo 1) o IM (Grupo 2) de 25 mg/kg y las diferencias estadísticas\***

Variable farmacocinética	Grupo 1		Grupo 2	
	Promedio	$\pm$ DE	Promedio	$\pm$ DE
K_AE_HALF: Vida media de eliminación	0,647	0,035	1,186	0,085
	A		B	
T_CONC_MAX: Tiempo de concentración máxima	0,934	0,098	1,712	0,096
	A		B	
CONC_MAX: Concentración máxima	164,740	23,56	136,69	20,5
	A		A	
AUC: Área bajo la curva	418,470	34,56	636,158	36,85
	A		B	
AUMC: Área bajo la curva de un momento	782,110	42,1	2178,347	56,54
	A		B	
RESIDENCE TIME: Tiempo de residencia	1,868	0,089	3,424	0,125
	A		B	
TRAPEZOIDAL_AUC: Área bajo la curva trapezoidal	527,970	35,6	810,15	41,02
	A		B	
AUC_TO_LAST_T: Área bajo la curva del último tiempo	418,110	32,11	636,15	33,26
	A		B	
AUMC_TO_LAST_T: Área bajo la curva de un momento al último tiempo	782,110	41,11	2178,14	61,36
	A		B	
RESIDENCE_TIME_TO_LAST_T: Tiempo de residencia al último tiempo	1,868	0,096	3,423	0,103
	A		B	
TRAPEZOIDAL_AUC_TO_LAST T: Área bajo la curva trapezoidal del último tiempo	527,970	32,56	810,15	44,25
	A		B	

\* A,B. Diferentes literales en las líneas significan diferencia estadísticamente significativa a nivel de  $P < 0.001$ .

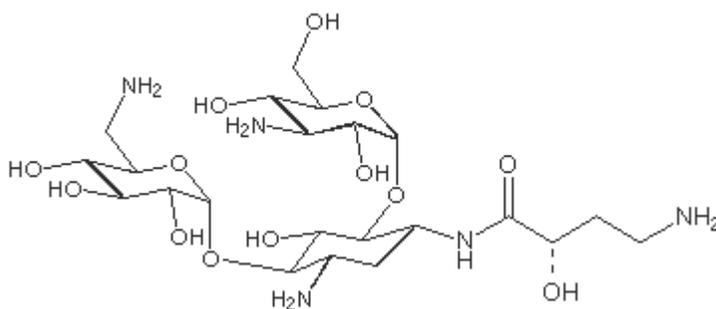
**CUADRO 3. Valores de urea, creatinina y albumina séricas de las 20 vacas, antes y después del tratamiento con amikacina (25mg/kg).**

<b>VACA #</b>	<b>UREA</b>	<b>CREATININA</b>	<b>ALBÚMINA</b>
49	5.4	79	27
49-b	5.6	71	30
502	3.8	86	28
502-b	5.5	76	27
510	3.8	67	29
510-b	6.4	58	32
619	5.3	57	27
619-b	7.5	55	29
622	6.9	107	28
622-b	6.3	89	27
621	2.8	59	19
621-b	4.5	52	19
664	2.7	55	26
664-b	4.3	53	26
654	3.6	68	20
654-b	5.7	62	21
38	3.3	67	28
38-b	5.3	68	29
511	2.5	69	28
511-b	2.7	87.4	29
617	3.4	79.5	27
617-b	4.1	80.1	31
627	4.7	86	28
627-b	4.4	85	32
631	5.3	86.4	26
631-b	6	99.3	23
663	4.9	109	27
663-b	4.7	107	29
650	2.9	88	28
650-b	3.4	89.7	23
659	2.6	78.9	26
659-b	4.6	94.7	30
611	5.2	69	27
611-b	4.9	88.9	31
507	4.9	67.9	31
507-b	5.1	103	32
666	5.3	97.2	26
666-b	5.4	103.2	27
657	4.4	65	31
657-b	4.2	62	29
<b>promedio antes</b>	<b>4.185</b>	<b>77.045</b>	<b>26.85</b>
<b>promedio después</b>	<b>5.03</b>	<b>79.215</b>	<b>27.8</b>

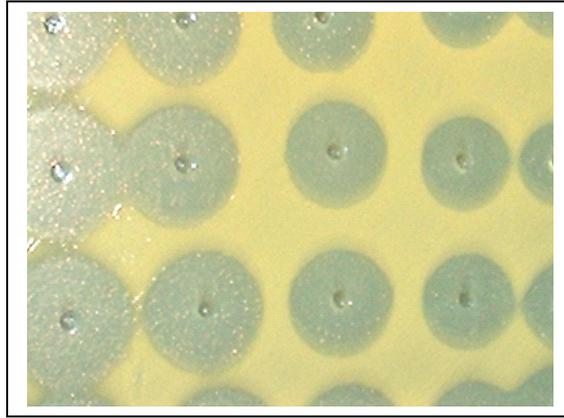
**CUADRO 4.** Tabla de negatividad de residuos de amikacina en leche, antes del tratamiento (día cero), durante los tres días del tratamiento (días 1-3), y dos días después del tratamiento

VACA #	DÍA 0		DÍA 1		DÍA 2		DÍA 3		DÍA 4		DÍA 5	
1	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
2	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
3	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
4	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
5	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
6	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
7	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
8	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
9	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
10	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
<b>ORDEÑA</b>	<b>1</b>	<b>2</b>										

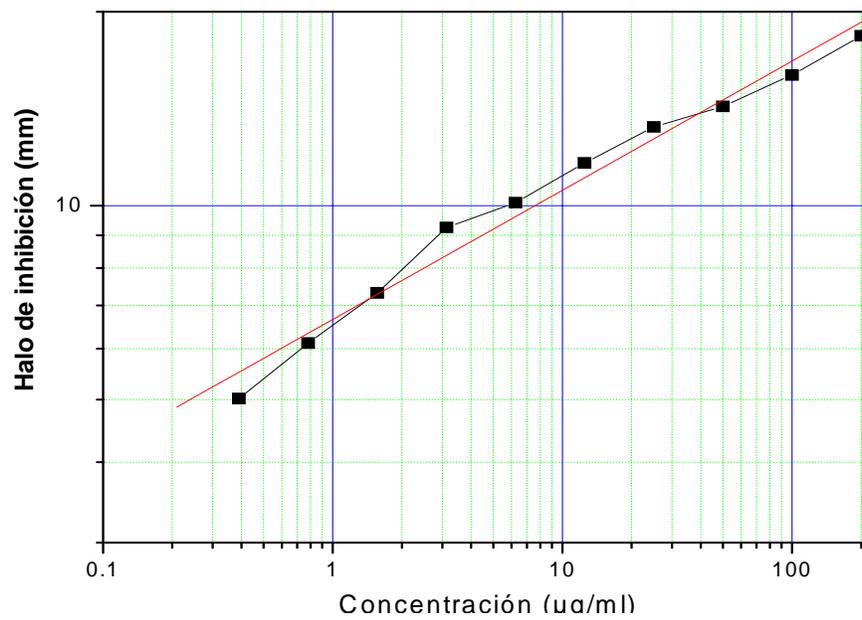
(+) Presencia de amikacina, (-) Ausencia de amikacina



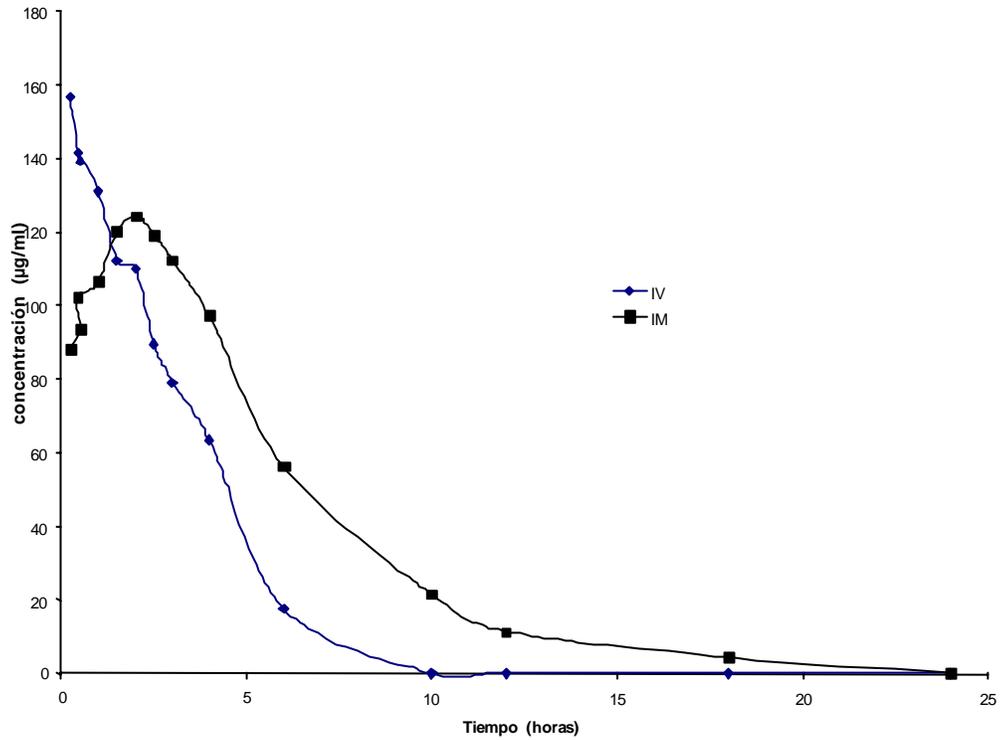
**FIGURA 1.** Estructura química de la amikacina (C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub>)



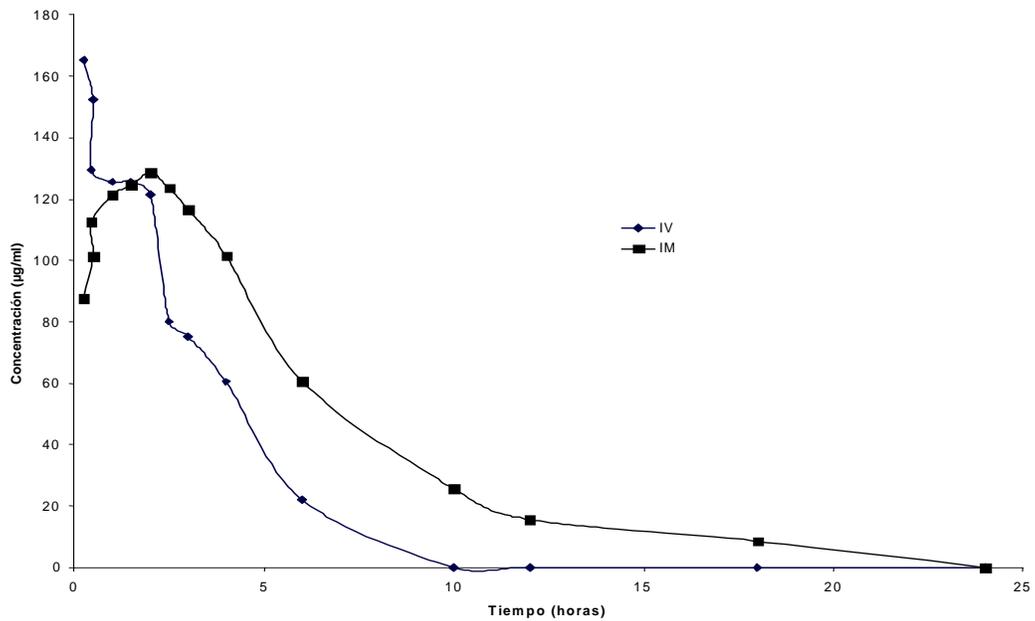
**FIGURA 2.** Placa mostrando diferentes halos de inhibición para que se traduzcan mediante referencia a la curva de recuperación en  $\mu\text{g/ml}$  de actividad/concentración de amikacina.



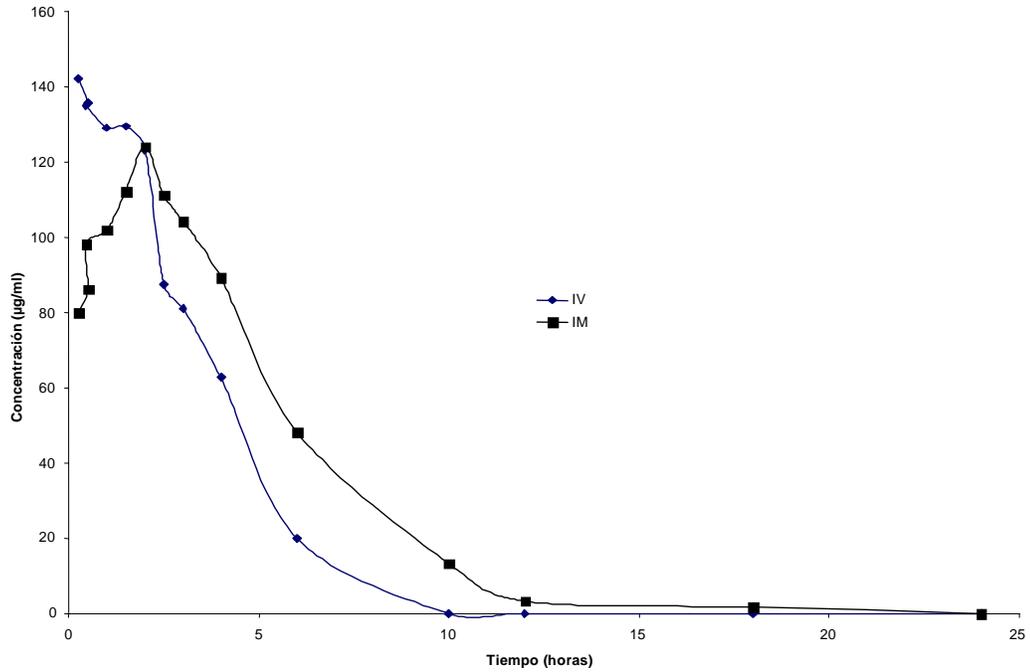
**FIGURA 3.** Curva de recuperación de amikacina mediante la técnica de halo de inhibición descrita por Bennet *et al.*<sup>61</sup>



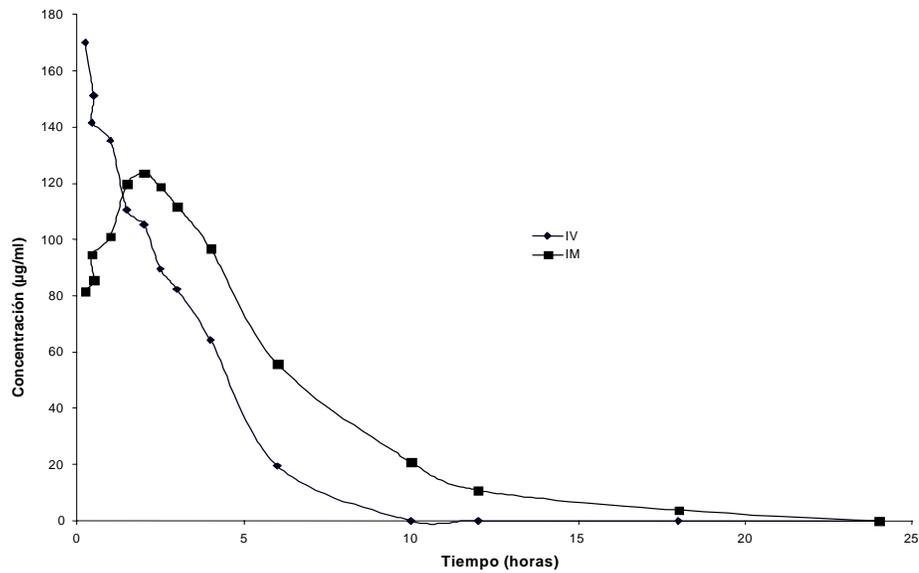
**FIGURA 3. Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 1 ) vs tiempo.**



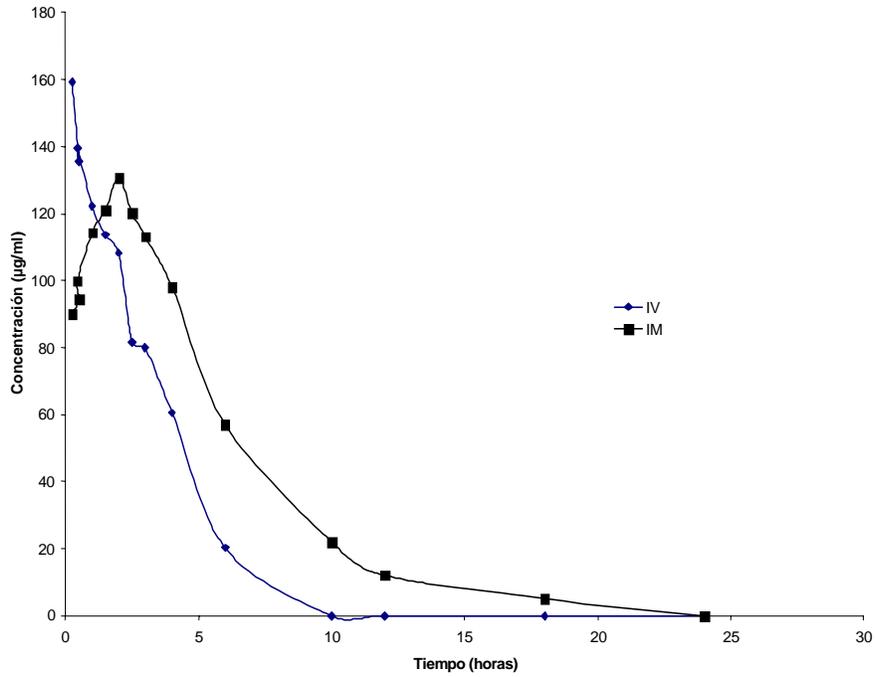
**FIGURA 4. Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 2 ) vs tiempo.**



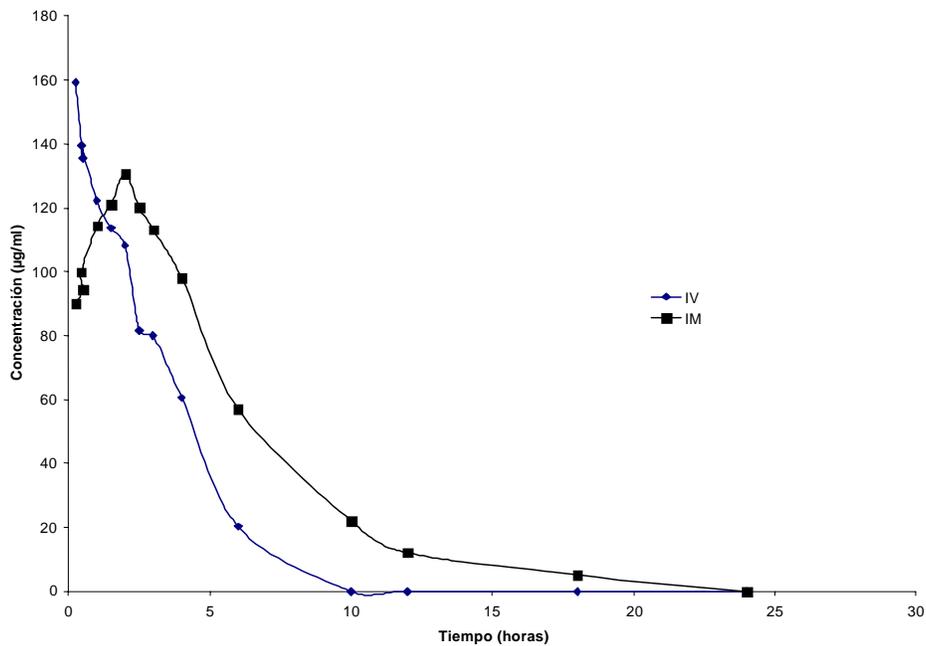
**FIGURA 5.** Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 3 ) vs tiempo.



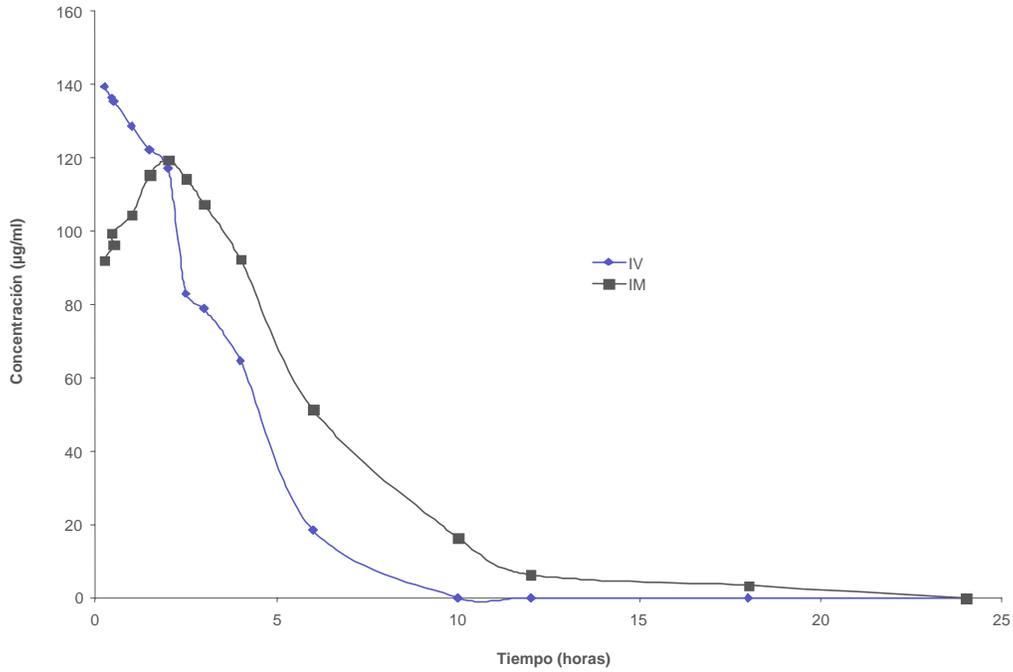
**FIGURA 6.** Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 4 ) vs tiempo.



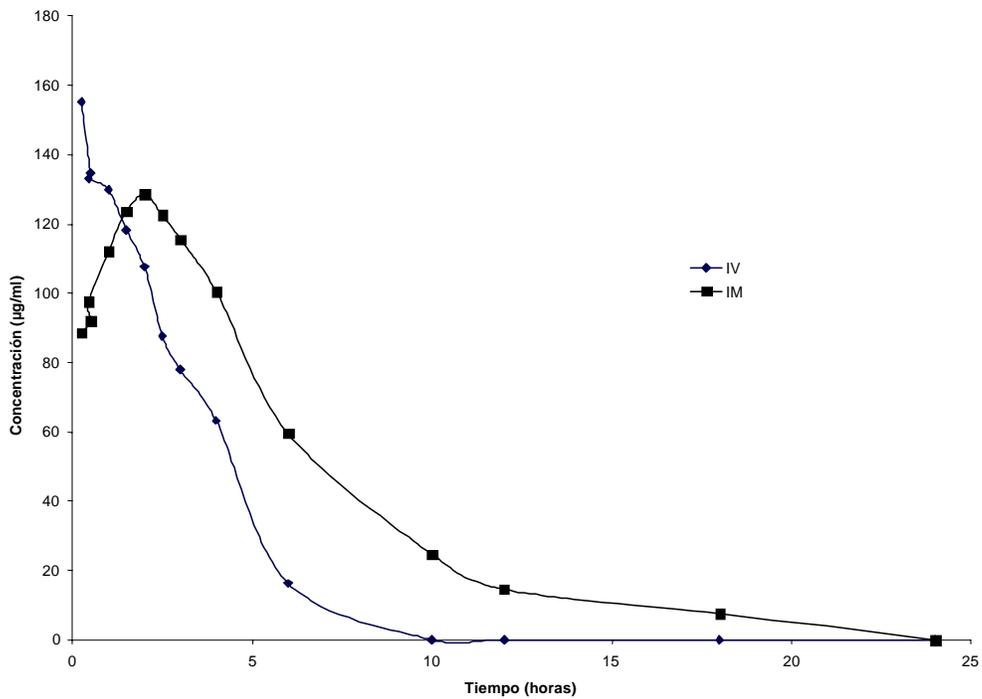
**FIGURA 7.** Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 5 ) vs tiempo.



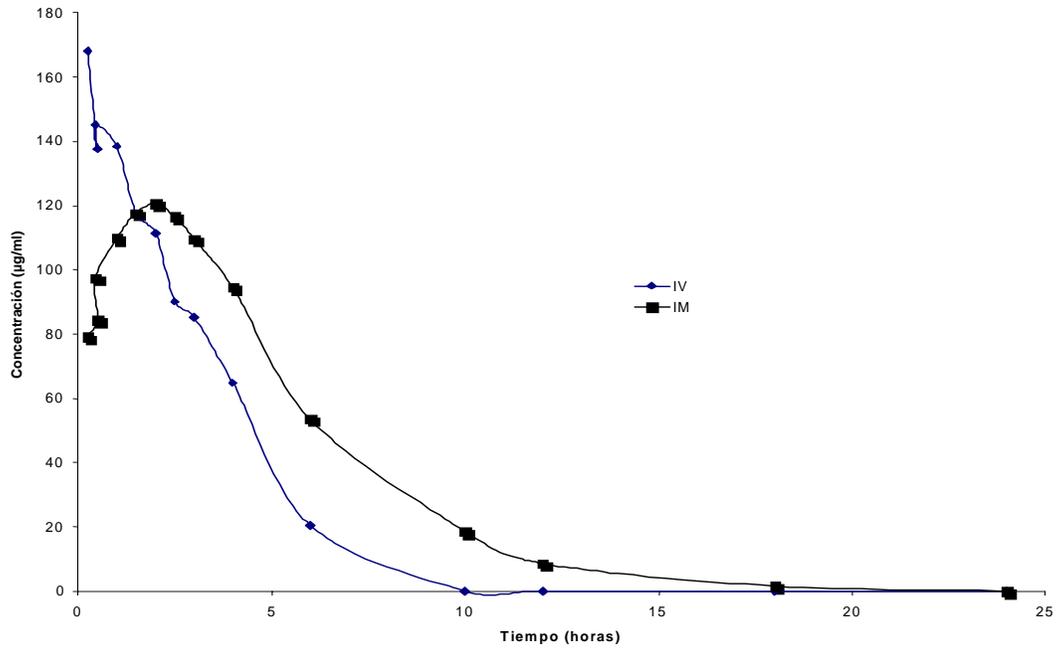
**FIGURA 8.** Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 6 ) vs tiempo.



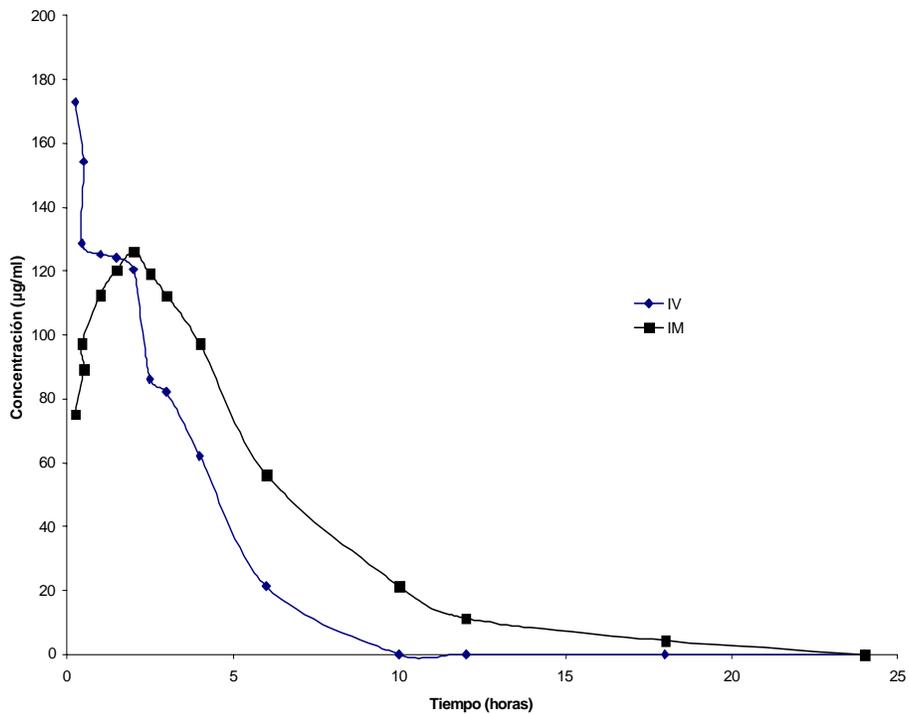
**FIGURA 9. Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 7 ) vs tiempo.**



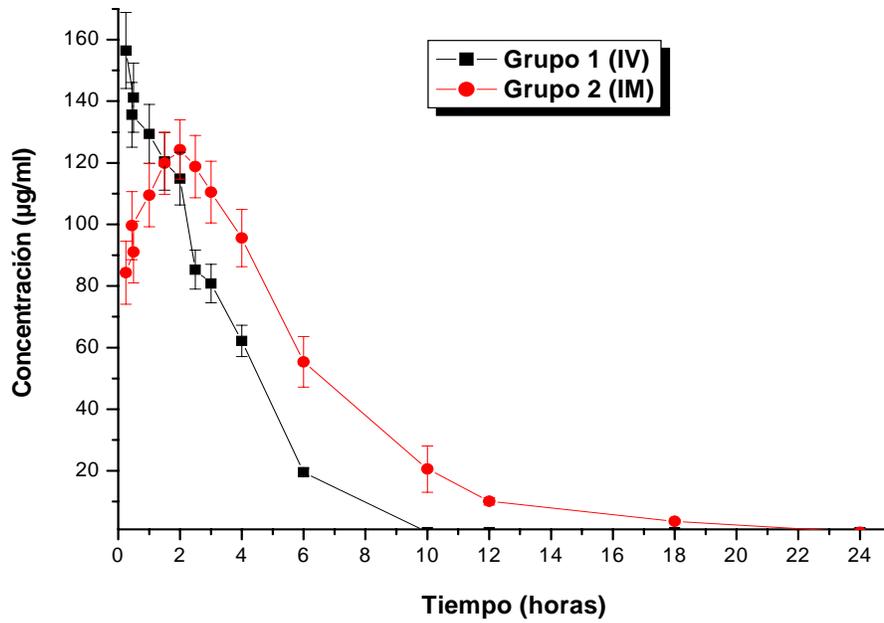
**FIGURA 10. Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 8 ) vs tiempo.**



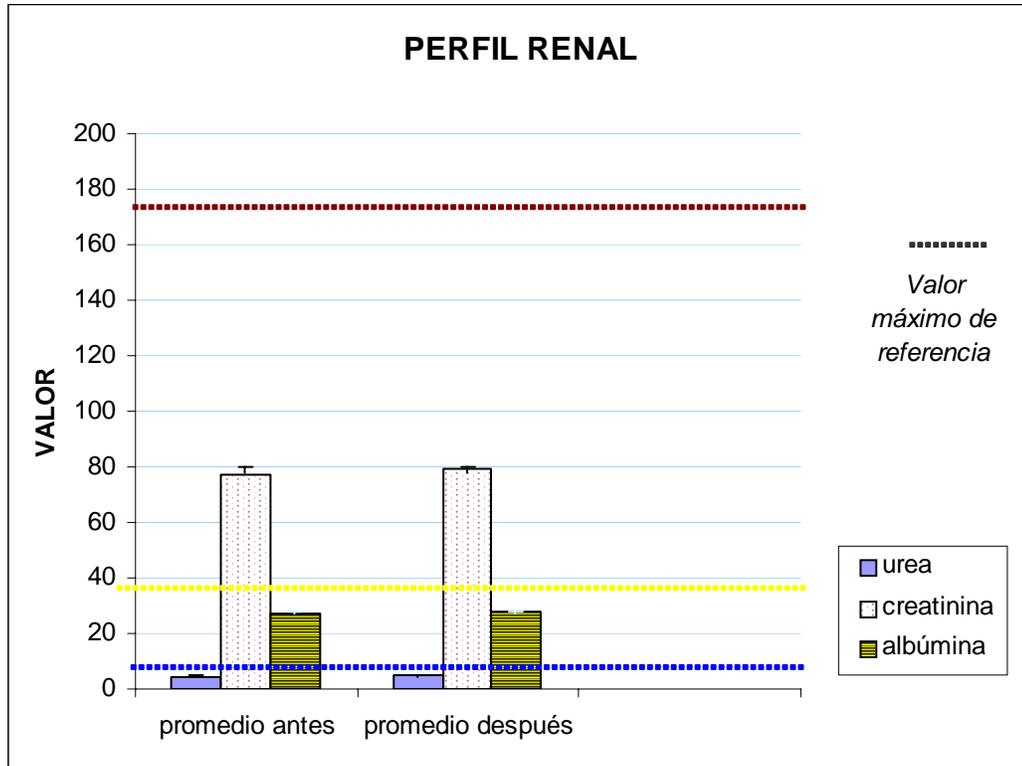
**FIGURA 11.** Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 9 ) vs tiempo.



**FIGURA 12.** Relación de la concentración / actividad de Amikacina en el suero bovino ( vaca 10 ) vs tiempo.



**FIGURA 13.** Promedio de las concentraciones séricas  $\pm$  DE de amikacina posterior a la aplicación de una dosis única de Parmikacina a razón de 25 mg/kg tanto por vía IV como por vía IM. Cada punto es la media de 10 valores.



**FIGURA 14.** Valores promedio de urea, creatinina y albúmina sérica como representantes del perfil plasmático-renal de vacas tratadas por 5 días con una dosis de 25 mg/kg/día de amikacina de Parmikacina®