

80

297



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**

**ASPECTOS FARMACOCINETICOS DE LA
SOBREDOSIFICACION DE BENZILPENICILINA
G SODICA - PROCAINICA EN EQUINOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

CARLOS F. FLORES LOMAN

México, D. F.

1990

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	17
DISCUSION	19
CUADROS Y GRAFICAS	21
LITERATURA CITADA	27

R E S U M E N

Aspectos farmacocinéticos de la sobredosificación de benzilpenicilina G sódica-procaínica en equinos. Carlos F. Flores Lomán. Asesores: Héctor Sumano López. Lilia Ana Paez García.

A pesar de la difundida utilización de la penicilina quedan aún dudas sobre su aplicación y dosificación adecuadas en la clínica en general y en la de equinos en particular. Por ello, se llevó a cabo un estudio sobre los niveles séricos de una combinación de penicilina G sódica y procaínica aplicada a dos grupos de 3 caballos cada uno por vía intramuscular a distintas dosificaciones y tiempos de aplicación. Con una dosis habitual y a intervalos de aplicación cortos (33 000 U.I. de penicilina cada 4 horas) aplicada -- por vía intramuscular, se consiguen niveles séricos más altos y más prolongados que con una aplicación masiva a intervalos más largos (100 000 U.I. de penicilina cada 12 horas). Dentro del primer grupo se alcanzaron niveles pico de hasta 6.83 $\mu\text{g/ml}$ a las 20 horas de la primera aplicación y de 3.5 $\mu\text{g/ml}$ al finalizar la prueba (48 horas), en cambio en el segundo grupo la concentración máxima fue de 5.6 $\mu\text{g/ml}$ a las 16 horas de la primera aplicación y a las 48 horas se obtuvo un nivel de 0.6 $\mu\text{g/ml}$. El análisis estadístico realizado

reveló diferencias significativas debidas al tiempo de muestreo mas no a la dosis de penicilina G sódica-procainica utilizada. Se sugiere la utilidad de aplicar, en casos de infecciones provocadas por gérmenes susceptibles a la penicilina, dosis bajas a intervalos cortos para mantener niveles altos y prolongados del antibiótico en la sangre y por ende a nivel tisular.

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

La penicilina G o benzilpenicilina G es uno de los antibióticos más estudiados y por ende utilizados en la clínica equina (8).

En los textos de farmacología y en los informes clínicos de la literatura especializada se le dosifica de muy distinta manera, fluctuando desde 11 000 UI/kg (6) hasta 60 000 UI/kg (2,14). Más aún, en forma práctica algunos clínicos* llegan a utilizar dosis de 100 000 UI/kg para casos en los que se sospecha de una infección por Clostridium tetani.

Es evidente que lo que se pretende con una sobredosificación de penicilina es lograr concentraciones séricas elevadas y por mucho tiempo del antibiótico, para responder a la demanda que la concentración mínima inhibitoria (MIC) establece para cada bacteria (2) (véase cuadro 1). Empero, se sabe que la cinética de la penicilina es de primer orden, a pesar de que su excreción es renal y por transporte activo (3), lo que implica que a mayor dosis mayor excreción, fenómeno que impone una interrogante a la sobredosificación de penicilina en cualquier especie, obviamente incluyendo a la equina. Esto es, la obtención de niveles elevados y duraderos de un fármaco de primer orden, se logra acortando el intervalo de dosificación y no aumentando la dosis per se (1).

* Comunicación personal del MVZ Jesús Miranda Valdez, Jefe del Depto. de Clínica Equina de FMVZ de la UNAM (1987).

Existen estudios que han intentado establecer la dosificación óptima de la penicilina sola o en combinación con otras sustancias como la fenilbutazona, en los que se establece - una concentración máxima de penicilina en el suero, cuando - ésta fue aplicada por vía intramuscular, de 2.06 $\mu\text{g/ml}$ pero habría que señalar que la dosificación máxima utilizada fue la clásica de 22 000 UI/kg de peso y sus intervalos de aplicación de 12 y 24 horas exclusivamente. A pesar de ésto, dichas investigaciones concluyen que aunque los gérmenes patógenos comunes susceptibles a la penicilina deben serlo menos que en el pasado y que seguramente requieren mayores concentraciones mínimas inhibitorias (MIC), un régimen de aplicación con una dosis de 22 000 UI/kg e inyectada por vía intramuscular 2 veces al día producen definitivamente concentraciones séricas adecuadas (18).

Por otra parte, algunos autores reconocen concentraciones pico dependientes de la dosis de la siguiente manera:

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

De los datos anteriores destaca el hecho de que no se ha evaluado la dosificación con 100 000 UI/kg como se llega a usar en la clínica y que no se especifica el tiempo en que se tienen concentraciones mayores a las mínimas inhibitorias para enfermedades específicas.

Los preparados para inyección intramuscular dan niveles sanguíneos en función de su solubilidad; así las formas cristalinas elevan las concentraciones sanguíneas en menos de 30 minutos, en tanto que la penicilina-procaína logra su pico en 2 horas y los preparados con benzatina alcanzan el máximo nivel alrededor de las 18-24 horas.

La benzilpenicilina G sódica o potásica se elimina por el riñón, 90% de la dosis administrada lo hace a través de la orina; el 50 ó 60% se elimina en los primeros 60 minutos. La depuración renal es tan eficiente que después de 4 horas los niveles sanguíneos son mínimos y obligan a repetir la dosis intramuscular o endovenosa, cuando menos cada 4 horas (12, 17).

La benzilpenicilina G es probablemente el fármaco antimicrobiano más comunmente usado en la clínica equina y quizá por esto se desarrollan muchos estudios sobre su formulación y dosificación adecuadas en esta especie (14). Estos preparados pueden contener penicilina procaínica sola, en combinación con penicilina G benzatínica, o en combinación con dihidroestreptomicina y ciertos esteroides, antihistamínicos o agentes anticolinérgicos (8).

Rollins et al. (15) comparó las concentraciones séricas de penicilina G y dihidroestreptomina, que brindaban la administración de 3 productos comerciales en bovinos y equinos. Se encontraron diferencias en las concentraciones del antibiótico después de ser aplicadas dosis similares por vía intramuscular. La concentración de penicilina en el suero del ganado bovino fue substancialmente mayor que en caballos aplicando la misma dosis de un preparado conteniendo penicilina benzatinica y G procaínica más dihidroestreptomina.

Knight (10) estudió las concentraciones séricas de penicilina en caballos después de aplicar por vía intramuscular 6.3, 12.5 y 25 mg/kg (10,20 y 40 000 UI/kg respectivamente) de penicilina G potásica y notó que las concentraciones pico se retrasaron (3 horas para la dosis de 25 mg/kg) en comparación con los niveles y tiempos esperados en seres humanos.

Estas concentraciones séricas también fueron considerablemente menores a lo que normalmente se obtiene en perros que han sido tratados con penicilina G potásica en dosis similares (9, 10); sin embargo y un tanto en contradicción con Rollins et al. (15), las concentraciones séricas de penicilina en equinos son similares a las del ganado bovino si se aplican dosis iguales por la misma vía (16).

Si las evidencias clínicas señalan que se requiere de una concentración plasmática elevada de penicilina por un largo periodo, sería de utilidad encontrar la mejor forma de lograr dichas condiciones; esto es, estimando las concentracio-

nes plasmáticas con dosis de 100 000 UI/kg o con dosificaciones a intervalos cortos pero con niveles de dosificaciones - habitual, ésto es de 33 000 UI/kg.

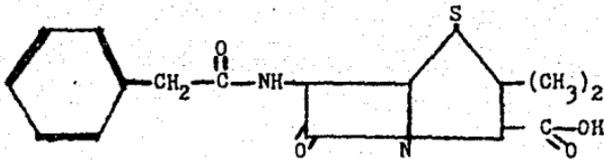
El intervalo señalado de 12 horas es el que se maneja - tanto a nivel clínico como en la literatura especializada - (13) para la penicilina G procaina y se ha postulado que la inclusión de penicilina G sódica permite una elevación inmediata de los niveles plasmáticos del antibiótico (7).

Por otro lado, se sabe que el nivel plasmático máximo de una dosis que se puede lograr con un fármaco de primer - orden se obtiene administrando 7 veces a intervalos iguales a su vida media plasmática (3, 11). Esto no resulta factible o práctico de llevarse a cabo con penicilina, ya que su vida plasmática en el caballo es de 53 minutos (19). Esta práctica se utiliza en casos de choque séptico (5,19), pero resultan de difícil implementación en medicina veterinaria. Un - intervalo de 4 horas es más adecuado y quizá represente un - punto intermedio entre el sistema de saturación de cada 53 - minutos y el de dosificación masiva cada 12 horas.

La fórmula estructural de la benzilpenicilina G se presenta en la figura 1 y algunas de las bacterias que cubre el espectro antimicrobiano de la penicilina G o benzilpenicilina G son: el Streptococcus zooepidemicus; la Pasteurella spp;

el Actinobacillus equilli; el Streptococcus pneumoniae; el Streptococcus faecalis; la Leptospira; el Staphylococcus aureus; la Neisseria meningitidis; el Bacillus anthracis; el Cl. perfringens; el Cl. tetani; el Treponema pallidum (12).

FIGURA 1 Fórmula estructural de la benzilpenicilina G (20).



MATERIAL Y METODOS

Se llevaron a cabo 2 fases para la determinación de los niveles plasmáticos de penicilina aplicada por vía intramuscular a distintas dosis e intervalos.

a) Determinación de los niveles plasmáticos de penicilina, aplicada a una dosis de 33 000 UI/kg cada 4 horas durante 24 horas (total 200 000 UI/kg).

En este grupo se utilizaron 3 caballos criollos de 2 a 4 años de edad, machos castrados a los que se aplicó la benzilpenicilina G sódica (1 000 000 UI) y procaína* (3 000-000 UI) por vía intramuscular en la tabla del cuello y se obtuvieron muestras de sangre por vía yugular a los 30 minutos, 60 minutos y cada 4 horas por 48 horas y de las cuales se determinó la concentración plasmática del fármaco -- mediante una adecuación del método de Bennett et al (4).

b) Determinación de los niveles plasmáticos de penicilina aplicada a una dosis de 100 000 UI/kg cada 12 horas en dos ocasiones (total 200 000 UI/kg).

Se utilizaron 3 caballos de características similares a los del grupo (a) para así determinar la concentración plasmática también conforme a la adecuación hecha sobre el método de Bennett et al (4) que a continuación se resume:

* Penicilina procaína. Laboratorios Loeffler.

1) Limpieza de la placa:

Se utiliza un refractario Pyrex de tipo convencional con las siguientes medidas: 22cm. de ancho, 26 cm. de largo, 0.5 cm. de espesor y 4.8cm. de profundidad. El refractario o placa se lava con la solución de alcohol etílico al 70% y un 4% de HCl; después de lavar con acetona y flamear la placa. Finalmente se le coloca un vidrio (en forma de tapadera) de 24 cm. de ancho, 26 cm. de largo y 0.5 cm. de grosor; para envolver la placa junto con el vidrio* en papel aluminio y - después con papel cartoncillo.

2) Preparación del agar base:

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml. disolver 8.36 g. 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 abatelenguas y silicón lubricante a 121°C, 15 libras de presión durante 15-20 min.

3) Preparación de la placa:

El silicón lubricante es colocado con el abatelenguas sobre el borde del refractario para dar un cierre completamente hermético al colocar encima el vidrio y evitar de esta

*Tanto la placa como el vidrio se esmerilan para dar un cierre hermético.

**Bioxon de México, S.A. de C.V. Dr. Liceaga #117, Oaxaca, Oax.

manera cualquier posibilidad de contaminación. Posteriormente es vaciado el agar base en el interior de la placa, - éste se deja solidificar y se coloca dentro de una estufa - durante un periodo de 16 a 24 h a una temperatura de 37°C. - Este paso se realiza con la finalidad de que el agar pase una prueba de pureza.

4) Resiembra de la bacteria:

Simultáneamente a los pasos anteriores, se toma una asa da de Bacillus subtilis y se resiembra en un tubo de agar inclinado de infusión cerebro - corazón. Se coloca dentro de la estufa para obtener a las 24 h bacterias viables.

5) Preparación del agar para inóculo:

En un matraz Erlenmeyer de 150 ml. disolver 5.2 g 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, posterior a la esterilización (véase preparación de la suspensión de Bacillus subtilis) y éste es vaciado a la placa de vidrio sobre

* Bioxon de México, S. A. de C. V.

el agar base (Müller-Hinton). El agar contaminado se deja solidificar.

6) 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.

7) 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 succionan 50 µl 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 h; posteriormente son retirados los penicilindros y leídas las zonas de inhibición con ayuda de un Vernier.

8) Preparación de la suspensión de Bacillus subtilis:

Simultáneamente a la preparación del agar para inóculo (inciso 5), se colocan 5 ml de SSF en el tubo de la resembra de bacterias (inciso 4) para obtener un lavado de éstas.

* Manufacturada por LANCER (Division of Sherwood Medical)
St. Louis Mo. U.S.A.

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

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.

9) Soluciones estandar de la Penicilina G sódica - procaínica:

Pesar exactamente para obtener una concentración inicial adecuada a las diluciones que fluctúen entre 0.5 $\mu\text{g/ml}$ a -- 40 $\mu\text{g/ml}$, utilizando una solución buffer con un ph de 7.4 como diluyente. Con estas concentraciones se obtendrá la curva de recuperación-calibración (4).

10) Lectura y determinación de las concentraciones:

Después de que los diámetros de las zonas han sido leídos y las 3 replicaciones de cada uno de los 5 estándares ha sido

** Bausch and Lomb (Analytical System Division) Copyright 1979 por Bausch and Lomb Inc. U.S.A.

evaluados, se grafican 5 puntos en 2 papeles semilogarítmicos, transcribiendo los diámetros de las zonas de inhibición contra el logaritmo de la concentración del antibiótico de cada estándar. Luego estos 5 puntos son unidos con líneas rectas.

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

16
CUADRO I

CONCENTRACIONES MINIMAS INHIBITORIAS (MIC) DE PENICILINA PARA
DIVERSAS BACTERIAS PATOGENAS DEL CABALLO (14)

<u>BACTERIA</u>	<u>M.I.C. (μg/ml)</u>
<u>Streptococcus zooepidemicus</u>	0.06
<u>Streptococcus no hemolítico</u>	4
<u>Staphylococcus aureus</u>	4-16
<u>Proteus mirabilis</u>	2
<u>Pseudomona aerogenosa</u>	4
<u>Pasteurella hemolytica</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>Costridium tetani</u>	3

RESULTADOS

Se llevaron a cabo 18 determinaciones de la concentración de benzilpenicilina G sódica-procaínica en los penicilinos para establecer la curva de calibración que se presenta en la figura 2 y cuyos valores medios y desviaciones estándar se enlistan en el cuadro II.

Para establecer la cinética de la penicilina a 33 000-UI/kg de peso cada 4 horas se evaluaron 42 muestras de suero, obteniéndose los valores que se esquematizan en la figura 3 y cuyos valores medios y desviaciones estándar se presentan en el cuadro III.

Los mismos datos para caballos que recibieron una dosis de 100 000 UI/kg cada 12 horas por vía intramuscular se presentan en la figura 4 y en el cuadro IV.

El análisis estadístico de este ensayo fue hecho mediante el método de varianza y no por el de t de Student como se habla propuesto inicialmente, por ser un método más sencillo y de resultados igualmente precisos y por ser, a su vez, un método mayormente utilizado cuando los grupos a analizarse no exceden en número de 2.

El análisis estadístico realizado en cada muestreo reveló diferencias estadísticamente significativas debidas al tiempo de muestreo mas no a la dosis de penicilina utilizada,

($p < .05$). A partir de la hora 32 y hasta el final del ensayo (48 horas) los niveles del antibiótico fueron más elevados para el grupo tratado con dosis de 33 000 UI/kg cada 4 horas y una tendencia a niveles más bajos en el grupo tratado con dosis de 100 000 UI/kg cada 12 horas. Adicionalmente, los valores séricos fueron más elevados en el primer grupo a las 12 y 20 horas, mientras que en la hora 1 fueron mayores en el grupo tratado con dosis de 100 000 UI/kg cada 12 horas.

DISCUSION

Es importante observar como aparentemente se logran -- concentraciones más elevadas y por mucho más tiempo aplicando una dosis igual pero administrada en cortos periodos que si se aplica como dosis bolo. En este estudio se confirma que la penicilina se comporta, en lo que respecta a su excreción, como un fármaco de cinética de primer orden a pesar de que la misma se lleva a cabo por transporte activo (19). Es to es, como su vida media de excreción permanece constante con respecto a la dosis y vida media se define como el tiempo necesario para disminuir a la mitad cualquier concentración en el plasma, la intención de lograr grandes concentraciones con grandes dosis sólo se cumple parcialmente, pues entre más se dosifica más se excreta (19).

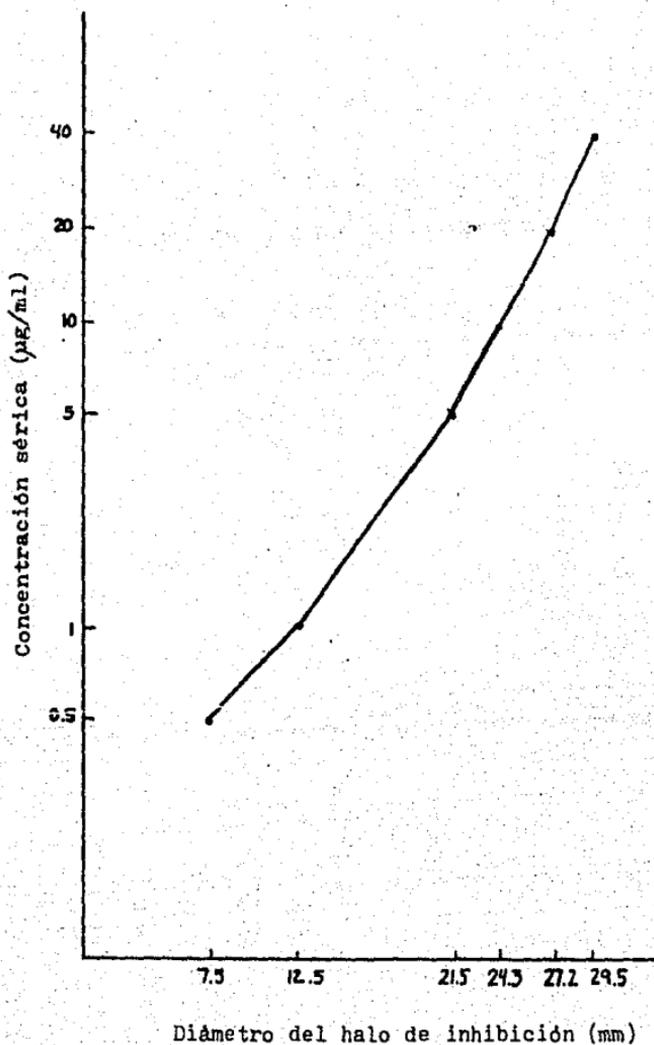
La obtención de niveles plasmáticos de penicilina elevados puede resultar critica para el éxito en el combate de septicemias de bacterias parcialmente susceptibles como el -- Staphylococcus aureus (véase cuadro I) o cuando se requiera una concentración tisular mayor a lo habitualmente obtenido ya que, al haber mayor concentración en plasma habrá mayor -- concentración tisular presumiblemente, a pesar de que el volumen de distribución de la benzilpenicilina G sódica y procainica es bajo (3); empero esta última deducción requerirá de confirmación experimental ulterior.

Un punto interesante es que con ambas formas de dosificación se obtuvieron concentraciones plasmáticas casi 3 veces superiores a las obtenidas con dosis repetidas de benzilpenicilina G procaínica y benzatínica que fueron de $2.06 \mu\text{g/ml}$ (18); lo que probablemente se debe a que se aplicó 4.54 veces más la dosis aceptada de 22 000 UI/kg 2 veces al día, pero - este hallazgo contradice la hipótesis de que dosis mayores no logran concentraciones plasmáticas proporcionalmente mayores en el plasma. Sin embargo, las concentraciones obtenidas en este ensayo son mucho menores a las que se especifican en -- otras fuentes (14); ésto es, con dosis de 60 000 UI/kg se obtuvieron hasta $19.2 \mu\text{g/ml}$, lo que quizá se deba a que la administración fué intravenosa. Estas concentraciones han sido revisadas recientemente y se obtuvieron niveles de $1.42 \mu\text{g/ml}$ (2.36 UI/ml) (3), lo que seguramente refleja diferencias en las técnicas analíticas.

Probablemente lo que es factible concluir de este ensayo es que, si un clínico desea obtener concentraciones elevadas de penicilina en el suero, debe reducir el intervalo de dosificación y no aumentar la dosis total por día.

Con respecto a las diferencias en las concentraciones encontradas en la literatura, sería prudente realizar análisis no bacteriológicos, para delimitar con precisión las cantidades absolutas de la penicilina en el plasma.

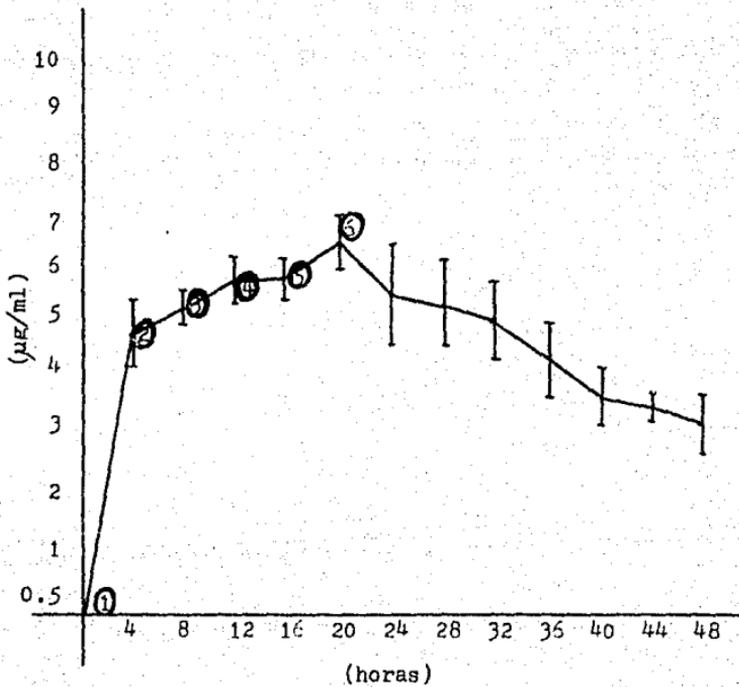
FIGURA 2 Curva de calibración para la penicilina de equinos, de acuerdo con la adecuación del método de Bennett et al., (4).



CUADRO II
VALORES OBTENIDOS PARA LA CURVA DE CALIBRACION DE
PENICILINA ENTRE LOS 0.5 $\mu\text{g/ml}$ Y LOS 40 $\mu\text{g/ml}$

CONCENTRACION AÑADIDA	mm DEL HALO DE INHIBICION (x y DS)
0.5 $\mu\text{g/ml}$	7.5 \pm 0.20
1.0 $\mu\text{g/ml}$	12.5 \pm 0.18
5 $\mu\text{g/ml}$	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 3 Niveles séricos de penicilina en el equino después de su administración intramuscular a razón de 33 000 UI/kg cada 4 horas (# 1,2,3,4,5,6). Cada valor representa la media y desviación estándar de 3 determinaciones en distintos animales.

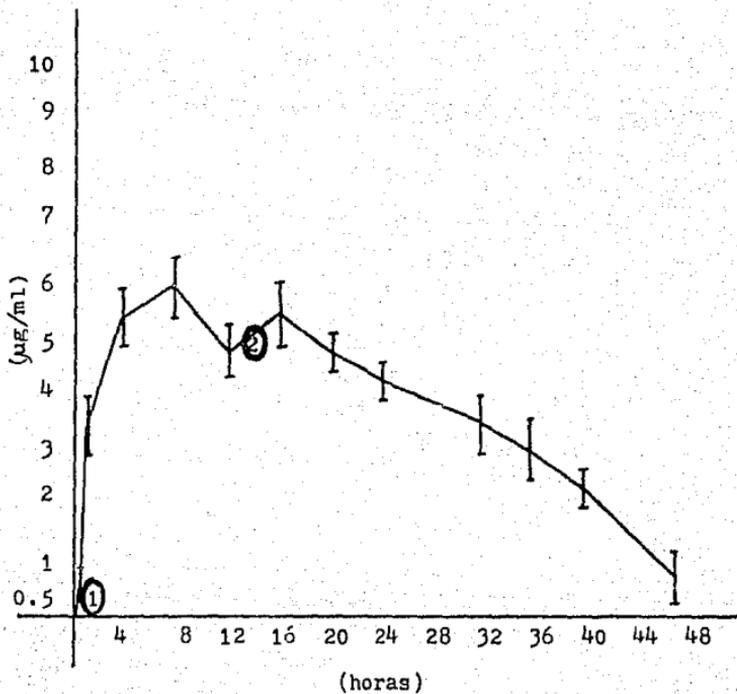


CUADRO III

Valores medios y desviaciones estándar de las determinaciones obtenidas (42, 3 en cada tiempo de muestreo) en los caballos tratados con benzilpenicilina G sódica y procaínica a una dosis de 33 000 UI/kg cada 4 horas.

TIEMPO	\bar{x} y D.E. DHI (mm)	\bar{x} y D.E. C.S. ($\mu\text{g/ml}$)
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 0.53	5.16 \pm 0.28
8 horas	21.9 \pm 0.17	5.6 \pm 0.3
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

FIGURA 4 Niveles séricos de penicilina en el equino después de su administración intramuscular a razón de 100 000 UI/kg cada 12 horas (#). Cada valor representa la media y desviación estándar de 3 determinaciones en distintos animales.



Valores medios y desviaciones estándar de las determinaciones obtenidas (42, 3 en cada tiempo de muestreo) en los caballos tratados con benzilpenicilina G sódica y procainica a una dosis de 100 000 UI/kg cada 12 horas.

TIEMPO	\bar{x} y D.E. DHI (mm)	\bar{x} y D.E. C.S. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
30 '	10.8 \pm 2.8	0.83 \pm 0.28
60 '	19.6 \pm 0.8	3.5 \pm 0.5
4 horas	21.7 \pm 0.25	5.5 \pm 0.5
8 horas	22 \pm 0.3	6 \pm 0.5
12 horas	21.1 \pm 0.63	4.83 \pm 0.57
16 horas	21.7 \pm 0.46	5.6 \pm 0.76
20 horas	21.2 \pm 0.41	4.8 \pm 0.28
24 horas	20.6 \pm 0.77	4.3 \pm 0.28
28 horas	20.4 \pm 0	4 \pm 0
32 horas	19.6 \pm 0.8	3.5 \pm 0.5
36 horas	18.8 \pm 0.8	3 \pm 0.5
40 horas	17.6 \pm 0.58	2.3 \pm 0.28
44 horas	15 \pm 0	1.5 \pm 0
48 horas	9.1 \pm 2.88	0.6 \pm 0.54

LITERATURA CITADA

1. Addams, H.: Veterinary Treatments and Medications for Horseman. 3rd. ed., Equine Research Publications, NY. USA, 1977.
2. Aronson, A., Brownie, C.: Clinical pharmacology of antimicrobial drugs in horses. 2nd. Symposium, Am Assoc Equine Pract, pp 116-117, 1978.
3. Baggot, J. F.: Principles of Drug Disposition in Domestic Animals. W. B. Sanders Company. Philadelphia USA, 1977.
4. Bennett, J. V., Brodie, J. L., Benner, E. J. and -- Kirby, W. M.: Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl. Microbiol, 14: 170-177, 1966.
5. English, P.B.: The therapeutic use of penicillin: The relationship between dose rate and plasma concentration after parenteral administration of benzylpenicillin -- (penicillin G). Vet Rec, 77: 810-814, 1965.

6. Fuentes, V.: Farmacología y Terapéutica Veterinarias. Nueva Editorial Interamericana, México, 1987.
7. Fuentes, V. y Sumano, H.: Farmacología Veterinaria. Edición particular, México, D.F., 1982.
8. Goodman, A. y Guillman, A.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a ed. Editorial Médica Panamericana, México, 1981.
9. Karvounis, P., Smith, M., Mazzapica, F., Falk, G. and Jeeven, H.H.: Antibiotic prevention of experimental staphylococcal meningitis. *J Neurosurg*, 28: 45-47, 1968.
10. Knight, H.D.: Antimicrobial agents used in the horse. *Proc Amer Assoc Equine Pract*, 21: 131-143, 1976.
11. Love, D.N., Rose, R.J., Martin, I.A., et al: Serum concentrations of penicillin in the horse after administration of a variety of penicillin preparations. *Equine Vet J*, 15: 43-48, 1983.
12. Mc. Evoy, G.K., Mc. Quarrie, G.M.: The penicillins. *Am Hosp Formulary Series*, 8:12-16, 1984.

13. Niazi, S.: Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Appleton Century Crofts. NY, USA, 1979.
14. Powers, J. D.: Equine Pharmacology. 2nd Symposium. Am Assoc Equine Pract, Golden Colorado, USA, 1978.
15. Rollins, L. D., Teske, R. H., London, R. J., et al: Serum penicillin and dihydrostreptomycin concentration in horses after intramuscular administration of selected preparations containing these antibiotics. J Am Vet Med Assoc, 161: 490-495, 1972.
16. Schipper, I. A., Filipovs, D., Ebeltoft, H. and Schermeiter, I. J.: Blood serum concentrations of various benzylpenicillins after their intramuscular administrations to cattle. J Am Vet Med Assoc, 158: 494-500. 1970.
17. Stover, S.M., Brown, M. P., Kelly, R. H., et al: Aqueous procaine penicillin G in the horse: Serum, synovial, peritoneal and urine concentrations after single dose intramuscular administration. Am J Vet Res, 42: 629-631, 1981.
18. Sullins, K. E.: Serum concentration of penicillin 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
1984.

19. Sumano, H. y Ocampo, M.: Farmacologia Veterinaria.

Mc. Graw Hill, pág. 134, México, D.F., 1987.

20. Upson, D.: Upson's Handbook of Clinical Veterinary
Pharmacology. Publishing Corporations. Kansas City,
USA, 1981.