

263
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



Facultad de Medicina Veterinaria
y Zootecnia

"ASPECTOS CINETICOS DE LA PENICILINA PROCA-
INICA Y PENICILINA G SODICA EN EL CABALLO ME-
DICADO CON FENILBUTAZONA".

T E S I S

Que para obtener el Titulo de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
p r e s e n t a

RICARDO ZAMUDIO VALDEZ

Asesor: MVZ HECTOR SUMANO LOPEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



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 está 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.

I N D I C E

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	16
DISCUSION	17
CONCLUSION	18
LITERATURA CITADA	19
CUADROS Y GRAFICAS	23

RESUMEN

Zamudio Valdez Ricardo. Aspectos cinéticos de la penicilina procafnica y penicilina G sódica en el caballo medicado con fenilbutazona. (bajo la dirección del MVZ Héctor Sumano López).

La finalidad del presente trabajo fué evaluar si la administración previa de fenilbutazona en caballos a dosis de 4.4 mg/kg aumenta la concentración sérica de penicilina procafnica y penicilina G sódica a dosis de 33,000 UI/kg modifica su vida media y aumenta su permanencia en la circulación.

Dados los efectos de la fenilbutazona y la biodisponibilidad de penicilinas en humanos, se compararon los niveles séricos de penicilina libre en caballos con y sin medicación de fenilbutazona. Aunque se notó un aumento constante de los niveles séricos de penicilina, en presencia de fenilbutazona; la diferencia resultó significativa únicamente en el 10%. Es posible que el mismo bioensayo en mayores poblaciones arroje resultados de mayor significancia. Se postula que si se quiere una mayor concentración de penicilina en plasma se aplique en un animal previamente medicado con fenilbutazona.

I N T R O D U C C I O N

El uso de combinaciones más comunes en la práctica equina, es la administración conjunta de dos de los fármacos más utilizados en dicha especie; la penicilina y la fenilbutazona (13,21,35). La importancia clínica de administrar ambos fármacos, radica en la posibilidad de que la fenilbutazona prolongue la vida media de la penicilina, por interferencia a nivel tubular con la excreción de ésta última. Dicha suposición se basa en la competencia que muestran la mayoría de los fármacos por el transporte activo a nivel tubular proximal (33).

Empero no se puede asumir dicha competencia por generalización bibliográfica. Para hacer énfasis en este punto cabe mencionar que aunque la probencida prolonga la vida media de la penicilina en el hombre (15), esto no sucede en los animales, a pesar de que ambos son aniones y se excretan por vía tubular en forma activa (32).

La relevancia de investigar si la fenilbutazona aumenta la vida media de la penicilina, radica en la adecuación de un régimen de dosificación radical para bacterias que normalmente afectan a los equinos; como en el caso de Clostridium tetani (véase cuadro I), para el que los clínicos han indicado dosis de 50,000 hasta 100,000 UI/kg de peso.

Las concentraciones plasmáticas de penicilina son más bajas en el caballo que en otras especies (5), ya que estudios cinéticos han demostrado que la concentración sérica

pico al administrar dosis de 11,000 a 33,000 UI/kg es de 2.06 μg (31).

Es importante señalar que estudios bacteriológicos y clínicos postulan que se requiere de concentraciones plasmáticas elevadas por largos períodos. Dichos estudios han concluido que gérmenes patógenos susceptibles a las penicilinas, requieren una mayor concentración mínima inhibitoria (MIC) que en épocas anteriores y un régimen de dosificación de 22,000 UI/kg dos veces al día por vía intramuscular (31).

Las concentraciones séricas pico dependen de las siguientes dosis, de acuerdo con algunos autores:

Tipo de Penicilina	Concentración pico
G potásica	
I.M. 10,000 - 40,000 UI/kg	0.4 - 2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$
I.V. 20,000 - 60,000 UI/kg	3.4 - 19.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Penicilina G sódica	
I.M. 30,000 UI/kg	6.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Penicilina G procaína	
I.M. 14,000 UI/kg	0.45 - 3.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (24)

Las penicilinas naturales sólo se administran por vía parenteral. Después de su inyección por vía intramuscular, alcanzan niveles terapéuticos mínimos en sangre (superiores a 0.03 mg/ml) en 30 minutos, aunque existen datos que aseguran la obtención de niveles terapéuticos en solo 15 minutos (30).

La absorción y la excreción de las penicilinas puede retardarse si se aplica penicilina G procaínica o la sal benzatínica, o bien, diluyendo la sal en vehículos oleosos (monoestereato de aluminio). Como la absorción de estas penicilinas sólo alcanzan niveles terapéuticos hasta 3 ó 4 horas después, se acostumbra mezclarlas con sales de rápida absorción como la penicilina G sódica (9).

Las penicilinas naturales no atraviesan las barreras placentarias o intestinal. Lo mismo puede decirse de su difusión al peritoneo y a través de la pleura, por lo que se recomienda inyecciones locales. Las penicilinas atraviesan la barrera hematoencefálica en pequeñas cantidades si no hay inflamación y más notablemente durante inflamaciones meníngeas (30).

La benzilpenicilina G sódica ó potásica, se excreta por vía renal 90% por transporte tubular proximal y 10% por filtración glomerular y se recupera hasta un 90% de la dosis administrada en la orina. Un 50 a 60% es excretada en los primeros 60 minutos, aunque dicho sistema de excreción sugiere que la benzilpenicilina G se comporta como medicamento de cinética inicial de orden cero, la gran capacidad excretora de dicho medicamento, hace que se comporte como cinética de primer orden (22,29).

La fórmula estructural de penicilina G y penicilina G procaínica y algunas bacterias que cubre su espectro antimicrobiano son los siguientes (véase Fig. 1 y Fig. 2).

Figura 1. Fórmula estructural de Penicilina G sódica ó potásica.

A: Anillo Tiazolidina.

B: Anillo Lactámico.

C: Grupo Amino. Sitio de acción de la Amidasa.

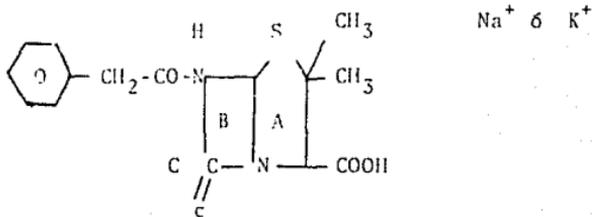
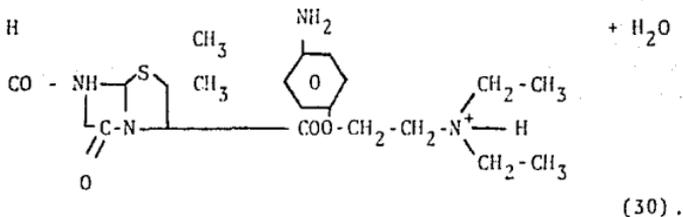


Figura 2. Fórmula estructural de Penicilina Procainica.



Espectro Antimicrobiano.

el Streptococcus zooepidemicus

la Pasteurella spp

el Actinobacillus equilli

el Streptococcus pneumonia

el Streptococcus faecalis

el Staphylococcus aureus

(22).

En estudios hechos por Rollins et al (25), se evaluaron concentraciones séricas de bovinos y equinos, demos-

traron que utilizando dosis similares aplicada por vía intramuscular, dieron como resultado concentraciones séricas más altas en bovinos que en equinos. Los productos empleados contenían penicilina G procainica, penicilina benzatínica e dihidroestreptomicina.

A este respecto Knigh (17), estudió las concentraciones séricas utilizando Penicilina G potásica a dosis de 10,000; 20,000 y 40,000 UI/kg y encontró que las concentraciones pico se retrasaron 3 horas para la dosis de 40,000 UI/kg comparados con los tiempos esperados en humanos. Asimismo demostró que las concentraciones séricas de penicilina eran muy similares entre el ganado bovino y los equinos.

Todo esto indica que las concentraciones plasmáticas requeridas de penicilina deben ser por periodos más largos, razón por la cual el clínico veterinario busca alternativas medicamentosas para el tratamiento de las enfermedades (12).

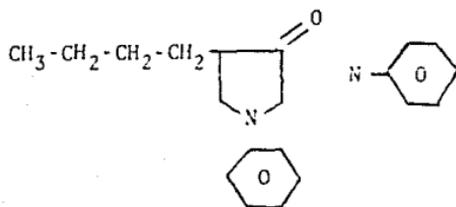
Se ha postulado que es posible que la fenilbutazona incremente la acción de fármacos como la penicilina, desplazándola de las proteínas plasmáticas con lo que quedan libres en el plasma y por consiguiente se incrementa su acción bacteriana (13).

La fenilbutazona se emplea desde 1949, es un derivado de las pirazolonas; se le presenta como solución inyectable, sola o en combinación con otros medicamentos. Tiene un pka de 4.4 y en una solución de 200 mg/ml tiene un pH 2.3 (13,30).

Posee propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas y uricosúricas (13). Tiene efectos similares a los salicilatos y potencia equiparable con la cortisona. Es más antipirética que las pirazonas solubles en agua y menos analgésica que la amidopirina. Sin embargo, su efecto más evidente es el antiinflamatorio, por lo que resulta útil para todas aquellas condiciones que afecten al músculo esquelético (4,15,23).

Se ha informado que la fenilbutazona tiene los siguientes efectos: inhibe la liberación de histamina, antagoniza la bradicimina (11), inhibe la síntesis de prostaglandinas y por lo tanto, disminuye la permeabilidad capilar; con lo que se abate el consumo de glucosa por el tejido, dando lugar a una reducción notable del metabolismo de la zona. Especialmente porque desacopla la fosforilación oxidativa tisular, esto provoca una disminución considerable del calor (20). Su fórmula química es la siguiente (véase Fig. 3).

Figura. 3. Forma estructural de Fenilbutazona.



La fenilbutazona se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal, incluso del recto. La concentración plasmática máxima, se alcanza en 2 horas (12). Si se administra oralmente y el caballo comió, la concentración más alta se detecta 12 horas después y se disminuye el potencial ulcerogénico de la droga (10).

Por vía intramuscular se obtiene el pico de la concentración plasmática de 6 a 10 horas, debido a la unión con las proteínas del musculo (15).

La fenilbutazona se liga en un 98% a las proteínas plasmáticas y algunos fármacos la desplaza haciéndola más biodisponible, tal es el caso del ácido ascórbico, la aspirina y otros (12,29). El valor de la vida media es variable, debido a que tiene una cinética de orden cero y fluctúa de 3.5 a 7 horas. Una sola dosis llega a persistir en el plasma 24 horas ó más (1,16).

Se excreta lentamente por la orina, pues su unión a las proteínas plasmáticas limita su filtración glomerular y debido a que tiene un pka elevado, se favorece la reabsorción pasiva en el tubulo contorneado distal. La excreción es más rápida cuando la orina es más alcalina, tal es el caso de caballos en pastoreo y sin ejercicio. Los caballos en entrenamiento producen una orina más ácida y por lo tanto, la excreción se ve disminuída (13).

Clínicamente la fenilbutazona se usa para el tratamiento de varias afecciones que involucran; musculos, huesos y articulaciones. Como ejemplo se incluyen artritis crónica,

laminitis, bursitis, espondilitis, miositis, claudicaciones inflamatorias del cuerpo; como protector en estados iniciales de endotoxemia producida por Escherchia coli y se recomienda como antipirético y para reducir inflamaciones en reacciones postoperatorias (6,7,14).

Con respecto a su dosificación existen notables variaciones como a continuación se describen:

- 15 mg/kg (12).
- 10 mg/kg máxima durante 5 días (18).
- 8.9 mg/kg durante 3 ó 4 días, siguiendo 4.4 mg/kg durante 4 días (18).
- 8.3 mg/kg durante 4 días y 4.2 mg/kg por 3 días (18).
- 8.2 mg/kg (28).
- 8.0 mg/kg por 3 ó 4 días, siguiendo 4 mg/kg por 4 días (27).
- 6.6 mg/kg una vez y después durante 7 días 4 mg/kg por vía intravenosa (27).
- 5 mg/kg por vía oral (32).
- 4 mg/kg (8).
- 3.5 mg/kg (26).
- 2.2 mg/kg durante 7 días (34).

HIPOTESIS:

La administración de fenilbutazona a caballos aumenta la concentración sérica de penicilina procaínica y penicilina G sódica, su vida media y su permanencia en la circulación.

OBJETIVO:

Evaluar si la administración previa de fenilbutazona en caballos a dosis de 4.4 mg/kg aumenta la concentración sérica de penicilina procaínica y penicilina G sódica a dosis de 33,000 UI/kg modifica su vida media y aumenta su permanencia en la circulación.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron dos grupos de caballos para la determinación de los niveles plasmáticos de penicilina. El primer grupo de tres caballos criollos de 2 a 4 años de edad, machos castrados a los cuales se les aplicó penicilina G sódica y penicilina procaínica a dosis de 33,000 UI/kg por vía intramuscular cada 4 horas, durante 24 horas. Se obtuvieron muestras de sangre por vía vena yugular a los 30 y 60 minutos posteriores a la primera administración del fármaco y cada 4 horas durante 48 horas. La determinación de los niveles plasmáticos se hicieron mediante el método de Bennet et al (3).

Al segundo grupo de tres caballos con características similares a las del primero, se les administró fenilbutazona a una dosis de 4.4 mg/kg por vía endovenosa 30 minutos después se administró penicilina G sódica y penicilina procaínica a dosis de 33,000 UI/kg por vía intramuscular cada 4 horas, durante 24 horas. Se obtuvieron muestras de sangre a los 30 y 60 minutos y cada 4 horas por un periodo de 48 horas. Los niveles plasmáticos del fármaco se determinaron conforme a lo establecido por Bennet et al (3), que a continuación se resume:

Limpieza de la placa:

Se utiliza un refractario Pyrex de tipo convencional con las siguientes medidas: 22 cm de ancho, 26 cm de largo, 0.5 cm de espesor y 4.8 cm de altura. El refractario o placa se lava con la solución de alcohol etílico al 70% y un

4% de HCl; después lavar con acetona y flamear la placa. Finalmente se le coloca un vidrio (en forma de tapadera) de 24 cm de ancho, 2- cm de largo y 0.5 cm de grosor; para envolver la placa junto con el vidrio en papel aluminio y desnues con papel cartoncillo.

Preparación del agar base:

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml disolver 8.36g de polvo (agar Muller-Hinton) en 200 ml de agua destilada, colocar la solución en baño María hasta la completa dilución.

Esterilizar la placa, el agar base, un abatelen-guas y silicón lubricante a 121 °C, 15 libras de presión durante 15-20 min.

Preparación de la placa:

El silicón lubricante es colocado con el abatelen-guas sobre el borde del refractario para dar un cierre completamente hermético al colocar encima el vidrio y evitar de esta manera cualquier posibilidad de contaminación. Posteriormente es vaciado el agar base en el interior de la placa, este se deja solidificar y se coloca dentro de una estufa durante un periodo de 16 a 24 horas a una temperatura de 37°C. Este paso se realiza con la finalidad de que el agar pase una prueba de pureza.

Resiembra de la bacteria:

Simultáneamente a los pasos anteriores, se toma una asada de Bacillus subtilis y se resiembra en un tubo de agar iniciando de infusión cerebro-corazón. Se coloca dentro

de la estufa para obtener a las 24 horas bacterias viables.

Preparación del agar para inóculo:

En un matraz Erlenmeyer de 150 ml disolver de agar (infusión cerebro-corazón) en 100 ml de agua destilada, colocar la solución en baño María hasta la completa dilución.

Meter a esterilizar el agar, solución salina fisiológica (SSF), pinzas, penicilindros de acero inoxidable y puntas de micropipeta; para su posterior utilización.

El medio de cultivo o agar es contaminado, posteriormente a la esterilización (véase preparación de la suspensión de Bacillus subtilis) y este es vaciado a la placa de vidrio sobre el agar base (Muller-Hinton). El agar contaminado se deja solidificar.

Colocación de los penicilindros:

Cuando el agar contaminado ha solidificado, son colocados con las pinzas los penicilindros de acero inoxidable sobre éste. En la base de la placa de vidrio se coloca una hoja con la distribución deseada de los penicilindros.

Llenado de los penicilindros:

Las soluciones son aplicadas con una micropipeta (Oxford) de punta fina. Se le colocan las puntas (previamente esterilizadas) a la micropipeta y se succiona 50 ul de las soluciones, dicha cantidad se coloca dentro de los penicilindros.

Después de haber realizado este paso se incuba en la estufa a 37°C durante 16 a 24 horas; posteriormente son retirados los penicilindros y leídas las zonas inhibición con ayuda de un Vernier.

Preparación de la suspensión de Bacillus subtilis:

Simultáneamente a la preparación del agar para inóculo, se colocan 5 ml de SSF en el tubo de la resiembra de bacterias, para obtener un lavado de éstos.

En una cubeta se agregan 3.8 ml de SSF y 0.3 ml de lavado bacterias. La densidad óptica de la suspensión es leída en un espectrofotómetro spectronic 21 DV y ajustado a 50% de transmitancia en 580 mm. Dicho espectro es previamente calibrado con una cubeta blanco que contiene solución salina fisiológica y en dicha calibración se obtendrá un 100% de transmitancia ó 0% de absorbencia.

Para la preparación del agar contaminado se toman 0.5 ml de la cubeta que tenga la densidad óptica antes mencionada y es agregada al matraz que contiene el agar templado (infusión cerebro-corazón), se agita y se agrega a la placa de vidrio sobre el agar base.

Soluciones estandar de la Penicilina G sódica - procaínica:

Pesar exactamente para obtener una concentración inicial adecuada a las diluciones que fluctúen entre 0.5µg/ml a 40 µg/ml, utilizando una solución buffer con un ph de 7.4 como diluyente. Con estas concentraciones se obtendrá la curva de recuperación-calibración.

Lectura y determinación de las concentraciones:

Después de que los diámetros de las zonas han sido leídas a las 3 replicaciones de cada uno de los 5 estándares han sido evaluados, se grafican 5 puntos en 2 papeles semi

logarítmicos, transcribiendo los diámetros de las zonas de inhibición contra el logaritmo de la concentración del antibiotico de cada estándar. Luego estos 5 puntos son unidos con líneas rectas.

Para determinar la concentración desconocida de un antibiotico, se mide la zona de inhibición y se traspola a la gráfica para ver la concentración a que corresponde.

R E S U L T A D O S

En el cuadro 2 se presenta los valores registrados para el halo de inhibición proyectado y en la figura 4 se presenta la relación semilogarítmica, virtualmente inicial de la concentración del producto contra el halo de inhibición. En el cuadro 3 se detallan las concentraciones plasmáticas de penicilina administrada intramuscular cada 4 horas a dosis de 33,000 UI/kg y en la figura 3 se presenta gráficamente la cinética de esta penicilina en el plasma. Asimismo, en el cuadro 4 se presentan los halos de inhibición y concentraciones plasmáticas correspondientes a las administraciones de penicilina de la misma manera señalada pero en presencia de fenilbutazona administrada 30 minutos antes de la primera aplicación de penicilina y a una dosis de 4.4 mg/kg por vía endovenosa.

El análisis estadístico mediante una prueba de Student reveló que no existen diferencias significativas entre las concentraciones séricas obtenidas con penicilina sola ó con penicilina en presencia de fenilbutazona ($P > 0.05$). Sin embargo, es notoria la tendencia a presentar una mayor concentración significativa con un error del 10%.

D I S C U S I O N

Es importante señalar que en este estudio se logró implementar la técnica propuesta por Bennet et al (3), para la detección de antibióticos en sangre, con una confiabilidad suficiente que permite postular que existe un buen grado de seguridad. Esta observación se fundamenta en lo reducido de las desviaciones estandar en todos los casos y en la tendencia homogénea de los resultados.

Un aspecto notable de las determinaciones realizadas, radica en que se obtuvieron concentraciones mayores a las informadas por Rollin et al (25) y Knight (17), lo que puede ser un reflejo de la dosis elevada utilizada en este ensayo, pero principalmente porque se acortó el intervalo de dosificación. No obstante, es posible que las concentraciones totales en el plasma superen a los valores encontrados en este ensayo, ya que la técnica propuesta por Bennet et al (3) sólo detecta las concentraciones del fármaco libre no unido a las proteínas plasmáticas. En este aspecto los resultados obtenidos con fenilbutazona concuerdan con la idea de que dicho fármaco incrementa la proporción de medicamentos libres desplazándolo de su unión a la proteína plasmática (13) y por lo tanto, es factible postular que si se requiere una acción más drástica de penicilina, se puede administrar fenilbutazona; sobre todo si se considera que no es posible elevar proporcionalmente las concentraciones séricas de penicilina al administrar grandes dosis de éste por vía intramuscular (31).

C O N C L U S I O N

Este ensayo aporta al manejo farmacológico de la penicilina los siguientes datos:

La administración cada 4 horas a dosis de 33,000 UI/kg brinda concentraciones plasmáticas superiores a las habitualmente obtenidas con otros esquemas terapéuticos menos agresivos y no se requieren de la administración de dosis tan altas como habitualmente lo aconsejan algunos clínicos (50,000 a 100,000 UI/kg)* y resulta claro a partir de este ensayo que si se quiere aún un efecto más marcado la administración de fenilbutazona puede fomentar la liberación del antibiótico de los sitios de unión a proteína plasmática.

* Información personal MVZ Jesús Valdez Miranda, MVZ Ramiro Calderón Villa, MVZ Enrique Núñez Hernández.

LITERATURA CITADA

1. Alexander, F.: An Introduction to Veterinary Pharmacology. 3rd ed. Churchill Livingstone, NY, USA, 1976.
2. Baggot, J.F.: Principles of Drug Disposition in Domestic Animals, W.B. Saunders Company. Philadelphia, USA, 1977.
3. Bennet, J.W., Brodie, J.L., Bokner, E.J. and Kirby, W.M. Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Appl. Microbiol.* 14: 170-177 (1966).
4. Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th ed, Bailliere, Tindal an Cassell, London, 1982.
5. Bogan, J.A., Less, P. v Yoyall, A.T.: Bases Farmacológicas de la Medicina en Grandes Especies. Editorial Científica. México, 1986.
6. Burrows, G.E.: Therapeutic effecto of phenylbutazone on experimental acute Escherichia coli endotoxemia in ponies. *Am. J. Vet. Res.*, 42: 94-99 (1981).
7. Burrows, G.E.: The effect of pre-treatment whit phenylbuta zone or soy-bean trpsin inhibitor on experimental equine Escherichia coli endotoxemia. *J. Vet. Pharmac. Ther.*, 3: 53-58 (1980).
8. Chandler, J.: Use of phenylbutazone in horses and ponies. *Vet. Rec.*, 110: 389 (1982).
9. Daykin, P.W.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Compañía Editorial Continental, México 1980.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

10. Del Soldato, P. and Melf, A.: Toxicology 9: 69 (1978).
11. Frimer, M.: Farmacología y Toxicología Veterinaria. Ed. Acribia, Zaragoza España, 1973.
12. Fuentes, V. y Sumano, H.: Farmacología Veterinaria. Fuentes Sumano. México, D.F., 1982.
13. Galan, M.J.C.: Usos terapéuticos y Propiedades Farmacológicas de la fenilbutazona en equinos. Tesis de licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México.
14. Garner, H.E., Sprouse, R.F. and Ganjan, V.K.: Proceedings of first equine endotoxemia/laminitis symposium, University Missouri, Am. Ass. Equine Pract., 2: 29-59 (1982).
15. Goodman, A. y Guillman, A.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a. ed. Editorial Médica Panamericana. México 1981.
16. Jeffcot, L.B. and Colles, CM.: Phenylbutazone and horse-A review. Equine Vet. J., 9: 105-110 (1977).
17. Knight, H.D.: Antimicrobial agente used in the horse. Proceedings American Association Equine Practitioners. 21: 131-143 (1976).
18. Less, P. and Michele, S.: Use of phenylbutazone in horses and ponies. Vet. Rec. 110: 365 (1982).
19. Mendel, H.G. and Davison, C.: Nonnarcotic Analgesic and Antipyretic II; Monsallycylates and drugs Useful in Gout, Deill's Pharmacology in medicine, Edited by: Dipalma, J.R. 412-416, Mc Graw-Hill book Co., New York, 1971.

20. Melmon, K. and Morrelli, H.: Clinical Pharmacologic. MacMillan Publishing Co. Inc., New York, 1972.
21. McCurnin, M.D., D.V.M.: Técnicas Veterinarias. Editorial El Manual Moderno. México 1987.
22. Mc. Evoy, G.K., Mc Quarrie, G.M.: The Penicillins. American Hospital Formulary Series, 8: 12-16 (1980).
23. Orol, A. and Pratt, R.: The United States Dispensatory. 27th ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia 1973.
24. Powers, J.D.: Equine Pharmacology. Proceedings American Association of Equine Practitioners, Golden Colorado, USA 1978.
25. Rollins, L.D., Teske, R.H., London, R.J. et al: Serum penicillin and dihydrastreptomycin concentration in horses after intramuscular administration of selected preparations containing these antibiotics. J. Am. Vet. Med. Assoc. 161: 490-495 (1972).
26. Schneider, J.E., Carmine, B.L., Guffy, M.M.: Arthrodesis of the proximal interphalangeal joint in the horse: a surgical treatment for high ringbone. J. Am. Vet. Med. Assoc. 173: 1364-1369 (1987).
27. Snow, M. and Bogan, T.: Phenylbutazone toxicity in ponies. Vet. Rec. 106: 26-30 (1979).
28. Snow, D.H., Bouglas, A., Thompson, A., Parkins, J.J., Holmes, P.H.: Phenylbutazone in ponies. Am. J. Vet. Res. 42: 1754-1759 (1981).
29. Stever, S.M., Brown, M.P., Kelly, R.H. et. al.: Aqueous procaine penicillin G in the horse: Serum synovial perito

- neal and urine concentrations after single dose intramuscular administration. Am. J. Vet. Res. 42: 629-631, (1981).
30. Sumano, H. y Ocampo.: Farmacología Veterinaria. McGraw-Hill México, 1982.
 31. Sullins, K.E.: Serum concentration of penicilina in the horse after repeated intramuscular injections of procaine penicillin G alone or in combination with benzathine penicillin and or phenylbutazone. Am. J. Vet. Res. 45: 1003-1007 (1979).
 32. Sullivan, M. and Snow, D.H.: Factor- affecting absorption of non-steroidal anti-inflammatory agents in the horse. Vet. Rec. 110: 554-558 (1982).
 33. William, G.H.: Veterinary Pharmacology and Therapeutic. Fifth Edition. Edited by Nicholas H. Booth and Leslie E. McDonald. Iowa State, USA 1982.
 34. Vogel, C.: Use of Phenilbutazone in horse competitions. Vet. Rec. 108: 248 (1981).

CUADRO 1

Concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de penicilina para
diversas bacterias patógenas del caballo.

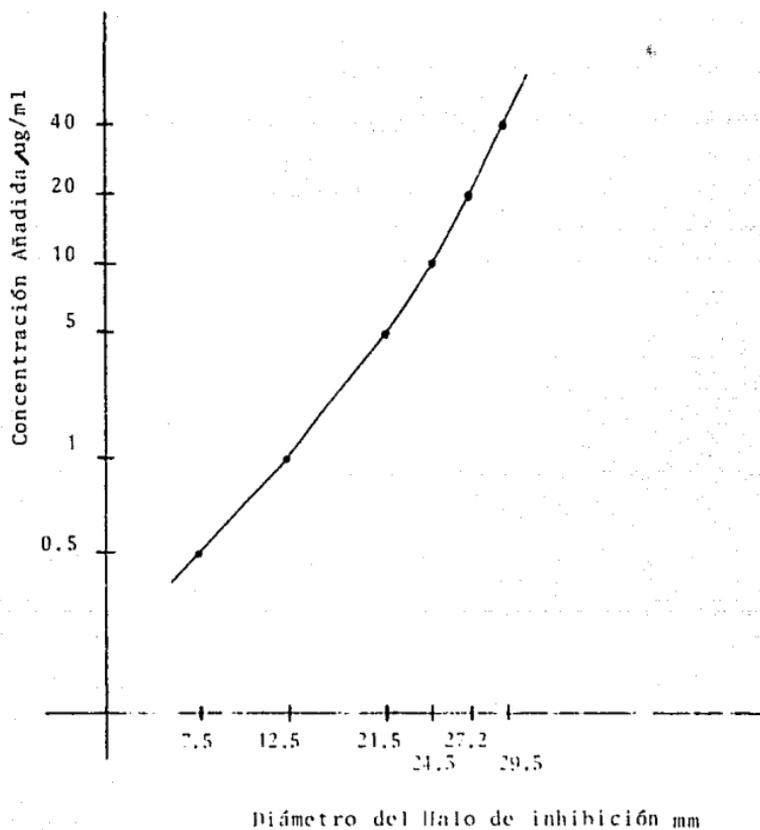
<u>BACTERIA</u>	<u>M.I.C. (µg/ml)</u>
<u>Streptococcus zoocpidermicus</u>	0.06
<u>Streptococcus no hemolftico</u>	4
<u>Staphylococcus aureus</u>	4-16
<u>Proteus mirabiilis</u>	2
<u>Pseudomona aerogenosa</u>	4
<u>Pasteurella haemolitica</u>	0.06
<u>Pasteurella spp</u>	.25
<u>Klebsiella</u>	4
<u>E. coli</u>	2-4
<u>Enterobacter</u>	4
<u>Corynebacterium equi</u>	4
<u>Actinobacillus</u>	.12 - .5
<u>Bacillus subtilis</u>	2.5
<u>Clostridium tetani</u>	3

C U A D R O 2

Valores obtenidos para la curva de calibración de penicilina,
entre los 0.5 $\mu\text{g/ml}$ y los 40 $\mu\text{g/ml}$

Concentración Añadida	Diámetro del Halo de inhibición \bar{x} y D.E.
0.5 $\mu\text{g/ml}$	7.5 \pm 0.20
1.0 $\mu\text{g/ml}$	12.5 \pm 0.18
5.0 $\mu\text{g/ml}$	21.5 \pm 0.15
10 $\mu\text{g/ml}$	24.3 \pm 0.18
20 $\mu\text{g/ml}$	27.2 \pm 0.25
40 $\mu\text{g/ml}$	29.5 \pm 0.20

Figura 4. Curva de calibración para la penicilina en suero de equinos, de acuerdo con el método de Bennet et al (3).



C U A D R O 3

Relación de los halos de inhibición y concentración plasmática de penicilina, después de ser administrada por vía intramuscular cada 4 horas a una dosis de 33,000 UI/kg.

Tiempo	\bar{x} y D.E. mm Halo de inhibición Proyectado.	\bar{x} y D.E. $\mu\text{g/ml}$ Concentración plasmática.
30'	6.1 \pm 2.31	0.43 \pm 0.11
60'	12.3 \pm 3.72	1.16 \pm 0.76
4 horas	21.1 \pm 0.63	5.16 \pm 0.28
8 horas	21.9 \pm 0.17	5.6 \pm 0.3
12 horas	22.1 \pm 0.17	6.16 \pm 0.28
16 horas	22.1 \pm 0.34	6.16 \pm 0.57
20 horas	22.5 \pm 0.24	6.83 \pm 0.28
24 horas	21.8 \pm 0.86	6.83 \pm 1.15
28 horas	21.7 \pm 0.79	5.66 \pm 1.04
32 horas	21.4 \pm 0.92	5.33 \pm 1.15
36 horas	21.2 \pm 0.73	4.66 \pm 0.81
40 horas	20.2 \pm 0.61	4.0 \pm 0.5
44 horas	20.1 \pm 0.46	3.83 \pm 0.28
48 horas	19.6 \pm 0.8	3.5 \pm 0.5

CUADRO 4

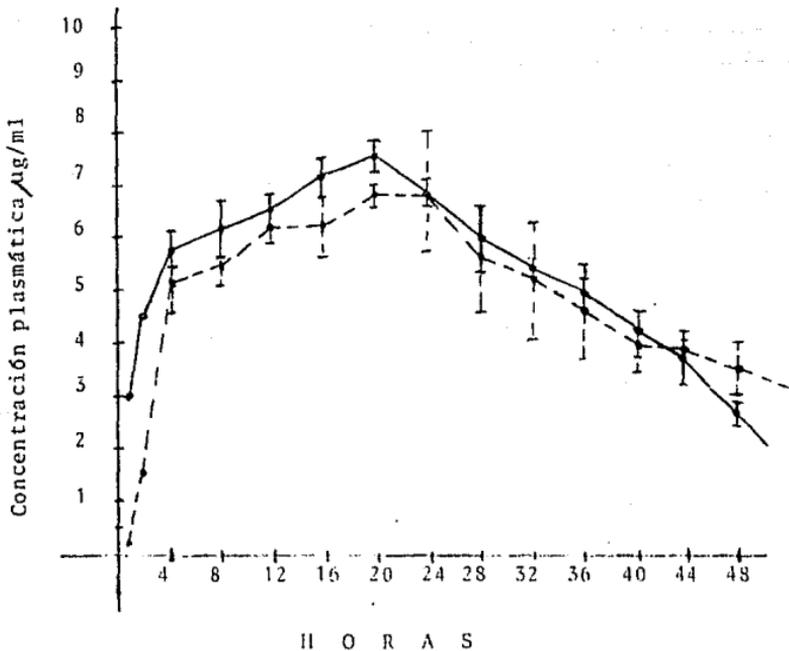
Relación de los halos de inhibición y concentraciones plasmáticas de penicilina, después de ser administrada por vía intramuscular cada 4 horas a una dosis de 33,000 UI/kg con previa aplicación de fenilbutazona a dosis de 4.4 mg/kg por vía endovenosa.

Tiempo	\bar{x} y D.E. mm Halo de inhibición proyectado	\bar{x} y D.E. $\mu\text{g/ml}$ Concentración plasmática
30'	18.5 \pm 1.61	3 \pm 0.80
60'	21.0 \pm 0.50	4.6 \pm 0.36
4 horas	22.4 \pm 0.40	5.8 \pm 0.38
8 horas	22.6 \pm 0.26	6.2 \pm 0.73
12 horas	22.7 \pm 0.33	6.6 \pm 0.42
16 horas	23.1 \pm 0.32	7.2 \pm 0.50
20 horas	23.4 \pm 0.17	7.6 \pm 0.34
24 horas	22.9 \pm 0.10	6.9 \pm 0.12
28 horas	22.6 \pm 0.30	6.0 \pm 0.81
32 horas	22.0 \pm 0.10	5.5 \pm 0.03
36 horas	21.4 \pm 0.40	5.0 \pm 0.35
40 horas	20.5 \pm 0.50	4.2 \pm 0.41
44 horas	21.2 \pm 1.80	3.8 \pm 0.56
48 horas	18.1 \pm 0.26	2.8 \pm -.21

Figura 5.

- - - Niveles séricos de penicilina en equinos después de su aplicación intramuscular a dosis de 35,000 UI/kg cada 4 horas. Los niveles fueron tomados a los 30' y 60' así como cada 4 horas.

— Niveles séricos de penicilina G sódica y procaínica administrada a la misma dosis y tiempo de aplicación y toma de muestras pero con aplicación de fenilbutazona a dosis de 4.4 mg/kg 30' antes de la primera aplicación de penicilina.



Cada valor representa la media y la desviación estandar.