



Archivos de Medicina Veterinaria
ISSN: 0301-732X
archmv@uach.cl
Universidad Austral de Chile
Chile

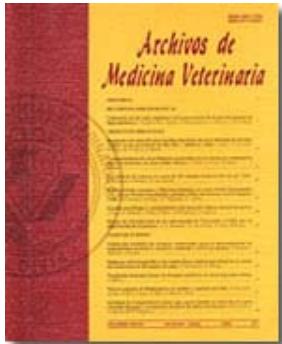
ERRECALDE, C.; PRIETO, G.; PUELLES, I.; GARCIA OVANDO, H.
Disposición plasmática de amikacina en cabras, aplicada por vía intramuscular
Archivos de Medicina Veterinaria, vol. 32, núm. 2, 2000
Universidad Austral de Chile
Valdivia, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=173013740014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org


Revistas Electrónicas UACH

Artículos Búsqueda artículos
Tabla de contenido Anterior Próximo Autor Materia Búsqueda Inicio Lista


Archivos de medicina veterinaria
ISSN 0301-732X versión impresa

Como citar este artículo
Aregar a favoritos
Enviar a e-mail
Imprimir HTML

Arch. med. vet. v.32 n.2 Valdivia 2000

Disposición plasmática de amikacina en cabras, aplicada por vía intramuscular

Amikacin plasmatic disposition in goats,
after intramuscular single dose

C. ERRECALDE, M.V.; G. PRIETO, M.V.; I. PUELLES, M.V.; H. GARCIA OVANDO, M.V.

Departamento Clínica Animal, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto.
Ruta Nacional 36, Km 601, (5800) RIO CUARTO, Córdoba, Argentina.
E-mail: cerecalde@ayv.unrc.edu.ar

Aceptado: 04.07.2000.

SUMMARY

Amikacin is a semi-synthetic antimicrobial agent belonging to the aminoglycoside group. The main objective of the present study was to describe the pharmacokinetic behaviour of amikacin in goats, in order to obtain data for a correct intramuscular dosage thus, a 5 mg/kg intramuscular administration of amikacin was given. Amikacin plasma levels were determined by microbiological method, using *Bacillus subtilis* BGA as the microorganism test. Blood samples were taken at 5, 10, 15, 20, 25, 30 minutes and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 hours following the administration of the drug. The results were adjusted to a one compartment open model for statistical analysis. The plasma pharmacokinetic parameters obtained were: Amikacin average plasma level (C_p max) of 29.7 ± 5.1 mg/ml at 32.4 minutes. The elimination half-life (t_{1/2}) and total body

clearance (Cl/f) were 3.09 ± 0.6 h and 0.66 ± 0.1 ml/min/kg, respectively. The distribution volume (V_d/f) of 0.162 ± 0.03 L/kg indicates the restricted tisular diffusion. The drug was quickly absorbed from the injection site, reaching effective concentrations that overcome the minimum inhibitory concentration (MIC) at least for 10 hours, for most of the pathogens of veterinary interest. Intramuscular administration of 4-5 mg/kg can be considered satisfactory for the treatment of pathologies produced by these microorganisms.

Palabras claves: Amikacina, disposición, cabras.

Key words: Amikacin, disposition, goats.

INTRODUCCION

Amikacina es un antimicrobiano semisintético derivado de la kanamicina, y como tal comparte características generales del grupo de los aminoglucósidos como la de ser substancia básica ($pK_a = 7,5-8$), hidrosoluble y de bajo peso molecular, cuya acción antimicrobiana la produce por inhibición irreversible de la síntesis de proteínas (Conzelman, 1980; Zurich, 1983; Benitz, 1984; Prescott y Baggot, 1988, Brown y Riviere, 1991; Lancini y col., 1995; Riviere y Spoo, 1995; Chambers y Sande, 1996). Este antimicrobiano, al igual que la gentamicina, es muy efectivo sobre gérmenes gram negativos aeróbicos y estafilococos (Zurich, 1983; Benitz, 1984; Brown y Riviere, 1991). La concentración inhibitoria mínima (CIM) requerida difiere según el microorganismo considerado (Conzelman, 1980). Gentamicina, el aminoglucósido más activo (Mc Henry y Fieker, 1978), presenta valores de CIM de 3 a 5 mg/ml para la mayoría de los microorganismos contemplados en su espectro (Zurich, 1983; Brown y Riviere, 1991; Lancini y col., 1995). Amikacina posee el espectro antimicrobiano más amplio del grupo (Chambers y Sande, 1996), superior a kanamicina (Prescott y Baggot, 1988), aunque es menos activa sobre enterococos que gentamicina (Mc Henry y Fieker, 1978). Los informes respecto a la CIM requerida por amikacina sobre microorganismos aislados de casos clínicos en animales son variados. Según Zurich y col. (1988), la CIM₉₀ para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* oscilan entre 2-4, 0,5-4 y 1-16 mg/ml, respectivamente. Prescott y Baggot (1988) indican una CIM₉₀ de 2,8 mg/ml para el *St. aureus* y 16 mg/ml para *P. aeruginosa*, mientras para *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus* y *K. pneumoniae*, los valores fluctúan entre 2 y 4 mg/ml.

Una característica notable de amikacina, compartida con netilmicina, es su menor susceptibilidad a la inactivación enzimática bacteriana, mecanismo esencial de resistencia que involucra a la mayoría de los aminoglucósidos (Mc Henry y Fieker, 1978; Conzelman, 1980; Zurich, 1983; Benitz 1984; Prescott y Baggot, 1988; Barragry, 1994; Lancini y col., 1995; Chambers y Sande, 1996).

La farmacocinética de los aminoglucósidos es semejante en todos los mamíferos domésticos (Houdeshell y col., 1982; Riviere y Spoo, 1995). Los antecedentes indican pronta y completa absorción luego de la administración intramuscular (Mc Henry y Fieker, 1978; Houdeshell y col., 1982; Benitz, 1984; Brown y Riviere, 1991; Riviere y Spoo, 1995; Chambers y Sande, 1996; Uppal y col., 1997), generando concentraciones plasmáticas máximas de 20 a 25 μ g/ml (Mc Henry y Fieker, 1978; Chambers y Sande, 1996) entre los 14 y 120 minutos después de su aplicación (Riviere y Spoo, 1995). En caprinos, utilizando 10 mg/kg por vía intramuscular, Uppal y col. (1997) informan una vida media de absorción ($t_{1/2 ab}$) de 0.24 h, en tanto Errecalde y col. (1999), utilizando 5 mg/kg por vía intramuscular en terneros obtienen un $t_{1/2 ab}$ a los 39 minutos, generando C_{max} de 32,3 y 19,6 mg/ml, respectivamente. La distribución de aminoglucósidos es rápida y limitada al espacio extracelular (Mc Henry y Fieker, 1978; Conzelman, 1980; Benitz, 1984; Brown y Riviere, 1991; Barragry 1994; Lancini y col., 1995; Riviere y Spoo, 1995; Chambers y Sande, 1996), generando concentraciones terapéuticas en pulmones, pericardio, peritoneo, fluido sinovial, especialmente en riñón y el tracto urinario (Houdeshell y col., 1982; Zurich, 1983; Benitz, 1984; Brown y Riviere, 1991; Barragry, 1994; Chambers y Sande, 1996). En terneros lactantes y caprinos se informaron valores de $t_{1/2 ab}$ de 6,2 y 1,4 h, respectivamente (Uppal y col., 1997; Errecalde y col. 1999) y restringido volumen de distribución, 0.24 ± 0.11 L/kg, en terneros (Errecalde y col., 1999). Estos agentes se eliminan rápidamente

por filtración glomerular ([Conzelman, 1980](#); [Benitz, 1984](#); [Prescott y Baggot, 1988](#); [Barragry 1994](#); [Riviere y Spoo, 1995](#); [Chambers y Sande, 1996](#)). Según [Saini y Srivastava \(1998\)](#), amikacina se excreta inalterada por orina en ovinos, cabras y terneros, en un 75, 59 y 50%, respectivamente.

Los aminoglucósidos exhiben diferencias importantes en cuanto a toxicidad renal y auditiva, aunque es desconocida la relación entre estructura e incidencia de estos efectos tóxicos ([Lancini y col., 1995](#)). Estos constituyen un obstáculo relevante ([Conzelman, 1980](#); [Houdeshell y col., 1982](#); [Benitz, 1984](#); [Prescott y Baggot, 1988](#); [Brown y Riviere, 1991](#); [Barragry 1994](#); [Lancini y col., 1995](#); [Riviere y Spoo, 1995](#); [Chambers y Sande, 1996](#)) y se relacionan con la extensión de la terapia, magnitud de las concentraciones plasmáticas, función renal, edad, entre otros factores ([Conzelman 1980](#); [Barragry, 1994](#); [Chambers y Sande, 1996](#)), aunque según [Zurich \(1983\)](#) tendría menos significación en animales. Amikacina presenta menor nefotoxicidad respecto a gentamicina ([Mc Henry y Fieker, 1978](#); [Conzelman, 1980](#); [Barragry, 1994](#); [Lancini y col., 1995](#)), probablemente debido a su menor captación por el parénquima renal ([Brown y Riviere, 1991](#)), contrariamente, presenta elevada tendencia a la acumulación en el órgano de Corti ([Brown y Riviere, 1991](#)).

La eficacia de amikacina, demostrada en el tratamiento de patologías provocadas por gérmenes gram negativos, así como las referencias microbiológicas y toxicológicas respecto a otros aminoglucósidos, y la información insuficiente sobre sus propiedades farmacocinéticas en caprinos, motivó este estudio, con el objetivo de determinar parámetros farmacocinéticos luego de la aplicación intramuscular.

MATERIAL Y METODOS

En este estudio se utilizaron 6 hembras caprinas adultas no gestantes, de raza Criolla, seleccionadas al azar de una población de $n = 35$ animales y de $42,9 \pm 2,6$ kg de peso corporal, clínicamente sanas, sin antecedentes de tratamientos con antimicrobianos y sometidas al mismo sistema de manejo. Cada animal recibió una dosis única de 5 mg/kg de sulfato de amikacina¹, aplicada en el músculo semitendinoso izquierdo. De cada animal se obtuvieron muestras de sangre heparinizada de la vena yugular izquierda, antes del suministro de la droga y a los 5, 10, 15, 20, 25, 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 h después. Obteniéndose plasma por centrifugación a 1200 g. Las concentraciones plasmáticas de amikacina se determinaron por el método microbiológico clásico de difusión en agar ([Bennett y col., 1966](#)), en base a una curva de calibración de 10 diluciones estándares (30 a 0,06 mg/ml) de amikacina patrón, utilizando medio Antibiótic N° 1 (Merck) y una solución de esporas de *Bacillus subtilis* BGA (Mc Farland 2) como microorganismo detector, incubando a 33°C durante 18 horas. Las concentraciones plasmáticas de amikacina se calcularon según el procedimiento propuesto por [Nouws y Ziv \(1976\)](#), empleando una curva de calibración con un $r = 0,96$. El límite de cuantificación del ensayo se situó en 0,47 mg/ml. Los datos de concentración plasmática de amikacina versus tiempo, se analizaron por el programa farmacocinético RESID ([Ristchel, 1975](#)), el cual permite analizar los datos por uno o dos compartimentos y calcular los parámetros cinéticos respectivos. La dosis propuesta se calculó, según [Ristchel \(1984\)](#), considerando los valores de V_{dss} , $t_{1/2 ab}$, constante de velocidad eliminación (K_e), 0,9 como valor teórico correspondiente a la fracción sistémica disponible (f) y la concentración plasmática media a lograr en el estado de equilibrio ($C_{ss-av} = 7$ mg/ml) con 12 h como intervalo de dosificación.

RESULTADOS Y DISCUSION

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. Los datos obtenidos de concentraciones plasmáticas en función del tiempo, luego de la administración intramuscular de 5 mg/kg de sulfato de amikacina, se indican en el [cuadro 1](#) y presentan en la [figura 1](#), se analizaron con el programa farmacocinético RESID ([Ristchel, 1975](#)), resultando el modelo abierto de un solo compartimento el más adecuado para interpretar los datos. El promedio del coeficiente de determinación (r^2) de las curvas teóricas generadas por el modelo correspondió a $0,97 \pm 0,02$. Los valores experimentales de los diferentes parámetros cinéticos se indican en el [cuadro 2](#).

CUADRO 1. Concentraciones plasmáticas promedio (\pm D.E.) de amikacina por administración intramuscular en cabras (5 mg/kg).

Plasma levels (\pm S.D.) of amikacin following intramuscular administration in goats (5 mg/kg).

Tiempo (h)	Conc ($X \pm D.E.$) μ g/ml
0,08	13,85 \pm 4,98
0,16	18,95 \pm 3,71
0,25	23,86 \pm 3,65
0,33	25,99 \pm 3,77
0,41	27,16 \pm 4,44
0,5	27,11 \pm 4,50
1	25,69 \pm 5,26
2	22,91 \pm 7,63
3	16,79 \pm 2,25
4	12,80 \pm 2,50
6	8,62 \pm 2,05
8	5,83 \pm 1,99
10	3,79 \pm 1,39
12	1,33 \pm 0,64

Figura 1. Concentración plasmática promedio ($X \pm D.E.$ = de amikacina intramuscular en cabras.

Mean ($X \pm S.D.$) plasmatic concentrations of intramuscular amikacin in goats.

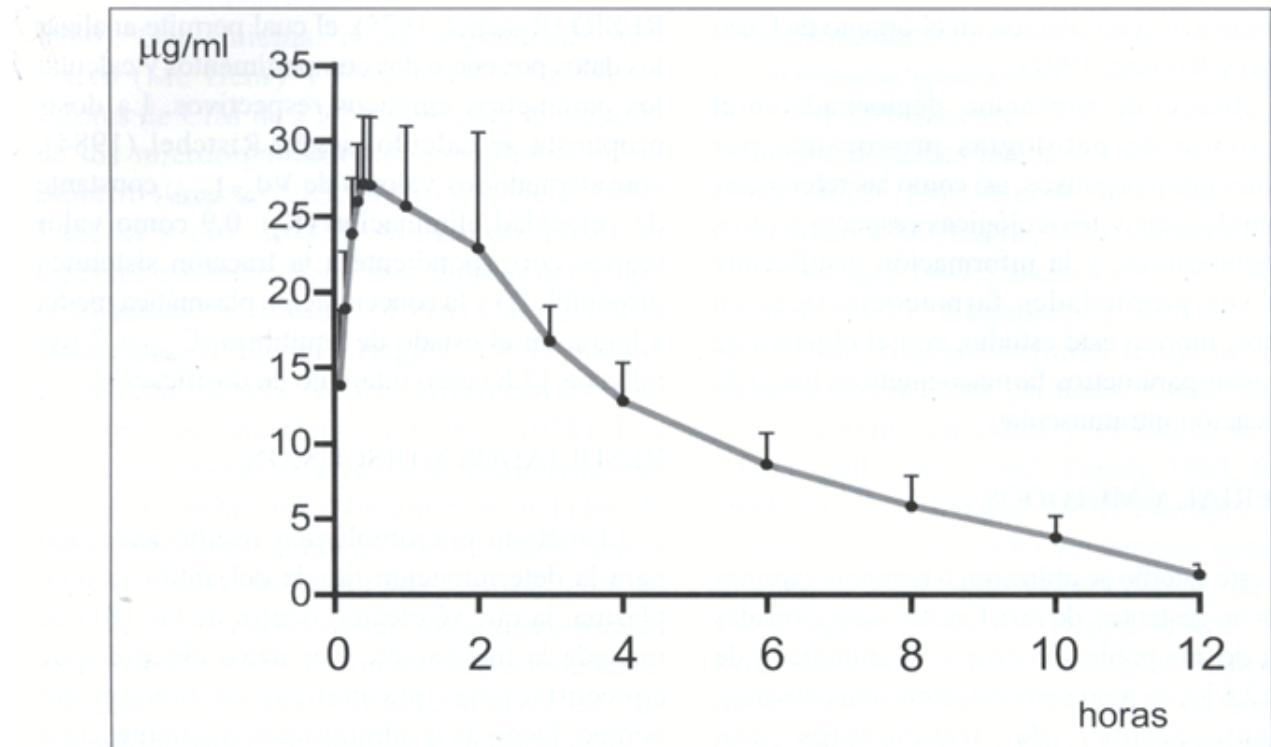


Figura 1. Concentración plasmática promedio ($X \pm D.E.$) de amikacina intramuscular en cabras.
Mean ($X \pm S.D.$) plasmatic concentrations of intramuscular amikacin in goats.

CUADRO 2. Parámetros farmacocinéticos promedio ($\pm D.E.$) luego de la administración intramuscular en cabras (5 mg/kg).

Mean pharmacokinetics parameters (\pm S.D.) for amikacin in goats after following intramuscular administration (5 mg/kg).

Parámetro	X \pm D.E.
K_e (1/h)	0,231816 \pm 0,0436
K_{ab} (1/h)	7,813304 \pm 4,317345
$t_{1/2 ab}$ (h)	0,1175 \pm 0,071
$t_{1/2 \beta}$ (h)	3,09 \pm 0,6
V_d/f (L/kg)	0,162 \pm 0,03
Cl_t/f (ml/min/kg)	0,662 \pm 0,157
t_{max} (h)	0,54 \pm 0,24
C_{max} (μ g/ml)	29,73 \pm 5,13
ABC (μ g/ml/h)	140,51 \pm 32,19
TMR (h)	4,63 \pm 0,96

K_{ab} : constante de velocidad de absorción; B: intercepto de la fase de eliminación, K_e : constante de eliminación; $t_{1/2 ab}$: vida media de absorción, $t_{1/2 \beta}$: vida media de eliminación; V_d : volumen de distribución, Cl_t : clearance total; t_{max} : tiempo en que se alcanza la concentración máxima; C_{max} : concentración máxima; ABC: área bajo la curva; TMR: tiempo medio de residencia; f: fracción sistémica disponible.

En esta experiencia, la vida media de absorción ($t_{1/2 ab}$) fue de $7,2 \pm 4,2$ min., inferior a la informada en caprinos utilizando 10 mg/kg por vía intramuscular, por [Uppal y col. \(1997\)](#) correspondiente a 14,4 min. y no tan distinta a la obtenida en terneros ([Errecalde y col., 1999](#)), cuyo valor fue de 8,4 min. Posiblemente variaciones en el flujo sanguíneo intramuscular puedan explicar las diferencias encontradas en la velocidad de absorción ([Chambers y Sande, 1996](#)). Una C_{max} de $29,7 \pm 5,1$ mg/ml, obtenido a un t_{max} de $32,4 \pm 7,2$ min., indican una rápida absorción intramuscular, lo cual tiene importancia clínica puesto que en un breve lapso se alcanzan niveles terapéuticos sistémicos y, a la dosis empleada (5 mg/kg), distante de las que pudieran ocasionar toxicidad ([Barragry, 1994; Uppal y col., 1997](#)). Sin embargo, amikacina, como acontece con todos los aminoglucósidos, exhibe limitantes en cuanto a su cinética de distribución y eliminación. En este estudio, el restringido volumen de distribución ($0,16 \pm 0,03$ L/kg) indica distribución preferentemente en sangre y espacios extracelulares y limitada difusión tisular. Los valores de tiempo medio de residencia (TMR) y vida media de eliminación ($4,6 \pm 0,9$ h y $3,1 \pm 0,6$ h, respectivamente), hace que para mantener niveles terapéuticos óptimos en el organismo, sin demasiada fluctuación entre la concentración máxima y mínima en el estado de equilibrio en un régimen de dosificación múltiple, se deban imponer intervalos cortos de dosificación (cada 8 a 12 h), lo cual en nuestro medio puede no resultar factible. No obstante estos inconvenientes, comunes a todos los aminoglucósidos ([Conzelman, 1980](#)), amikacina, con la dosis utilizada, ofrece ventajas en presencia de bacterias patógenas resistentes a otros integrantes del grupo ([Mc Henry y Fieker, 1978](#)), debido a que genera inmediatamente elevados niveles plasmáticos, distantes de aquellos que producen toxicidad ([Uppal y col., 1997](#)) y que aunque descienden pronto, se extienden por 12 h, superando la CIM de bacterias más sensibles (4 μ g/ml) aproximadamente durante un lapso de 10 h.

RESUMEN

Amikacina es un antimicrobiano semisintético perteneciente al grupo de los aminoglucósidos. El principal objetivo del presente estudio fue describir el comportamiento farmacocinético de amikacina en cabras, con el propósito de entregar antecedentes para una correcta dosificación por la vía intramuscular. Para esto, se administró una dosis de 5 mg/kg de amikacina por vía intramuscular. Se determinaron las concentraciones plasmáticas del antibiótico mediante el método microbiológico, utilizando *Bacillus subtilis* BGA como microorganismo test. Las muestras de sangre fueron extraídas a los 5, 10, 15, 20, 25, 30 min y 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 h posteriores a la administración del fármaco. Los valores de concentración plasmática obtenidos se ajustaron para su análisis por un modelo abierto de un compartimento. Los parámetros farmaco-cinéticos obtenidos fueron: concentración plasmática máxima promedio (C_p max) de $29,7 \pm 5,1$ mg/ml a los 32,4 min. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) y el clearance corporal total (C_{lt} / f) fueron de $3,09 \pm 0,6$ h y $0,66 \pm 0,1$ ml/min/kg, respectivamente. El volumen de distribución (V_d / f) fue de $0,16 \pm 0,03$ L/kg, lo que indica su restringida difusión tisular. El fármaco mostró una rápida absorción desde el sitio de aplicación, alcanzando concentraciones efectivas en plasma que durante 10 horas superan la concentración inhibitoria mínima (CIM90) de los patógenos de interés veterinario. La administración intramuscular de 4-5 mg/kg puede considerarse satisfactoria para el tratamiento de las patologías producidas por estos microorganismos.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la División Veterinaria de Laboratorios Richmond, que concedió la droga para concretar la experiencia y a los alumnos-ayudantes Alejandra Kutulas, Melina Borda y Pablo Chesta por la colaboración prestada.

¹ Amikacina, solución inyectable (50 mg/ml), Laboratorios RICHMOND, Argentina.

BIBLIOGRAFIA

- BARRAGRY, T. B. 1994. *Vet. Drug Therapy*. Lea & Febiger, Philadelphia.
- BENNETT, J., J. BRODIE, E RENNER, W. M. KIRBY, 1966. Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Appl. Microbiol.* 14: 170-177.
- BENITZ, A. M., 1984. Future developments in the aminoglycoside group of antimicrobial drugs. *J.A.V.M.A.* 185: 1118-1123.
- BROWN, S.A., J.E. RIVIERE, 1991. Comparative pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 14: 1-35.
- CHAMBERS, H., M. SANDE, 1996. Fármacos antimicrobianos: Aminoglucósidos. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (eds.) Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W. & Gilman A.G., pp. 1173-1191. Interamericana- Mc Graw-Hill, México.
- CONZELMAN, G.M., 1980. Pharmacotherapeutics of aminoglycoside antibiotics. *J.A.V.M.A.* 176: 1078-1080.
- ERRECALDE, C., G. PRIETO, N. TROTTI, F. NAVARRO, H. GARCIA OVANDO. 1999. Pharmacokinetics of amikacin in calves. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* (En arbitraje).
- HOUDESHELL, J. W., J. F. LAMENDOLA, J.S. Mc CRACKEN, 1982. Clinical pharmacology of aminoglycosides. *Mod. Vet. Pract.* 63: 707-710.

- LANCINI, G., F. PARENTI, G. G. ROOSTER, 1995. *Antibiotics a Multidisciplinary Approach*. Plenum Press, New York.
- Mc HENRY, M.C., D. H. FIEKER, 1978. Newer antibacterial and antimycotic drugs. *Med. Clin. North Am.* 26: 873-890.
- NOUWS, J.F.M., G. ZIV, 1976. The effect of storage at 4° C with antibiotic residues in kidney and meat tissues of dairy cows. *Tijdschr Diergeneesk* 101: 119-127.
- PRESCOTT, J.F., D. BAGGOTT, 1988 *Terapéutica Antimicrobiana Veterinaria*. Acribia, Zaragoza.
- RITSCHEL, W.A. 1975. RESID: A curve-fitting program to generate pharmacokinetic parameters. *International Symposium on Clinical Pharma-cokinetic*. Salzgitter-Ringelheim, July 20-21.
- RITSCHEL, W.A., 1984. Kinetic model and dosage régime. In Clinical Pharmacology and Pregnancy. Kuemmerle, H. P. & Brenkel K. (eds.) MTP Press, Ames: 797-819.
- RIVIERE, J.E., J. W. SPOO, 1995. Aminoglycoside antibiotics. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 7th ed. R. Adams (ed.), Iowa State University Pres, Ames: 797-819.
- SAINI, S.P.S., A. K. SRIVASTAVA, 1998. The disposition kinetics, urinary excretion and dosage régime of amikacin in cross-breed bovine calves. *Vet. Res. Comm.* 22: 59-65.
- UPPAL, R. P., S. P. VERMA, V. VERMA, S. K. GARG, 1997. Comparative pharmacokinetics of amikacin following a single intramuscular or subcutaneous administration in goats (*Capra hircus*). *Vet. Res.* 28: 565-570.
- ZURICH, L., M. T. CALDERON, R. FERNANDEZ, 1988. Concentraciones mínimas inhibitorias de ampicilina, gentamicina y amikacina sobre cepas gram negativas de origen animal. *Av. Cs. Vet.* 3: 88-91.
- ZURICH, L., 1983. Antibióticos aminoglucósidos: Aspectos farmacológicos y terapéuticos de interés en clínica veterinaria. *Mon. Med. Vet.* 5: 5-28.