



**UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**



**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS, USO Y
APLICACIÓN EN LA TERAPÉUTICA DE LOS ANIMALES DOMÉSTICOS**

SERVICIO PROFESIONAL

QUE PRESENTA:

PMVZ: JUAN HERNÁNDEZ RAMÍREZ.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.

ASESOR:

MVZ: Fernando Pintor Ramos

Profesor Investigador Titular

Morelia, Michoacán. Marzo de 2011.



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**



**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS, USO Y
APLICACIÓN EN LA TERAPÉUTICA DE LOS ANIMALES DOMÉSTICOS**

SERVICIO PROFESIONAL

QUE PRESENTA:

PMVZ: JUAN HERNÁNDEZ RAMÍREZ.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.

Morelia, Michoacán. Marzo de 2011.

DEDICATORIAS

A Dios:

Por haberme permitido llegar a esta etapa de mi vida, en la cual aprendí que la confianza y el esfuerzo, nos hace cumplir con los sueños que tuvimos en la infancia.

A Mis Padres: Angelina Ramírez García y Juan Hernández Flores.

Por todo su apoyo que me brindaron a través de sus enseñanzas para salir siempre adelante, por lo mucho que ellos hicieron de mí una persona útil al enseñarme lo bueno y lo malo; a través de consejos, llamadas de atención, que sirvieron de mucho para la culminación de mis estudios. Especialmente a mi padre aunque no está con nosotros, sé que siempre me da sus bendiciones desde el cielo.

A mi Esposa: Norma Ramírez Ramírez.

Por su apoyo brindado en mi formación como profesionista, tanto económico como moral ya que ella fue un impulso en la terminación de mi Licenciatura.

A Mis Hijas: María de los Ángeles Hernández Ramírez y Meztli Citlalli Hernández Ramírez.

Sin pensarlo fueron el motor de mi vida, gracias le doy a Dios por haberme prestado dos hijas maravillosas: que fueron y serán mi motivación para seguir siempre adelante para que el día de mañana pueda ofrecerles una vida mejor.

A mi asesor: Fernando Pintor Ramos.

Por la confianza y el apoyo incondicional que me brindó, al fungir como asesor ofreciéndome sus conocimientos y sugerencias en mi trabajo de titulación, por todo mil gracias.

ÍNDICE

Contenido

Contenido.....	4
Objetivo general.....	9
Objetivos particulares.....	9
Definición de aminoglucósidos.....	10
Estructura química	11
Mecanismos de acción.....	11
Resistencia ante los aminoglucósidos.....	12
Espectro antimicrobiano	12
Indicaciones clínicas	14
Efectos adversos.....	15
Clasificación de los aminoglucósidos	15
ESTREPTOMICINA	17
Producción.....	17
Estabilidad.	17
Espectro.....	18
Farmacodinamia	19
Resistencia	19
Indicaciones y dosis.....	19
Cerdos	20
Bovinos.....	20
Caprinos y ovinos	20
Terneros pollos y cerdos.....	20
Aves.....	20
Pequeñas especies.....	20
Efectos adversos.....	21
Interacciones.....	21
Aplicaciones clínicas.....	21

Perros	22
Bovinos	22
Pavos.....	22
Tiempo de retiro	23
AMIKACINA.....	23
Origen y química	23
Espectro de acción antibacteriana	24
Farmacodinamia	25
Indicaciones	27
Reacciones adversas.....	28
Posología	30
Indicaciones y dosis	31
Perros	31
Gatos	31
Bovinos	31
Caballos.....	32
Otras especies	32
Efectos adversos.....	33
Interacciones.....	33
Tiempo de retiro	33
GENTAMICINA	33
Espectro antimicrobiano.....	34
Indicaciones y dosis	35
Farmacodinamia	37
Aplicaciones clínicas.....	37
Caballos.....	37
Vacas.....	37
Ovinos y caprinos	38
Efectos adversos.....	40
Caballos.....	40
Perros	40

Gatos	41
Ovinos.....	41
Bovinos	41
Aves.....	41
Primates.....	41
Tiempo de retiro	42
BAMBERMICINA.....	44
Mecanismo de acción	45
Espectro y resistencia.....	47
Farmacodinamia	47
Indicaciones y dosis	48
Aves.....	48
Cerdos	48
Bovinos	48
Conejos.....	48
Efectos adversos.....	48
Interacciones.....	49
Tiempo de retiro	49
KANAMICINA.....	49
Indicaciones	49
Farmacología.....	50
Mecanismo de acción	50
Espectro.....	51
Resistencia	51
Farmacodinamia	51
Indicaciones y dosis	53
Perros y gatos.....	53
Bovinos	53
Caballos.....	53
Aves.....	53
Efectos adversos.....	53

Interacciones.....	54
Tiempo de retiro	55
NEOMICINA.....	55
Espectro.....	56
Resistencia	57
Farmacodinamia	57
Indicaciones y dosis.....	57
Perros	58
Gatos	58
Bovinos.....	58
Caballos.....	58
Cerdos	59
Ovinos.....	59
Aves.....	59
Efectos adversos.....	60
Interacciones.....	60
Tiempo de retiro	61
TOBRAMICINA	61
Espectro.....	61
Resistencia	62
Farmacodinamia	62
Indicaciones y dosis.....	63
Perros	63
Gatos	63
Caballos.....	63
Efectos adversos.....	64
Interacciones.....	64
Conclusiones	64
Bibliografía	66

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro No.-1 Los aminoglucósidos y su espectro de acción.....	¡Error!
Marcador no definido.7	
Cuadro No.-2 Algunos datos farmacocinéticas de la amikacina en diferentes especies.....	27
Cuadro No.-3 Indicaciones de dosis para el tratamiento de infecciones.....	33
Cuadro No.-4 Espectro antibacteriano de la gentamicina.....	37
Cuadro No.-5 Usos e indicaciones de la gentamicina en diferentes especies.....	40
Cuadro No.-6 Tiempos de retiro de la gentamicina.....	44
Cuadro No.-7 Algunos datos farmacocinéticas de la kanamicina en diferentes especies.....	53
Cuadro No.-8 Tiempos de retiro de la neomicina.....	57
Cuadro No.-9 Dosis y vía de administración de la tobramicina en diferentes especies.....	64

Objetivo general

Hacer un estudio actualizado de los principales aminoglucósidos con que se cuenta actualmente para efectos de antibioterapia y contra patologías resistentes a otros antibióticos.

Objetivos particulares

- a) Hacer un documento de consulta y de fácil acceso para alumnos en proceso de formación.
- b) Señalar las bondades y usos de esos antibióticos en la terapéutica veterinaria.

Definición de aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas que actúan a nivel de ribosomas en el subunidad 30S bacteriana, y por ende, a nivel de síntesis de proteínas, creando porosidades en la membrana externa de la pared celular bacteriana. Tienen actividad especialmente en contra de bacterias Gramnegativas y aeróbicas y actúan sinérgicamente en contra de organismos Grampositivos. La Gentamicina es la más usada de los aminoglucósidos, sin embargo, la Amikacina tiende a ser especialmente efectiva en contra de organismos resistentes. Son, junto con los antibióticos betalactámicos, uno de los pilares básicos de la moderna quimioterapia. (Goodman y Gilman, 1999).

La historia de los aminoglucósidos comienza en 1944 con la Estreptomicina. La aparición posterior de Kanamicina en 1957 y, más tarde, de Gentamicina y Tobramicina constituyeron verdaderos avances en el tratamiento de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos, de manera que dichos antimicrobianos se convirtieron en el tratamiento habitual de estas infecciones. En la década de 1970, los aminoglucósidos semisintéticos, Dibekacina, Amikacina y Netilmicina demostraron la posibilidad de conseguir compuestos que fueran activos contra cepas bacterianas que habían desarrollado mecanismos de resistencia frente a los aminoglucósidos iniciales y mostrar un perfil toxicológico distinto. El uso amplio de aminoglucósidos puso de manifiesto problemas como toxicidad, resistencia bacteriana y sobreinfección y se comprobó que la molécula de aminoglucósido no podía ser modificada para menguar su toxicidad sin reducir al mismo tiempo su actividad antimicrobiana. Por ello, la investigación y el desarrollo de nuevas moléculas de aminoglucósidos ha sufrido una ralentización llamativa, por no decir que ha llegado a un punto muerto. Como contrapartida, en las últimas décadas se ha asistido a una intensa actividad investigadora farmacodinamia, experimental y clínica, que nos ha llevado a contemplar los aminoglucósidos desde una perspectiva muy distinta a la de los años 1970 del siglo pasado. Estas investigaciones, unidas a un conocimiento más completo de

su farmacodinamia, han llevado a la aplicación de nuevas estrategias de dosificación. (Saldaña y Santigeral, 2006).

Estructura química

Se compone de amino azúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol). Por tanto, su denominación correcta sería “aminoglucósidos aminociclitoles”. No obstante, en la práctica se utiliza sólo el primer nombre para designar a este grupo de antibióticos. Según que el componente aminociclitol sea la Estreptidina o la desoxiestreptamina, se clasifican en dos grandes grupos (tabla 1). El primero está compuesto sólo por la Estreptomicina. El segundo es más amplio e incluye a la mayoría de los compuestos utilizados en la práctica clínica actual. Un compuesto peculiar es la Espectinomicina, cuya estructura está compuesta solamente por aminociclitol sin componente aminoglucósido. (Meyer Jones, 1982).

Mecanismos de acción

Los aminoglucósidos permanecen como una clase de antimicrobianos de uso habitual y eficaz en la práctica clínica. A pesar de que existen diversos mecanismos de resistencia continúan siendo activos frente a gran parte de los bacilos gramnegativos aerobios. En la actualidad, aunque pueden utilizarse en monoterapia en las infecciones urinarias, se utilizan fundamentalmente en combinación con betalactámicos en infecciones graves por bacilos gramnegativos. Los conocimientos sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos han sugerido su uso en monodosis, cuya eficacia ha sido similar a la administración en multidosis en diversos estudios, los cuales también han demostrado una tendencia a menor toxicidad. Entre los efectos adversos, la nefrotoxicidad y la ototoxicidad requieren una vigilancia cuidadosa durante su

administración. Palabras clave: Aminoglucósidos. Monodosis. Tratamiento antimicrobiano. (Manual Merck de Veterinaria, 2007).

Resistencia ante los aminoglucósidos

Consiste en una menor capacidad de penetración del antimicrobiano al interior de la bacteria y aparece en bacterias que sobreviven tras la exposición a concentraciones de antibiótico menores que la CIM. El tratamiento con dosis elevadas de aminoglucósido, para conseguir $C_{m\acute{a}x}/CIM \sim 10$, ayuda a evitar esta resistencia adaptativa al lograr un mayor efecto bactericida inicial y suprimir la supervivencia de mutantes con CIM elevada. Esta ausencia de aparición de bacterias resistentes durante el tratamiento es una de las grandes ventajas de los regímenes con dosis elevadas de aminoglucósidos 3. Del perfil FC/FD expresado se derivan una serie de ventajas que apoyan el uso de los aminoglucósidos a dosis elevadas y con intervalos prolongados (administración en monodosis). Así, la monodosis permite maximizar el cociente $C_{m\acute{a}x}/CIM$ y subsiguientemente aumentar la actividad bactericida, conseguir una inhibición bacteriana más prolongada a través del efecto postantibiótico, impedir el desarrollo de resistencia bacteriana y reducir la potencial toxicidad. (Vademecum Veterinario, 2007).

Espectro antimicrobiano

Los aminoglucósidos muestran actividad bactericida frente a bacilos gramnegativos aerobios, entre ellos, Enterobacteriaceae y los bacilos no fermentadores como Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter spp. La asociación con antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana (Penicilina, Slosporina, Monobactam, Carbapenem, Glucopéptido) muestra una actividad sinérgica frente a diversos microorganismos. Diversos estudios in vitro y en animales han demostrado sinergia antimicrobiana frente a Enterococcus faecalis, E. faecium, estreptococos del grupo viridans, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus

aureus, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Listeria monocytogenes*¹¹. Su actividad frente a bacterias grampositivas incluye *Estafilococos*, *Enterococos* y *Streptococcus* y reside, fundamentalmente, en la sinergia que exhiben asociados a betalactámicos y glucopéptidos. Son activos frente a *S. aureus* sensible a Meticilina, pero no frente a la mayoría de cepas resistentes a Meticilina. También se usan en combinación con otros antimicrobianos en las infecciones causadas por micobacterias, *Brucella* spp. y *L. monocytogenes*. Estreptomicina es activa contra *Brucella* spp. y muestra la mayor actividad in vitro frente a *Mycobacterium tuberculosis*, mientras que Amikacina es más activa contra *M. avium* complex. Los aminoglucósidos tienen actividad in vitro contra *Haemophilus* spp. y *Legionella* spp. Pero no se utilizan en la práctica clínica en las infecciones causadas por estos agentes. Espectinomicina se ha usado como tratamiento de la infección gonocócica. Los aminoglucósidos no tienen actividad frente a neumococos, *Stenotrophomonas maltophilia*, bacterias anaerobias, *Rickettsias*, Hongos ni *Mycoplasma* spp.^{5, 6}. (Goodman y Gilman, 1999).

En la actualidad se puede afirmar que la función más importante que aún tienen los aminoglucósidos reside en el tratamiento de las infecciones graves causadas por bacilos gramnegativos, *Estafilococos* y *Enterococos*. Su utilidad, no obstante, está limitada por la aparición de resistencias, fenómeno favorecido por el indiscriminado uso de antimicrobianos y, por tanto, susceptible de mostrar gran variación geográfica. (Danos, 2008).

Los criterios interpretativos de la sensibilidad de las bacterias frente a los aminoglucósidos consideran sensibles las cepas con CIM de Gentamicina y Tobramicina 4 g/ml, de Netilmicina 8 g/ml y de Amikacina 16 g/ml¹². En los criterios del grupo español MENSURA los puntos de corte de Gentamicina y Tobramicina son iguales, el de Netilmicina se modifica a 4 g/ml y el de Amikacina a 8 g/ml¹³. La resistencia de alto nivel para Gentamicina viene definida por una CIM 500 g/ml y para Estreptomicina por una CIM 1.000 g/ml (microdilución) o 2.000 g/ml (dilución en agar) ¹².

Los resultados de los estudios más recientes sobre resistencia a los aminoglucósidos se muestran en las tablas 2 y 314-16. Como vemos, los datos de nuestro país ofrecen una cierta homogeneidad de la resistencia frente a aminoglucósidos. No obstante, hay diferencias locales y regionales que sirven para hacer hincapié una vez más en la necesidad de un sistema de vigilancia local permanente. (Minsa, 2005).

Indicaciones clínicas

A pesar de la introducción en las últimas décadas de antimicrobianos potentes y menos tóxicos, los aminoglucósidos siguen desempeñando un papel importante en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos, Enterococos y Estreptococos.

Aunque se han empleado como fármaco único en el tratamiento de la pielonefritis, su uso más habitual es en combinación con betalactámicos para obtener sinergia en las infecciones graves por bacilos gramnegativos y, más en segundo plano, combinados con agentes que actúan contra la pared bacteriana (betalactámicos o glucopéptidos) para conseguir sinergia en las infecciones enterocócicas de tratamiento difícil como la endocarditis. Además, en nuestro medio se emplea Estreptomina, asociada a Doxiciclina, como fármaco de primera línea para el tratamiento de la Brucelosis y como fármaco de segunda elección en la Tuberculosis, en el caso de que el tratamiento estándar plantee dificultades.

En la tabla 4 se expone el empleo de los aminoglucósidos más habituales en las situaciones clínicas más frecuentes¹⁸⁻⁴⁰, y en la tabla 5 la potencia y calidad de evidencia para cada recomendación terapéutica y para la eficacia de la pauta de monodosis. (Thomson, 2004).

Efectos adversos

Todos los aminoglucósidos pueden ser ototóxicos y nefrotóxicos en mayor o menor grado. Su tendencia a producir lesiones vestibulares (Estreptomicina y Gentamicina) o lesiones cocleares (Amikacina, Kanamicina y Neomicina) varía de acuerdo con el fármaco utilizado. Parece ser que la Tobramicina afecta por igual a las funciones vestibular (equilibrio) y coclear (audición). La ototoxicidad de los aminoglucósidos es potenciada por la Furosemida y por el Ácido Etacrínico, diuréticos que actúan sobre la asa de Henle. La nefrotoxicidad (nefrosis aguda de los tubos renales) se presenta en los tratamientos de larga duración y cuando las concentraciones mínimas de los aminoglucósidos en el suero, sobre todo por lo que se refiere a la Neomicina y Gentamicina, son excesivamente elevadas. Típicamente, la orina contiene proteínas y cilindros procedentes de los túbulos renales. La toxicidad va en aumento conforme se sigue administrando el fármaco y provoca una disminución de la velocidad de la filtración glomerular, lo que a su vez hace disminuir la velocidad de excreción del aminoglucósido, elevándose en el suero, no solo la concentración del fármaco, sino también las concentraciones de creatinina y urea. (Prescott y Desmond, 1988).

Clasificación de los aminoglucósidos

Estreptomicina

La estreptomicina es el prototipo de este grupo de antibióticos. La clasificación se hace tomando en cuenta los radicales y enlaces químicos en su fórmula estructural.

La Kanamicina

Kanamicina

Amikacina

Tobramicina

Dibekacina

Familia Gentamicina

Gentamicina

Sisomicina

Netilmicina

Isepamicina

Disustituidos 4,5

Neomicina.

En la siguiente tabla se indican los aminoglucósidos más importantes así, como su espectro de acción en los diferentes tipos de bacterias.

Cuadro No.1 Los aminoglucósidos y su espectro de acción.

Nombre	Espectro de acción
Apramicina	Enteritis por E. Coli (porcino).
Gentamicina	Gérmenes problemáticos (Klebsiella, Proteus, Pseudomona). Administración diaria, pero muy nefrotóxico y ototóxico.
Kanamicina	Amplio espectro, muy nefrotóxico.
Neomicina	Amplio espectro Cuidado: dermatitis de contacto.
Estreptomicina	Aplicar solo en combinación.
Dihidroestreptomicina	No en cachorros.
Tobramicina	Pseudomona.

(Vademécum Veterinario, 2007)

ESTREPTOMICINA

La estreptomicina es el prototipo de este grupo de antibióticos potentes y fue aislada por S.A. Waksman a partir de *Streptomyces griseus* un microorganismo clasificado como actinomiceto (habitante del suelo), fue el primer aminoglucósido introducido para la terapia antimicrobiana. Este trabajo le valió a Waksman el premio nobel. Es un polvo blanco y sin olor. Existen diferentes sales como Triclorhidrato y Fosfato, pero las más utilizadas son la Estreptomicina base y el sulfato. El nombre químico del sulfato de Estreptomicina es D- Estreptamina, o-2-desoxi-2-(metilamino)-a-L-glucopiranosil-(1→2)-N,N'-bis(aminoiminometil)-sulfato (2:3). Su fórmula condensada es $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$. Tiene peso molecular de 457.4 Da y pKa de 8.8, es soluble en agua, muy poco en alcohol y prácticamente insoluble en cloroformo. En forma de polvo estéril permanece estable durante periodos prolongados.

Producción.

La producción de la Estreptomicina comprende el cultivo aerobio de una cepa pura de *S. griseus* en enormes tanques de fermentación por el método de cultivo sumergido. Se absorbe del medio de cultivo por carbón activado, del cual se recoge luego por elución. (Meyer Jones, 1982).

Estabilidad.

La Estreptomicina y sus sales son estables durante dos años por lo menos, a la temperatura ambiente si se guardan en un recipiente sin destapar.

Son higroscópicas y absorben humedad que provoca la desintegración. Se disuelven bien en agua; las soluciones, con un pH de 3 a 7, conservan la actividad antibacteriana por lo menos durante sesenta días a la temperatura ambiente. Sin embargo solo deben inyectarse parenteralmente soluciones recién preparadas. Le

descomposición se promueve por temperatura más alta alcalinidad y excesiva acidez. (Meyer Jones, 1982).

Espectro

La Estreptomicina es activa contra microbacterias, gramnegativos, *Leptospira* sp. *Francisella tularensis* y *Yersinia pestis*, pero sólo actúa contra unos pocos micoplasmas y algunas especies de estafilococos magnífica respuesta antibacteriana. (Sumano y Ocampo).

En las siguientes líneas proponemos desglosar el tema a tratar: "Estreptomicina" descrita por primera vez en 1944 por el microbiólogo estadounidense Selman Waksman y sus colaboradores. Esta se define como un antibiótico producido por la bacteria filiforme (en forma de hebra) que se encuentra en el suelo denominada *Streptomyces griseus*.

Para su mejor uso la estreptomicina puede administrarse por diferentes vía. La inyección intramuscular profunda intermitente es el método más usado para la administración por vía parenteral.

Como la estreptomicina se emplea hace más de 40 años, su grado de toxicidad está mejor definido que el otro amino- glucósidos. Se cree que casi todas las formas de toxicidad son comunes a los diferentes análogos; la descripción detallada de estos efectos ya ha sido desarrollada previamente.

Existen varias formas para los usos terapéuticos contra algunas enfermedades como la Peste, la Endocarditis Bacteriana y la Tularemia.

Farmacodinamia

La absorción por VO es pobre, pero por las vías IM o SC. se absorbe casi por completo en 45 min. Tiene biodisponibilidad superior a 90- 95%, con distribución limitada; ésta se ajusta al grado de perfusión tisular. No obstante, sólo logra difundirse una mitad de lo que no hay en el plasma a tejido mamario después de su aplicación parenteral. La vida media ($T_{1/2}$) en caballos es de $3\frac{1}{2}$ h, con bajo distribución aparente (V_d) que equivale a 231 ml/kg y depuración total (Cl_t) relativamente a lenta de 0.79 ml/kg/min. Los valores son similares en bovinos, aunque la $T_{1/2}$ es de 2 h. Al igual que todos los aminoglucósidos, la estreptomicina se elimina del organismo en tres fases denominadas alfa, beta y gamma que representan la distribución, la eliminación inicial y la eliminación de residuos, respectivamente. Los tiempos correspondientes de las vidas medias son 5 -10 min para la fase alfa, 2-3 h para la fase beta y uno a tres días para la fase gamma. En casos de insuficiencia renal se modifica la constante de eliminación y el fármaco se acumula fácilmente, Con lo que aumentan las posibilidades de daño renal adicional. (Sumano y Ocampo).

Resistencia

La introducción de nuevos aminoglucósidos ha desplazado el uso de la estreptomicina debido a que rápidamente induce resistencia. Su uso en veterinaria debe ser limitado, ya que sigue siendo de gran utilidad como antifímico (contra tuberculosis) en seres humanos. (Joseph y Reed Enos, 1984).

Indicaciones y dosis

La Estreptomicina se utiliza especialmente en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas. La vía IM es una magnífica opción en la terapéutica de la Leptospirosis bovina o porcina y en otras infecciones sistémicas. Por el solo hecho

de ser activa contra *Mycobacterium* sp. Debe cuidarse que su uso en medicina veterinaria sea racional. (Prescott y Desmond, 1988).

Cerdos: se recomienda administrar al mismo tiempo un alcalinizante para orina a fin de optimizar su efecto.

Bovinos: la estreptomycinina sigue siendo la primera opción en el tratamiento de la Leptospirosis bovina, y la dosis que se recomienda es de 6-2g/animal/día/no más de tres días por vía IM. Puede ser útil en infecciones por la subespecie *Campylobacter fetus venereal*, utilizando una infusión (concentración de 500 mg/ml) en dosis de 10 ml/tres días consecutivos en la cavidad prepucial, junto con una dosis de 22 mg/kg por vía SC. (Sumano y Ocampo).

Sin poder especificar los años recientes en los que a los profesionales de la medicina veterinaria la Secretaría de Salud prohibió que los animales fueran tratados con Estreptomycinina por tiempos prolongados y solo en padecimientos tales como la Tuberculosis y otras crónicas, es que el uso de este antibiótico se ha reducido su empleo para tratar otras enfermedades de menor duración para producir sinergias y potencialización con otros antibióticos.

Caprinos y ovinos: útil en el tratamiento de la Leptospirosis en dosis de 25 mg/kg por vía IM.

Terneros pollos y cerdos: es útil en el tratamiento de enteritis bacteriana en dosis de 22-33 mg/kg administrada en el agua de bebida; pero como ya se mencionó, se desarrolla resistencia rápidamente y el costo de la Estreptomycinina hace que esta práctica sea poco viable. (Sumano y Ocampo).

Aves: en la mayoría de las especies se utiliza a razón de 50 mg/kg por vía IM en el músculo de la pechuga. (Sumano y Ocampo).

Pequeñas especies: 10-20 mg/kg/día por vía IM durante no más de tres días, a menos que se haga un seguimiento de la función renal. (Sumano y Ocampo).

Efectos adversos

Los aminoglucósidos menos tóxicos son la Estreptomicina y Hidroestreptomicina; la Neomicina es probablemente la más tóxica. La Estreptomicina es capaz de producir nefrotoxicosis, pero menor que la producida por otros aminoglucósidos. Como se mencionó, puede generar parálisis flácida y paro respiratorio y aunque no se detecta clínicamente, si induce ototoxicosis. Se recomienda utilizarla con precaución extrema en gatos, pues con dosis de 50 mg/kg/8 h/9-28 días por vía IM les provoca pérdida irreversible de audición. (Prescott y Desmond, 1988).

Interacciones

La Estreptomicina tiene efectos contra E. coli, se desarrollan resistencia con notable facilidad.

Desde el punto de vista químico, es incompatible con preparaciones de Calcio, Heparina, Tilosina, Nitrofurantoína carbencilina y otros aminoglucósidos. No se recomienda administrarla con sulfas sódicas, barbitúricos, gluconato de Ca^{2+} o carbonato de Na^{+} . En contraste, algunos autores mencionan que pueden combinarse con sulfas para el tratamiento de infecciones entéricas. En una misma presentación suele encontrarse la combinación Estreptomicina-Dihidroestreptomicina.

La Estreptomicina puede provocar bloqueos neuromusculares en diversas especies, en particular cuando se administra luego de una dosis anestésica de pentobarbital. (Sumano y Ocampo).

Aplicaciones clínicas

La Estreptomicina solo se utiliza en el tratamiento de la Leptospirosis, sobre todo para erradicar el estado de portadores renales. La Estreptomicina rara vez se utiliza sola para tratar las infecciones de los animales debido a que es muy

frecuente que los microorganismos, sobre todo las bacterias gramnegativas, sean resistentes a este antibiótico; los aminoglucósidos más modernos tienen una actividad de espectro más amplio y más intenso. (Prescott y Desmond, 1988).

Perros: también se utiliza combinada con penicilina G contra Leptospirosis, como tratamiento en infecciones mixtas de origen no determinado, o antes de cirugías (como profilaxis), pero no después. Es importante que el clínico ponga particular atención en el preparado de Estreptomicina-Penicilina Procaínica que elige, ya que debe dosificar con base en los miligramos de Estreptomicina y después corroborar que la dosis de Penicilina sea la correcta. Algunas mezclas no están bien formuladas, por lo que el veterinario puede basar su dosificación en las UI requeridas de Penicilina y entonces sobredosificar o subdosificar la Estreptomicina. Quizá en la Leptospirosis de los perros esto no constituya un problema, pues el efecto de la Penicilina es el más importante, pero la combinación debe estar bien balanceada, si es que requiere atacar bacterias como *Haemophilus p*, *Brucella sp.* o *Pasteurella sp.* Para el tratamiento de brucelosis de estreptomicina junto con 15 mg/kg/ 14 días de minociclina, y si se presentan efectos adversos con la Aminociclina, se usa Doxiciclina. (Sumano y Ocampo).

Bovinos: se utiliza sola o combinada con Penicilina para el tratamiento de fiebre de embarque, Onfalitis y Pododermatitis. Se menciona que es particularmente eficaz contra *Haemophilus sp.*, *Salmonella sp.* *Klebsiella sp.* La eficacia de la mezcla oxitetraciclina-estreptomicina para tratar la brucelosis en el ser humano ha hecho de esta combinación el tratamiento de elección para esta patología. (Minsa, 2004).

Pavos: se menciona que la combinación con penicilina puede resultar útil para el tratamiento de la erisipela en pavos.

Tiempo de retiro

En la bibliografía se menciona que el tiempo de retiro para carne de bovino, ovino, cerdo y caprino es de 14 días y para leche de por lo menos siete y hasta 21 días. (Sumano y Ocampo).

AMIKACINA.

Origen y química

El sulfato de Amikacina es el primer derivado sintético de la Kanamicina y posee la característica de resistir a las enzimas que inactivan a los aminoglucósidos. (Mota Landa, 1996).

Químicamente, la Amikacina es una Kanamicina modificada, con mayor actividad que la Kanamicina cuando se emplean las mismas dosis ponderales, aunque es menos activa que la Gentamicina y que la Tobramicina. Una interesante propiedad de la Amikacina es su resistencia a la mayoría de los enzimas que inactivan a los demás aminoglucósidos, pues es resistente. (Prescott y Desmond, 1988).

Al igual que los otros aminoglucósidos (AG), se une irreversiblemente a la subunidad 30S ribosomal de las bacterias inhibiendo la síntesis de proteínas. El efecto final es bactericida pero el mecanismo preciso no es bien conocido. El suceso inicial es difusión pasiva a través de las purinas de la cubierta externa bacteriana. Luego el fármaco es transportado activamente al interior del citoplasma por un proceso dependiente de oxígeno. El gradiente electroquímico trans-membrana aporta la energía para este proceso y el transporte es acoplado a una bomba de protones. Un pH ácido y condiciones anaeróbicas inhiben este proceso. Por el contrario, los antibióticos que actúan en la pared celular, como Vancomicina o los betalactámicos, aceleran este proceso, explicando el sinergismo que existe entre estos fármacos. Una vez dentro del citoplasma, Amikacina se une a la subunidad 30S ribosomal para inhibir la síntesis de

proteínas a través de varios mecanismos: 1) interferencia con la iniciación del complejo durante la formación del péptido; 2) inducción de una lectura errónea del RNA mensajero con incorporación incorrecta de aminoácidos en el péptido, resultando en una proteína no funcional o tóxica; y, 3) producción de una separación de los polisomas en monosomas no funcionales. Estas actividades ocurren simultáneamente y el efecto, en conjunto, es irreversible y letal para la bacteria.

La Amikacina es un derivado semisintético de la Kanamicina, tiene el espectro de actividad más amplio de este grupo y se considera eficaz contra cepas resistentes, que no son susceptibles a otros aminoglucósidos. Es un polvo blanco cristalino. Es soluble en agua y poco estable en solución, por lo que debe utilizar un máximo de 24 h después de su reconstitución. El hecho de que la solución cambie su color a amarillo pajizo no es indicador de que disminuya su potencia; pero si cambia a una tonalidad oscura debe desechar. Su nombre químico es D-estreptamina, o-3-amino-3-desoxi- α -D glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-O]- [6-amino-6-desoxi- α - D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)]-N¹-(4-amino-2-hidroxi-1-oxobutil)-2-desoxi-(s)-sulfato (1:2) Su fórmula condensada es C₂₂H₄₃N₅O₁₃2H₂SO₄. Tiene peso molecular de 781.7 Da, pH de 7.7 y pKa de 8.1. (Sumano y Ocampo).

Espectro de acción antibacteriana

Amikacina es efectiva contra la mayoría de los bacilos gramnegativos aeróbicos y facultativos; algunas especies de *Serratia* *providencia*, *Pseudomonas* *aeruginosa* y *actinobacter* son menos sensibles. En el grupo de bacterias grampositivas, los *Streptococos* y *Listeria* *monocytogenes* son resistentes; los *Estafilococos*, aunque sensibles *in vitro*, tienden a tener cierta resistencia clínica debido a la escasa entrada de los aminoglucósidos a los macrófagos. Amikacina tiene también actividad *in vitro* frente a difteroides, *Gonococos*, *Meningococos*, especies de *Haemophilus*, *Mycoplasma* y *Legionella* *pneumophila*. Se ha demostrado actividad frente a *Nocardia* *asteroides* y *Mycobacterium* *tuberculosis*, *Fortuitum* y

Chelonei. Amikacina no tiene actividad frente a bacterias anaerobias. (Mota Landa, 1996).

Farmacodinamia

No se produce absorción gastrointestinal de Amikacina si se administra por vía oral a menos de que exista daño extenso de la mucosa. La absorción después de la administración intramuscular (IM) permite obtener el nivel plasmático pico en 60 - 90 minutos. Después de su distribución tisular, el nivel sérico desciende en forma exponencial. No existe proceso metabólico alguno. La vida media de eliminación es de 2.3 horas en individuos sanos pero, debido a que la excreción se correlaciona exclusivamente con la función renal, puede prolongarse en forma significativa en neonatos o en pacientes con insuficiencia renal, circunstancias que requiere un ajuste posológico. La ligadura de Amikacina a las proteínas plasmáticas es de 10%. Se alcanzan niveles terapéuticos en líquido ascítico, peritoneal, pleural y sinovial. La penetración al cerebro, líquido cefalorraquídeo y ojo es muy pobre (excepto en casos de meningitis). Una terapia efectiva en esos sitios requeriría la instilación directa del antibiótico en ellos. La penetración a las secreciones bronquiales parece estar apenas por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la mayoría de los patógenos respiratorios sensibles. Se han encontrado niveles adecuados en bilis y en la pared de la vesícula biliar. Amikacina no se acumula en las células renales excepto en las células del túbulo proximal. Amikacina se excreta por filtración glomerular de tal manera que la concentración urinaria es muy alta. Se produce una reabsorción parcial por las células del túbulo proximal, proceso denominado absorción pinocítica. Más de un 90% de la droga puede ser recuperada en la orina sin modificación alguna después de 24 horas. (Prescott y Desmond, 1988).

Cuadro No.- 2 Algunos datos Farmacocinéticos de la Amikacina en diferentes especies

Especies	Dosis (mg/kg)	Numero de dosis	Vd área (L/Kg)	Vd estado estable (L/Kg)	Depuración (ml/min/kg)	Vida media de eliminación, fase inicial (h)
Pollos	10	única	0.229 ± 0.08	0.193 ± 0.06	1.82 ± 0.28	0.87
Beceros	7.5	única	0.35 ± 0.01	0.27 ± 0.02	1.5 ± 0.2	2.51± 0.58
	10	única	0.4 ± 0.03		1.5 ± 0.03	3.09 ± 0.27
Gatos	5	única	0.134 ± 0.008	0-250 ± 0.1	1.86 ± 0.26	0.8 a 1.3
	10	única	0.141 ± 0.008		2.02 ± 0.38	0.8 a 1.3
	20	única	0.184 ± 0.22		2.3 ± 0.04	0.8 a 1.3
Perros	5	única	0.258	0.340 ± 0.2	2.82	1.07
	10	única	0.227		2.66	0.98
	20	única	0.361		3.57	1.03
Burros	6	Única	0.157	0.15	0.97	1.9
Potros de 3 días	7	Única	0.473 ± 0.067	0.422 ± 0.051	1.92 ± 0.37	2.69
De 5 Días	7	Única			2.22± 0.35	
Prematuro, hipóxico	7	C/8 h/2 días	0.60 ± 0.09		1.9 ± 1.13	5.39 ± 3.46
Neonato, enfermo crítico,	7	C/8 h/2-6 días	0.56 ± 0.11		2.44 ± 0.73	2.86 ± 0.89
Neonato, enfermo crítico,	7	C/8 h/6 días	0.43 ± 0.05		1.3 ± 0.3	4 ± 1.11
hiperazoémico, hipóxico						
Caballos	4.4	única	0.198 ± 0.052	0.207 ± 0.04	1.49± 0.39	1.44
	6	única	0.215		0.75	2.8
	6.6	única	0.174 ± 0.028		1.28 ± 0.19	1.57
	11	única	0.138 ± 0.018		1.41 ± 0.22	1.14
Ponies	6	única	0.173	0.22 ± 0.02	1.5	1.3
Ovinos	7.5	única	0.2 ± 0.03	0.321 ± 0.04	0.7 ± 0.06	1.93 ± 0.27

(Sumano y Ocampo).

Indicaciones:

Infecciones por gérmenes gramnegativos; sepsis por gérmenes gramnegativos; infección de vías urinarias; infecciones gastrointestinales; peritonitis e infecciones intrabdominales; endometritis sepsis puerperal, aborto séptico; quemaduras; colangitis; infecciones neonatales; infecciones en pacientes neutropénicos; infecciones del tracto respiratorio; meningitis; infecciones de piel y tejidos blandos; infecciones osteoarticulares; infecciones por *Mycobacterium* y *Nocardia*. Con excepción de la infección de vías urinarias, en las otras indicaciones Amikacina debe ser usada en combinación con otros antibióticos, principalmente de la familia de los betalactámicos. Amikacina tiene especial indicación cuando se han identificado gérmenes resistentes a Gentamicina u otros aminoglucósidos. (Goodman y Gilman, 1999).

Interacciones medicamentosas: el efecto de las drogas bloqueantes neuromusculares puede ser potencializado por los AG; este efecto puede ser revertido con el uso de calcio IV. Los AG no deberían ser administrados concomitantemente con diuréticos potentes como ácido etacrínico o furosemida debido a la posibilidad de incrementar su nefrotoxicidad. El uso concurrente o secuencial con otros medicamentos nefrotóxicos o neurotóxicos (otros aminoglucósidos, Cefaloridina, Polimixina B, Cisplatino y Vancomicina) debe ser evitado en la medida de lo posible. Los antibióticos betalactámicos, cuando se combinan con el grupo amino de los AG, forman amidas biológicamente inactivas. Este efecto puede ser demostrado tanto in vivo como in vitro y se vuelve más significativo en presencia de insuficiencia renal. A diferencia de Gentamicina y Tobramicina, Amikacina tiene una inactivación mínima evidenciada especialmente frente a la exposición a dosis altas de Carbenicilina o Ticarcilina. De todas maneras no se recomienda durante la administración combinar Amikacina con Penicilinas, Cefalosporinas, Heparina, Hidrocortisona, Fenobarbital, Anfotericina, Sulfadiazina, Aminofilina o Fenitoína. (Goodman y Gilman, 1999).

Interacciones útiles: se puede demostrar una actividad sinérgica entre los AG y los betalactámicos (Penicilinas y Cefalosporinas) in vitro; este fenómeno puede

explotarse clínicamente en infecciones severas por gérmenes gramnegativos, por ejemplo en casos de neutropenia febril o infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Se ha demostrado actividad sinérgica de Amikacina con los betalactámicos (como Meropenem) más nuevos en 43 - 100% de las cepas de gramnegativos. Otro efecto de esta combinación de antibióticos es retrasar o evitar la emergencia de cepas resistentes, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*. (Jensen.1998).

Reacciones adversas

Dosis altas de aminoglucósidos pueden provocar bloqueo neuromuscular; este efecto puede ser potenciado por anestésicos, relajantes musculares y miastenia graves, y antagonizado por calcio y neostigmine. La mayoría de casos han sucedido con Estreptomicina, Neomicina o Kanamicina cuando se han utilizado para lavado peritoneal. La captación de los aminoglucósidos por la endolinfa y perilinfa del oído interno es dependiente de la dosis. Debido a que son eliminados lentamente desde estos sitios, son capaces de producir daño por exposición prolongada de las células cocleares, de los canales semicirculares, utrículo y sáculo. La consecuencia es pérdida de la capacidad auditiva que evoluciona en forma silente debido a que se afecta la capacidad de percibir ruidos de alta frecuencia. Otros síntomas iniciales y potencialmente reversibles son tinnitus, pérdida de la audición de alta frecuencia detectada por audiometría, vértigo y ataxia. Puede aparecer sordera súbita durante la terapia pero también puede aparecer y progresar después de la terminación del tratamiento. Puede ser unilateral y, aunque puede mejorar con el tiempo, es usualmente permanente e incapacitante. Amikacina y kanamicina causan más daño auditivo que vestibular. Estreptomicina y Gentamicina producen mayor afectación vestibular. Los factores de riesgo correlacionados con ototoxicidad son insuficiencia renal, dosis total alta, exposición prolongada o pacientes ancianos. Un factor adicional puede ser el uso concomitante de otros agentes ototóxicos (otros aminoglucósidos, diuréticos de

asa, vancomicina) o el antecedente de exposición previa a aminoglucósidos. La ototoxicidad parece ser mucho menos frecuente en lactantes especialmente si el nivel plasmático en el nadir se mantiene por debajo de 5 mcg/ml. (Thomson, 2004).

La nefrotoxicidad se relaciona con la acumulación gradual de estas drogas en las células del túbulo proximal e induce la excreción de enzimas del borde en cepillo, enzimas lisosomales, beta - 2 microglobulina y residuos celulares en forma de cilindros. La disfunción tubular se manifiesta como pérdida de la capacidad de concentración de la orina. Después de un período de administración de 2 -3 semanas la velocidad de filtración glomerular cae gradualmente debido probablemente a obstrucción tubular por residuos lumbinales y edema intersticial; no se puede descartar algún efecto tóxico directo sobre el aparato glomerular. Los factores de riesgo para nefrotoxicidad son la administración prolongada, depleción de agua y sodio, sepsis, administración previa de aminoglucósidos, enfermedad renal previa y uso concomitante con Cefalotina, Furosemida o Cisplatino. (goodman y Gilman,1999).

Otros eventos adversos son la percepción de tinitus y la sensación de oído tapado después de la inyección en bolo de Amikacina; ambos síntomas pueden predecir una ototoxicidad seria. Algunos pacientes han presentado rash, parestesia circumoral y elevaciones transitorias de transaminasas (en relación con la administración IM). Amikacina debe discontinuarse inmediatamente si aparecen signos o síntomas de nefrotoxicidad, ototoxicidad o hipersensibilidad. (Manual Merck de veterinaria, 2007).

Posología

La dosis de Amikacina es de 15 mg/kg/día dividido en 2 o 3 administraciones. En adultos esto suele corresponder a 500 mg cada 12 horas. Se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de Amikacina durante las primeras 24 - 48 horas de tratamiento en pacientes con riesgo de un comportamiento farmacocinético alterado para asegurar que se estén alcanzando concentraciones terapéuticas. Siempre deberá evitarse niveles en el nadir superiores a 5 - 10 mcg/ml y una concentración máxima inferior a 35 mcg/ml. Debido a que Amikacina se concentra fuertemente en la orina, las infecciones no complicadas de vías urinarias pueden tratarse con la mitad de la dosis usual (p.e. 250 mg cada 12 horas). Existe evidencia actual de que una única administración diaria podría ser más beneficiosa. Una dosis de 20 mg/kg administrada una sola vez al día es una opción más simple, menos tóxica y más efectiva al obtener una alta concentración plasmática y mejor evolución clínica, aún en pacientes críticamente enfermos. La dosis máxima diaria es de 1.5 g y la dosis máxima total del tratamiento no debe sobrepasar los 15 g. La vía de administración de Amikacina puede ser intramuscular o intravenosa. Cuando se utiliza esta última se recomienda diluir la dosis en 100 - 200 ml de solución salina fisiológica o en dextrosa en agua al 5% e infundir en 30 minutos. (Manual Merck de Veterinaria, 2007).

En pacientes con insuficiencia renal se requiere una monitorización cuidadosa del nivel plasmático de Amikacina y de las pruebas de función renal. Suele iniciarse con una dosis de carga de 7.5 mg/kg y la acumulación puede prevenirse utilizando dosis posteriores menores o prolongando el intervalo de dosificación. Así por ejemplo, en insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50 - 90ml/min) la dosis usada es de 60 - 90% la dosis usual administrada cada 12 horas; en insuficiencia renal moderada (Clearance 10 - 50 ml/min) la dosis debe ser de 30 - 70% de la dosis usual administrada cada 12 - 18 horas; y, en insuficiencia renal severa (clearance < 10 ml/min) la dosis debe ser 20 - 30% de la dosis normal administrada cada 24 - 48 horas. Deberán evitarse niveles superiores a 35

mcg/ml. En pacientes en hemodiálisis la dosis debe administrarse después del procedimiento pero la monitorización de los niveles plasmáticos sigue siendo necesaria para evitar mayor toxicidad. (Meyer Jones, 1982).

Indicaciones y dosis

Se puede utilizar la vía IV en caso de urgencia, en cuyo caso se coloca un catéter para minimizar las molestias de la administración repetida; se recomienda que el fármaco se diluya en una solución salina y que se administre lentamente, a fin de disminuir el riesgo de causar bloqueos neuromusculares.

Dada su potencia y una baja generación de resistencias, la Amikacina se utiliza en el tratamiento de una gran cantidad de infecciones, pero se debe reservar para infecciones graves producidas por bacterias resistentes a otros aminoglucósidos. (Sumano y Ocampo).

Perros: se utiliza para el tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus* sp. Para casos de conjuntivitis por especies de *Pseudomonas* resistentes y para el tratamiento de infecciones graves por gramnegativos (como cistitis e infecciones de la piel y tejidos blandos): se recomienda por vía IM o SC en dosis de 10 mg/kg/8-12h, o bien de 15 a 20 mg/kg/día para tratamiento de los siguientes padecimientos: bacteriemias, septicemias e infecciones de hueso, articulaciones, piel, tejidos blandos, útero y tracto urinario. (Sumano y Ocampo).

Gatos: se usan dosis de 10mg/kg/8h o de 10 a 15 mg/kg/24h.

Bovinos: se debe recordar que la administración de aminoglucósidos no ha sido aprobada para usos en animales de abasto, pero una dosis de 7-12mg/kg/8-12h puede ser útil en becerros. En vacas, se ha administrado en dosis de 2-3g/día/3 días por vía endometrial, haciendo lavados previos con solución salinas fisiológicas para retirar pus y secreciones. Mezclar 200 ml de solución de NaCl al 0-9%, con lo cual se logran concentraciones adecuadas en todo el aparato reproductor; sin embargo, ya que la endometritis se ha descrito como un problema

de deficiencia inmunitaria local, la eficacia de la Amikacina puede verse afectada si la actividad de células somáticas polimorfonucleares está disminuida. Después del tratamiento no se recomienda realizar ninguna monta y se debe dejar reposar al animal al menos 24 horas.

Caballos: se menciona que en las yeguas podría ser útil para el tratamiento de la endometritis, siguiendo el mismo protocolo de dosificación que en vacas. Además se ha utilizado en caballos que padecen artritis séptica, neumonías peritonitis y otras infecciones bacterianas. En potros se usa para tratamiento de neumonías por *Rhodococcus equi*.

Otras especies:

Cuadro No.- 3 Indicaciones de dosis para el tratamiento de infecciones

Especie	Vía y dosis
Caprinos*	SC: 8 mg/kg/12 h
Cerdos*	IM: 15 mg/kg/12 h
Halcones**	IM: 15-20 mg/kg/24 h 7-10 mg/kg/12 h
Serpientes	IM: 1□ dosis: 5 mg/kg, seguida de 2.5 mg/kg/72 h (mantener a 37°C para maximizar la distribución del fármaco)
Tortugas	IM: 5 mg/kg/48 h

(Sumano y Ocampo).

Efectos adversos

La Amikacina es menos nefrotóxica y ototóxica que la Kanamicina. Se menciona que en perros puede provocar diarrea, vómito y toxicosis renal de mínima a leve cuando se administran dosis de 45mg/día/2 semanas o de 30mg/kg/90 días.

En cobayos, con dosis de 150 a 225mg/kg/8h por una semana se ha demostrado ototoxicosis con pérdida de audición. No hay evidencia en yeguas que la administración intrauterina de 2 g de Amikacina disminuya la fertilidad, pero se recomienda que la monta se realice 24 horas después. (Sumano y Ocampo).

Interacciones

No combinar con los siguientes aminoglucósidos, Anfotericina B, algunas Sulfonamidas, Tetraciclinas y iones bivalentes; y de preferencia no se debe mezclar *in vitro*

Es útil para el tratamiento contra *Pseudomonas aeruginosa* cuando se combina con B-lactámicos como Ticarcilina u Ozlocilina. (Jensen, 1998).

Tiempo de retiro: En EE. UU. y Canadá no se recomienda la administración de Amikacina en animales destinados para el consumo humano. (Sumano y Ocampo).

GENTAMICINA

Es uno de los productos de la fermentación de *Micromonospora purpurea*; por no ser un producto de *Streptomyces*, el nombre de este antibiótico se escribe con “i” en vez de escribirse con “y”. (Prescott y Desmond, 1988).

La Gentamicina se introdujo en 1960, se obtuvo a partir de *Micromonospora purpurea* y es producto de la mezcla de tres fracciones: gentamicina C1, Gentamicina C2 y Gentamicina C1A, así como de componentes menores que a

veces se encuentran, como los llamados A, B, B1, y X. Es un polvo blanco su actividad se ve afectada por su pH del medio; el óptimo es de 7.4. Es soluble en agua e insoluble en alcohol, acetona, cloroformo, y éter. Después de reconstituida es relativamente termoestable. Las fórmulas condensadas son: Gentamicina C₁:C₂₁H₄₃N₅O₇; Gentamicina C₂:C₂₀H₄₁N₅O₇; Gentamicina C_{1A}:C₁₉H₃₉N₅O₇. Los pesos moleculares son: Gentamicina C₁:477.61 Da; Gentamicina C₂: 463.59 Da, y Gentamicina C_{1A}:449.56 daltones. (Sumano y Ocampo).

Antibiótico para erradicar infecciones en el ojo contra bacterias sensibles. También sirve para tratar diversas enfermedades graves de piel, pulmón, estómago, vías urinarias y sangre. Su uso está indicado cuando la administración de otros antibióticos menos potentes haya sido ineficaz. Debido a su gran toxicidad y a los múltiples efectos secundarios, ha de evitarse su uso si no es estrictamente necesario. Se concentran en oído y riñón, por lo tanto tienen efectos ototóxicos y nefrotóxicos.

Espectro antimicrobiano

Es de amplio espectro ataca a gérmenes grampositivos y gramnegativos entre los que se encuentran:

Pseudomonas aeruginosa

Escherichia coli

Klebsiella

Aerobacter

Estafilococos

Estreptococos

Diplococos

Pasterella multocida

Haemophilus influenzae

Proteus

Mima

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma tuberculosis

(Fuentes, 1987).

Indicaciones y dosis

Se ha demostrado que la Gentamicina contenida en liposomas aumenta la destrucción de bacterias intracelulares, dado que este vehículo le permite entrar a la célula y es posible que sea útil en el tratamiento de la mastitis crónica causada por formas "L" de Staphylococcus aureus. De cualquier manera el uso de gentamicina en animales destinados al consumo humano dependerá de la aplicación estricta de los periodos de retiro. (Spinelli y Enos, 1984).

Para utilizar un tratamiento eficaz, se debe considerar el medio en que se pretende ejercer un efecto antibacteriano con los aminoglucósidos; por ejemplo, quizá se logren grandes concentraciones de Gentamicina en líquido peritoneal en caballos con peritonitis infecciosa, pero si el líquido peritoneal es ácido, la eficacia del compuesto se reducirá notablemente.

En Latinoamérica se usa Gentamicina de manera sistemática para el tratamiento de diarreas en varias especies, a pesar de que se ha documentado que puede generar rápidamente la aparición de cepas resistentes. Su uso asociado con agentes antisecretorios, como loperamida o bencetimida, no mejora el efecto de estos agentes y es preferible utilizarlos solos. El uso de Gentamicina se ha limitado debido a que persiste por mucho tiempo en los tejidos, especialmente en el riñón. (Manual Merck de Veterinaria, 2007).

Debido a que se concentra más en líquido peritoneal Infectado se ha utilizado en el tratamiento de peritonitis, aunque su eficacia se ve disminuida por su alto índice de ionización en pH ácido y la neutralización por macromoléculas. Al parecer, en forma de aerosol las concentraciones que se logran son irregulares y no alcanzan valores terapéuticos en sangre. Para infusión se recomienda diluirla en glucosa al 5% para obtener concentraciones de 1 mg/ml, y aplicar de manera lenta. Un buen control de la dosificación mejora la eficacia del fármaco en neumonías y se debe aplicar por vía IV para lograr un gradiente favorable plasma: pulmón. No se aconseja administrar soluciones muy concentradas, por el riesgo de bloqueo neuromuscular. (Spinelli y Enos, 1984).

Cuadro No.- 4 Espectro antibacteriano de la Gentamicina

Espectro antibacteriano de la Gentamicina Bacterias susceptibles (CMI $\leq$ 8 g/ml)
Es muy activa contra la mayoría de los aerobios gramnegativos Enterobacter spp. Escherichia coli Klebsiella sp. Proteus sp. Haemophilus sp. Pasteurella sp Pseudomonas aeruginosa*
Tiene actividad sólo contra algunos grampositivos Staphylococcus aureus (susceptible); Streptococcus sp. Y otros aerobios son relativamente resistentes
Nocardia sp. No es activa contra bacterias anaerobias o en condiciones de anaerobiosis
*Algunas cepas de Pseudomonas aeruginosa son resistentes, pero son susceptibles a Amikacina o Tobramicina.

(Sumano y Ocampo).

Farmacodinamia

Se absorbe bien y rápidamente desde el punto de aplicación vía IM o SC y tiene biodisponibilidad de 90%; incluso se absorbe del útero para alcanzar considerables valores séricos y tisulares. En vacas con mastitis se absorbe bien con dosis 1.1 mg/kg por vía intramamaria, y alcanza concentraciones, séricas de 1.09 0.15 /ml que son suficientes para producir residuos tisulares. A pesar que la Gentamicina tiene distribución tisular baja o moderada, por gran potencia se ha convertido una opción contra una gama de infecciones, desde gastroenteritis bacterianas hasta las neumonías en caballos y aun las infecciones oculares aplicada sola o combinada con esteroides vía oftálmica. (Fuentes, 1987).

Aplicaciones clínicas

La Gentamicina es un fármaco bactericida de amplio espectro, especialmente útil por su actividad frente a los microorganismos de la familia Enterobacteriáceas y frente a *P. aeruginosa*. Carece de eficacia frente a las bacterias anaerobias. Este fármaco es demasiado valioso para tratar infecciones graves producidas por diferentes bacterias gramnegativas como para emplearlo sistemáticamente para tratar todas las infecciones producidas por estas bacterias. Por consiguiente, se debe evitar su uso sistemático para tratar la otitis. (Prescott y Desmond, 1988).

Caballos- se ha informado de un esquema de dosificación original y agresivo que consiste en administrar una sola dosis de aproximadamente 4g/animal /día.

Vacas: la concentración que se alcanza en la glándulas mamaria es baja después de su aplicación por vía IM. Este fármaco tiene elevada potencia contra las bacterias que producen mastitis. De este modo, si se decide su uso se debe ordeñar la glándula para evitar una elevada inactivación. Aun así es difícil que se

logren concentración útiles por vía IM o IV. Se a utilizado sola o con Polimixina B en el tratamiento de mastitis bovina por vía intramamaria, bajo supervisión medica para el control de residuos. Cuando se administra por vía parenteral no alcanza concentraciones terapéuticas en glándula mamaria, y cuando se usa para el tratamiento de mastitis por E. coli, la percepción del éxito terapéutico se debe a la remisión espontánea de esta patología, propiciada por una ordeña frecuente. (Fuentes, 1987).

Ovinos y caprinos: se menciona que se puede utilizar para el tratamiento de septicemias por coliformes, infecciones uterinas y neumonías en su fase inicial.

Cuadro No.- 5 Usos e indicaciones de la Gentamicina en diferentes especies

Especie	Indicación primaria	Dosis de gentamicina
Equino	Artritis séptica (sepsis) por gramnegativos en potros, queratoconjuntivitis, infecciones provocadas por Pseudomonas aeruginosa o Klebsiella pneumoniae, otitis no crónica	2-3 g/kg/8-12 h
Yegua	Infecciones genitourinarias	2-3 g/día/3-5 días durante el estro** (antes de administrar debe diluirse en 200-500 ml de SSF y realizar lavados con abundante solución)
Perros	Infecciones por enterobacterias y Pseudomonas sp. resistentes a otros antibióticos	IM, IV o SC: 4.4 mg/kg/8 h 10-15 mg /kg/24 h
Gatos	Infecciones por enterobacterias y Pseudomonas sp. Resistentes a otros antibióticos	IM, IV o SC: 3 mg/kg/8 h IM o SC: 8 mg/kg/24 h SC, IM o IV: 2.5 mg /kg/8 h**
Cerdos		
-Lechones	Enteritis por E. coli	VO:5 mg
1-3 días de edad	Disentería porcina	25 mg/galón de agua (aprox. 1.1 mg/kg/3 días) **
- Lechones destetados		50 mg/galón de agua **(aprox. 2.2 mg/kg/3 días)
Pollos	Prevención o tratamiento de infecciones por Salmonella sp. o E. Coli	
Aves: pollitos de 1 día	Infecciones por E coli, Pseudomonas	SC: 2 mg (dosis total)
Pavos 1-3 días	aeruginosa, Salmonella typhimurium. Tratamiento de paracolon	SC: 1 mg (dosis total)
Becerras □ 2 semanas de edad	Septicemia coliforme, infecciones uterinas	IM: 12-15 mg /kg IM: 5-6 mg /kg IM

(Sumano y Ocampo).

Efectos adversos

El uso de la Gentamicina está limitado (como en el caso de otros aminoglucósidos) por su toxicidad renal. Se recomienda su uso para casos especialmente graves y apropiados, con el propósito de evitar la ploriferación de cepas resistentes.

Nefrotóxicos, bloqueo neuromuscular y atotoxicosis son los efectos adversos mas importantes. Los cambios renales producidos por la Gentamicina y por otros aminoglucósidos disminuyen la eliminación del antibiótico, aumentan su concentración sérica y potencian su toxicidad. (Vademécum veterinario, 2007).

En dosis de 30 mg/kg/10 días o 10 mg/kg/8 h/8 días por vía parenteral, produce toxicosis renal irreversible, incluyendo aumento de la concentración sérica de urea y creatinina, además de proteinuria, decremento de la gravedad específica de la orina de la creatinina exógena libre y de la tasa de filtración glomerular, con evidencia de lesión renal. Sin embargo, aun dosis terapéuticas puede inducir daños renales cuando se prolonga el tratamiento en animales susceptibles, en pacientes deshidratados o diabéticos y cuando se combina con diuréticos, analgésicos u otros nefrotóxicos como polimixinas o cefalotina. (Spinelli y Enos, 1984).

Caballos. Se ha informado que la vida media de eliminación en animales con daño renal es de 24-45 h. se les puede proporcionar una dieta de alfalfa o solo de avena para reducir el riesgo de nefrotoxicosis, y si se les complementa con 20 mg/kg/12 h de gluconato de Ca se reduce la frecuencia de falla renal, en comparación con los caballos que no reciben el calcio. El porcentaje de nefrotoxicosis es bajo cuando reciben una dosis de 10mg/kg/12 h o de 8.8 mg/kg/ 12 h/ 5 días. (Sumano y Ocampo).

Perros: ocurre daño en el tejido del lugar donde se aplica por vía IM. En perros y gatos no se han realizado estudios sobre los efectos que pudiera tener en el aparato reproductor. Los animales con función renal normal y con un aporte mayor

de proteína (hasta del 26%) durante tres semanas antes del tratamiento eliminan la Gentamicina mas rápidamente y su Vd es mayor que en los perros alimentados con 13-9% de proteína en la dieta.

Gatos: una dosis de 20 mg/kg/7 días por vía SC puede producir una ligera nefritis. El tratamiento con Gentamicina no se recomienda en pacientes que hayan padecido enfermedades renales subclínicas, ya que la eliminación del fármaco puede ser lenta y el riesgo de nefrotoxicosis aumenta.

Ovinos: una dosis de 80 mg/kg/durante más de 20 días por vía IV produce necrosis tubular renal.

Bovinos: en vacas con mastitis inducida de manera experimental, la administración intramamaria de Gentamicina resulta en una absorción sistémica del 88%, lo que permite persistencia del fármaco con producción de residuos a partir del tejido renal. Existe mayor riesgo de nefrotóxicos cuando se trata a animales seniles. (Sumano y Ocampo).

Aves: Debido a que la cama de las aves puede contener bacterias con resistencia a múltiples antibióticos, se recomienda realizar un tratamiento de la cama antes de utilizarla, para prevenir la contaminación.

Primates: Se presentan bloqueos neuromusculares cuando se administra dosis de 14-43 mg/kg de Gentamicina en pacientes anestesiados con barbitúricos; con dosis altas se presentan depresión respiratoria y apnea. (Sumano y Ocampo).

En general, la Gentamicina es químicamente incompatible con muchos fármacos. El hecho de que no se absorbe un precipitado no es garantía de que no hay interacciones químicas indeseables o inactivantes.

. Se ha utilizado en el tratamiento de la mastitis bovina por vía intramamaria, sola o con polimixina B, con buenos resultados.

.Se han utilizado en numerosos procesos infecciosos de vías urinarias y respiratorias como neumonías por *Rhodococcus equi*, junto con Penicilina G o Ampicilina, aunque por distintos sitios de aplicación, ya que son químicamente

incompatibles (sin embargo el fármaco de elección es la Eritromicina sola o con Rifampicina.). La Gentamicina y los antibióticos B- lactámicos no deben mezclarse in vitro. El tratamiento combinado Gentamicina con Ampicilina logra concentraciones adecuadas en líquido sinovial, por lo que al inicio de una poliartritis séptica esta combinación puede ser útil en potros y becerros. (Spinelli y Enos, 1984).

En algunos países se encuentra disponible una mezcla estable de Gentamicina+Ampicilina, cuyas moléculas están separadas en liposomas de lícitina. el tratamiento de Gentamicina con Ampicilina o Amoxicilina resulta muy útil contra *Haemophilus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella* sp.

La combinación de Gentamicina con Sulfas-trimetoprim resulta sinérgica contra *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

En algunos países de latinoamérica, se usa a razón de 7mg/kg en pollo de engorda en una sola inyección, sola o combinada con ácido nalidíxico o flumequina; en estos casos no se ha determinado si las 6 o 8 semanas basta para su eliminación. (Fuentes, 1987).

La combinación de Gentamicina con Cloranfenicol, Tetraciclina y Eritromicina resulta antagónica.

Tiempo de retiro

En Estados Unidos no se aprueba el uso de la Gentamicina para animales de abasto por ninguna vía, incluyendo la uterina. se recomienda que cuando se utilice en bovinos para la producción de carne, el tiempo de retiro sea de por lo menos 30 días. (Vademecum Veterinario, 2007).

En el siguiente cuadro se muestran los parámetros óptimos para su retiro de acuerdo a la especie.

Cuadro No.- 6 Tiempos de retiro de la Gentamicina.

Solución	Días de retiro en carne
Estados Unidos	
Lechones que reciben una sola dosis	3
Lechones que reciben una sobredosis única	14
Canadá	
Lechones que reciben una sola dosis	11
Polvo	
Cerdos y lechones	10
Inyectable	
Estados Unidos	
pollos	35
Lechones	40
Pavos	63
Equinos para abasto (no está registrada)	
Canadá	
pollos	35
Lechones	42
Pavos	63
Vía intramamaria	Tiempo de retiro en leche
Vacas con mastitis por E. coli	Varía entre cuatro y 13 ordeñas
Mastitis por microorganismos no especificados	28 días

(Sumano y Ocampo).

BAMBERMICINA

La Bambermicina es un aminoglucósidos producido por *Streptomyces bambergiensis*. También se le conoce como Flavomicina, Flavofosfolipol o Moenomicina. En realidad es un complejo formado por cuatro componentes: A, B1, B2, y C. el componente A es el que se encuentra en mayor proporción. Es un sólido amorfo sin color, soluble en agua y metanol, menos soluble en etanol, éter, etilacetato y propanol, e insoluble en benceno y cloroformo. (Jensen, 1998).

Permanece estable en soluciones neutras y tiende a descomponerse en soluciones acidas o alcalinas. Estos medicamentos son utilizados en dosificaciones bajas, subterapéuticas, en alimentos animales, a los efectos de mejorar la calidad del producto final (una menor proporción de grasa y una mayor proporción de proteínas). Otro beneficio de la utilización de estas drogas en la dieta es el control de patógenos zoonóticos, como *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli* y *Enterococos*. Por otra parte, hay quienes argumentan que la utilización de cualquier antibiótico en estas condiciones favorece la selección de resistencia en bacterias patógenas, limitando, en consecuencia su utilización en casos clínicos.

Muchas han sido las teorías que tratan de explicar el efecto de los antibióticos como Promotores del crecimiento. Lo que es indudable es que su efecto está vinculado a la intensificación de la explotación productiva. Se ha pensado en que estos medicamentos. Pueden suprimir parte de la población bacteriana intestinal que puede llegar a consumir hasta un 6% de la energía neta en cerdos). Controlando la población bacteriana, probablemente la pérdida energética sea menor. (Fuentes, 1987).

Thomke & Eringe (1998), sugieren que las Citokinas liberadas durante el proceso inmune estimulan la liberación de hormonas catabólicas que reducirían la masa muscular. Obviamente, una reducción de las infecciones intestinales actuaría en contrario. El efecto de los antimicrobianos sobre bacterias anaerobias puede ser otra explicación (los anaerobios son raramente buscados), esto podría prevenir

enfermedades como las enteritis necrotizantes e incluso, al suprimir bacterias capaces de producir exotoxinas, evitar los efectos de éstas.

Independientemente de la teoría que se quiera utilizar, parece innegable que el resultado de la utilización de promotores del crecimiento redundará en aumentos diarios de peso en el rango de 1 a 10 % con carnes de mejor calidad.

El Animal Health Institute of América (AHI, 1998) considera que, sin la utilización de antimicrobianos como promotores del crecimiento, los EEUU necesitarían 452 millones de pollos, 23 millones de bovinos y 12 millones de cerdos extra, para alcanzar los niveles de producción que se alcanzan con las prácticas actuales.

En la Unión Europea, en que el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento es más limitado, pero continúa en vigencia, la mortalidad como consecuencia de alteraciones intestinales está en un 10-15 % por debajo que en países como Suecia, que no los utiliza. (Jensen, 1998).

Mecanismo de acción

Existen varios modos de acción propuestos para los efectos de los antibióticos promotores de crecimiento sobre el rendimiento. Primero, los antibióticos controlan y limitan el crecimiento de gérmenes patógenos. Segundo, los antibióticos limitan el crecimiento y colonización de numerosas bacterias no patógenas, y esto puede reducir la producción de metabolitos microbianos antagonistas como el amoníaco.

La Bambermicina inhibe la reproducción bacteriana interviniendo en la biosíntesis de mureína, sustancia estructural de la pared celular de la bacteria. Daños en la capa de mureína producen ruptura celular. (Goodman y Gilman, 1999).

La Bambermicina es una macromolécula la cual, por su comportamiento heteropolar, tiende a formar complejos. Es por esto que es uno de los promotores de crecimiento extremadamente difícil de absorber por los animales. Estudios sobre la absorción hechos sobre Bambermicina, probaron que el ingrediente activo

no es absorbido sino que es excretado en las heces con la molécula biológicamente activa intacta. (Jensen, 1998).

También reducen el peso y la longitud de los intestinos. Un epitelio intestinal más delgado puede aumentar la absorción de nutrientes y reducir las exigencias metabólicas del TGI. El adelgazamiento de las paredes del TGI puede ser debido a la inhibición de la producción microbiana de poliaminas y AGVs, factores conocidos por aumentar la tasa de reciclaje y actividad de los enterocitos. Este aumento en la energía neta dedicada al mantenimiento del tejido del lumen intestinal ocurre a expensas de propósitos más productivos como la formación de músculo. La minimización de las bacterias del TGI también puede disminuir la competencia por nutrientes vitales entre el ave y los microorganismos. Finalmente, los antibióticos pueden reducir los efectos adversos del estrés inmunológico sobre el rendimiento de crecimiento por medio de la reducción de la carga microbiana entérica. (Fuentes, 1987).

La Bambermicina, administrada en avicultura en pruebas controladas, llevó a una reducción del peso y espesor de la pared intestinal. Esto es debido a la reducción en producción bacteriana de toxinas y amonio en el intestino. El amonio incrementa la síntesis de ácido nucleico y proteína en la membrana mucosa del intestino delgado y así incrementa su peso. Se ve favorecida la absorción de energía, proteína, vitaminas y pigmentos. Hay una reducción en la ingestión de agua total en avicultura como el resultado de una mejor reabsorción de agua en el intestino grueso. El contenido de agua en heces es consecuentemente menor.

En cuanto al efecto de los promotores de crecimiento sobre patógenos específicos existen trabajos sobre el efecto de la Bambermicina e infección con *Salmonella enteritidis* en Broilers. Bolder N.M et al. (1999 Poultry Science, 78) publicó datos sobre el porcentaje de animales contaminados con *Salmonella enteritidis*. Un grupo control que no recibió promotor de crecimiento y otro que si recibió Bambermicina. Los datos indicaron que al día 42 de iniciado el experimento, los animales que recibieron Bambermicina tenían un 42 % menos de muestras

positivas de Salmonella enteritidis que aquellos animales que no recibieron promotor en el alimento. (Vademecum Veterinario, 2007).

Así también en cerdos se encontró que la utilización en forma continua de Bambermicina reduce la diseminación de cepas de E. Coli tanto sea entre animales como así también hacia humanos por la cadena alimenticia. (Van den Bogaard, A. E., M. Hazen, M. Hoyer, P. Oostenbach, and E. E. Stobberingh. 2002. Effects of Flavophospholipol on Resistance in Fecal Escherichia coli and Enterococci of Fattening Pigs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 46(1): p.110–118.)

En rumiantes está bien documentada la acción benéfica de la Bambermicina tanto sea en producción de leche como en animales de engorde. (Volgt et al. 1994, University of Rostock, Germany y Paeffgen. 1999. Flavomycin Dairy Cattle presentation. HRVet)

Espectro y resistencia

Actúa contra bacterias grampositivas. No se informa resistencia y no induce resistencia cruzada con otros antimicrobianos, es eficaz contra Salmonella typhimurium, al tiempo que reduce la resistencia de esta bacteria a Estreptomicina, Ampicilina y Oxitetraciclina. (Mota Landa, 1996).

Farmacodinamia

Se absorbe poco en el intestino, se excreta con las heces y permanece biológicamente inactiva

Indicaciones y dosis

A pesar de que la Bambermicina tiene buena actividad antibacteriana, sólo se ha utilizado como promotor de crecimiento. Tiene cierta actividad antimicrobiana y se utiliza principalmente como promotor de crecimiento, solo se emplea en alimentación de animales domésticos. Su principal efecto es la ganancia de peso y reducir el consumo de alimento. (Jensen, 1998).

Aves: para pollo de engorda (hasta 16 semanas de edad) se menciona que la dosis es de 1-20g /ton de alimento, y para gallinas ponedoras 2-5g/ton. En gallinas de postura disminuye la mortalidad, aumenta la producción de huevo y reduce el consumo de alimento por kilogramo de huevo producido. En experimentos realizados en pavos, se administro a razón de 1-4g/tonelada de alimento hasta las 12 semanas; el peso de los animales y la eficacia alimenticia aumentaron proporcionalmente con las cantidades administradas del antibiótico. Hay disminución en el consumo de agua y, por ende, las heces son mas secas. (Meyer jones, 1982).

Cerdos: se ha observado que a razón de 2g de Bambermicina se mejora el promedio de crecimiento en la etapa de finalización y la eficacia alimenticia. Para lechones se manejan dosis de 25ppm en el sustituto de leche; para cerdos destetados se administran 20g/ton en el alimento, y para cerdos de engorda, 5g/tonelada.

Bovinos: dosis terneros 6-16ppm en el sustituto de leche; para el alimento de terneros es de 12g/ton de alimento, con lo que se acorta el ciclo de engorda hasta 7 días, la dosis para novillos es de 40mg/animal/día, con lo que se obtiene un aumento de 90g/día; acorta el ciclo de engorda hasta 31 días y mejora la ganancia de peso.

Conejos: la dosis el conejos es de 2-4g/ton en el alimento.

Efectos adversos: no produce efectos tóxicos en las dosis recomendadas.

Interacciones: hay incompatibilidad cuando se mezclan con otros antibióticos y coccidiostáticos.

Tiempo de retiro: no requiere de tiempo de retiro cuando se administran la dosis indicadas. se absorbe poco en el intestino y no deja residuos en los tejidos ni en el huevo. Sin embargo, con el fin de tener un mayor margen de seguridad, se recomienda 4 o 7 días de retiro. (Jensen, 1998).

KANAMICINA

La Kanamicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos de amplio espectro, bactericida, activo sobre bacterias Grampositivas, Gramnegativas y Mycobacterium, por lo que se indica en una amplia gama de infecciones. La kanamicina se aísla de la bacteria Streptomyces kanamyceticus. Debido a su frecuente toxicidad, el uso de Kanamicina se ha limitado últimamente al uso oral y tópico. (Sumano y Ocampo).

Indicaciones

Indicado en el tratamiento de infecciones provocadas por gérmenes sensibles a la Kanamicina: Staphylococcus aureus, Proteus, Escherichia coli, Shigella, Mycobacterium tuberculosis, etc. Eficaz en el tratamiento de Mastitis, Septicemia, Nefritis, Neumonías, Enteritis, Actinobacilosis, Tuberculosis (especialmente causado por especies resistentes a la Eritromicina), etc. La Kanamicina es más efectiva en el tratamiento de las infecciones urinarias cuando el pH de la orina es alcalina.

La Kanamicina también se administra, generalmente en combinación con Neomicina oral, para la preparación preoperatoria del colon. (Jensen, 1998).

Farmacología

La Kanamicina es molecularmente similar a la Amikacina, por lo que una resistencia microbiana hacia uno implica resistencia hacia el otro. Por lo general se administra en forma de sulfato de Kanamicina, un polvo soluble en agua que se absorbe en aproximadamente 1% a través de la mucosa intestinal indemne, excretándose rápidamente por el riñón. La mayor porción no absorbida se excreta por las heces de forma inalterada. Las bacterias intestinales se eliminan rápidamente después de la administración de Kanamicina, persistiendo la supresión bacteriana entre 48 y 72 horas. (Mota Landa, 1996).

Mecanismo de acción

La Kanamicina afecta a la subunidad 30S de los ribosomas y causa una mutación con cambio previniendo la traducción del ARN. Ello quiere decir que la enzima aminoacil ARNt en vez de leer el codón CUA —como sería el caso en la secuencia CUAG— se lee el codón UAG (codón ámbar de terminación). Al detenerse, en este caso, la traducción, se forma una proteína con una configuración errónea o enteramente diferente. Esto puede producir la destrucción de la bacteria por no poder hacer uso de la proteína en cuestión. (Vademecum Veterinario, 2007).

La Kanamicina fue aislada en Japón en 1957 a partir del *Streptomyces kanamycetus*. Es un polvo blanco cristalino y sin olor. Tiene estructura parecida a la estreptomicina y esta constituida en 97% por Kanamicina A y 3% por Kanamicina B. Es soluble en agua insoluble en acetona y en etilacetato. Es termoestable, y los recipientes en que se almacene deben ser de color oscuro, para mantener las características originales. Su nombre químico es O-3-amino-3 desoxi- α -D -glucopiranosil- (1 $\rightarrow$ 6)-O-[6-amino-6- desoxi- α -D-glucopiranosil-(1-4)]-2-desoxi-sulfato (1: 1) Su fórmula condensada es $C_{18}H_{36}N_4O_{11}H_2SO_4$, y el peso molecular es de 582.5 Da. Su pH es de 4.5 y el pKa de 7.2. (Sumano y Ocampo).

Espectro

Su espectro incluye cepas de *Campylobacter* sp., *Proteus* sp., *Staphylococcus* sp., *E. coli*, micobacterias y algunas enterobacterias, pero su efecto es casi nulo contra *Pseudomonas* y anaerobios. Un dato clínico que puede ser de gran utilidad es el hecho de que algunas cepas de *Klebsiella* sp. Resistentes a la mayoría de los antimicrobianos conservan una sensibilidad especial a la Kanamicina por vía intramuscular. (Fuentes, 1987).

Resistencia

A pesar de que existen preparados para administrarse por VO, su uso por esta vía es cuestionable, pues selecciona rápidamente cepas resistentes, sobre todo en el caso de *Salmonella* sp. Hay resistencia cruzada con Estreptomicina y Neomicina. Es común que algunas cepas de *E. coli* adquieran resistencia rápidamente. Aunque muestra un espectro muy amplio contra muchas bacterias gramnegativas, actualmente enfrenta el problema de la resistencia y tiende a caer en desuso. (Prescott y Desmond, 1988).

Farmacodinamia

La Kanamicina se absorbe rápidamente por vía IM o SC y alcanza concentraciones aceptables en tejidos a pesar de ser un aminoglucósido. Su vida media varía entre individuos de una misma especie, pero se puede establecer entre 2-3 h; su Vd es de 228 ml/kg su depuración total (C1t) es de 1.48ml/kg/min. Después de la aplicación por las vías IM o SC, la biodisponibilidad sistémica es cercana a 100%. No existen diferencias notables de la cinética de la Kanamicina entre las especies domésticas. En aves (pollos, ponedoras, reproductoras, patos y pavos), su T_{1/2} es de 1 h 50 min; con una dosis de 20 mg/kg, el Vd es de 193 ml/kg, y la indisponibilidad es de 91%; en una hora se alcanza una Cp máx. De

50µg/ml; se sugiere un intervalo de dosificación de 8h. En ovinos la unión a las proteínas plasmáticas es del 4% y las concentraciones medias fluctúan entre 2.5-5 µg/ml con una dosis de 5 mg/kg. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) varían entre 5-10 µg/ml. En los caballos luego de 7 horas de su administración parenteral tras varias aplicaciones de 5 mg/kg, llega al líquido sinovial a razón de 2 µg/ml. (Manual Merck de veterinaria, 2007).

Este valor esta por debajo de la mayoría de las CMI que se requieren para los agentes etiológicos. La Kanamicina no se biotransforma y su eficiente depuración obliga a dosificar con intervalos cortos (8h); cuando se administra en perros, un 70 -100% se excreta sin cambios en la orina después de 8-24 h. No llega al SNC, cantidades superiores a las observadas con estos aminoglucósidos. (Sumano y Ocampo).

Cuadro No.- 7 Algunos datos farmacocinéticas de la kanamicina en diferentes especies.

Especies	Dosis (mg/kg)	Número de dosis	Vd área (L/Kg)	Depuración (ml/min/kg)	vida media de eliminación (fase inicial β) (h)
pollos de 18 días de edad	10	Única	0.671 ± 0.045	4.78 ± 0.26	1.6
pollos	10	Única	0.294 ± 0.004	1.4 ± 0.1	2.4
Perros	10	única 7/8 h	0.255 ± 0.030 0.252 ± 0.018	3.21 ± 0.72 3.04 ± 0.55	0.97 ± 0.31 0.98 ± 0.18
Caprinos	10	Única	0.263 ± 0.022	1.5 ± 0.18	1.9
Caballos	10	Única	0.228 ± 0.025	1.48 ± 0.19	1.8 ± 0.17
Conejos	10	Única	0.254 ± 0.017	2.95 ± 0.20	1
Ovinos	10	Única	0.262 ± 0.027	1.67 ± 0.15	1.8

(Sumano y Ocampo).

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: el sulfato de Kanamicina es útil en el tratamiento de bacteriemias, septicemias e infecciones de hueso, de articulaciones y de los aparatos respiratorio, digestivo y urinario, así como en Metritis, Mastitis, Otitis media y Pancreatitis, en dosis de 5.5 mg/kg/12 h por vía parenteral. Se recomienda un seguimiento estrecho de la función renal con la determinación de gammaglutamil-transpeptidasa, urea y creatinina. (Sumano y Ocampo).

Bovinos: se sugiere dosis de 5 mg/kg/8 h por vía IM para el tratamiento de la neumonía provocada por *Pasteurella* sp. En vacas puede utilizarse para tratar metritis con una dosis de 500 mg en solución por vía intrauterina. Previo lavado meticuloso con solución salina fisiológica.

Caballos: se ha utilizado contra infecciones de vías respiratorias en dosis de 5 mg/kg por vía IM logrando concentraciones de 18 µg/ml en 1h y de 2 µg/ml a las 8 h. Se ha usado por VO para la reducción de microorganismos patógenos por vía tópica en casos de conjuntivitis. Se puede utilizar en casos de metritis una dosis de 500 mg en solución por vía intrauterina, previo lavado con solución salina fisiológica. (Goodman y Gilman, 1999).

Aves: en pollos se ha usado en aerosol en el momento de la recepción en la granja para reducir la gravedad de los brotes de la enfermedad crónica respiratoria complicada, aunque no debe olvidarse que para esta práctica el tamaño de gota debe ser menor de 20 µm, con el fin de que haya una adecuada penetración del antibiótico, pero sólo en la porción superior del aparato respiratorio. (Sumano y Ocampo).

Efectos adversos

La administración de una dosis de 100 mg/kg de Kanamicina en perros, gatos y caballos provoca decremento de la percepción auditiva, y el uso diario durante

nueve semanas provoca pérdida completa irreversible de la audición para los tonos de alta frecuencia. Principalmente produce nefrotoxicosis. Existen informes de que produce colapso muscular flácido y muerte en bovinos débiles por bloqueo neuromuscular. Es posible que esto también ocurra si se aplica después de la anestesia. Además de estos efectos, se menciona que puede provocar trastornos hepáticos, neuropatías, centrales y periféricas (incluyendo encefalopatías, letargo y convulsiones), así como problemas gastrointestinales. (Fuentes, 1987).

Interacciones

Existe un antidiarreico ya formulado con Kanamicina caolín y pectina, pero puede decirse que esta combinación no es muy conveniente, ya que la Kanamicina es absorbida por el caolín y por la pectina, lo que en buena medida inactivan su acción antimicrobiana. Por otro lado, las dosis de caolín pectina deben ser muchos mayores si se les requiere utilizar como “protectores de mucosa”, ya que la superficie por cubrir puede ser equivalente a 100 m² o más en un becerro de 70 kilogramos. (Mota Landa, 1996).

Se puede encontrar en combinación con cualquiera de los siguientes fármacos: Dihidroestreptomicina, Estreptomicina, Penicilina G Benzatínica, Potásica, Procaínica (aunque químicamente no son estables y se debe lograr un preparado con varios vehículos que eviten la interacción química de Kanamicina y Penicilina) y con Neomicina, con lo que se busca aumentar su espectro.

Es incompatible químicamente con cefalotina sódica, dextrosa, heparina, succinato de hidrocortisona, sulfadiazina y penicilina G. (Prescott y Desmond, 1988).

Tiempo de retiro

La FDA no ha aprobado su uso en especies destinadas a la producción de alimentos. Se menciona que la Kanamicina aplicada por vía IM se elimina en la leche mucho mas rápidamente que otros aminoglucòsidos, lo que representa una ventaja estratégica en el uso de aminoglucòsidos para bovinos productores de leche. (Vademecum Veterinario, 2007).

NEOMICINA

Fue aislada por Waksman y Lechedalier en 1949 de un organismo del suelo, el *Streptomyces fradiae*. Esta bacteria elabora una mezcla de sustancias entre las que se cuentan una antifungal (fradicina) y el complejo de Neomicina que consta de tres componentes A, B, y C. la Neomicina comercial contiene por lo menos 90% de la fracción B el complejo de A, B y C se llama en general Neomicina y se usa principalmente para la aplicación tópica y para reprimir las bacterias en el intestino. (Meyer Jones, 1992).

Sulfato de Neomicina se obtuvo a partir de *Streptomyces fradiae* y es un complejo que consta de tres componentes; A, B (Framicetina) y C. el componente B es el que se encuentra en mayor proporción. La sal mas común de la Neomicina es el 8.3 y es soluble en agua, poco soluble en alcohol e insoluble en acetona, cloroformo y éter. Es mas activa en medios con pH alcalino. En presencia de leche su actividad disminuye casi por completo, y cuando hay pus baja su eficacia. Se debe preparar la solución diariamente y desechar el sobrante. Cuando se administra en el agua de bebida, se debe ajustar la dosis según el consumo de agua, la edad la presencia de enfermedades y los factores ambientales. (Farmacología Veterinaria).

Cuadro No.- 8 Tiempos de retiro de la Neomicina.

Tiempos de retiro de la Neomicina	
VO	Días de retiro para la carne
Estados Unidos	
Bovinos y caprinos	30
cerdos y ovinos	20
Canadá	
Bovinos	30
pollos de engorda	7
pollos, gallinas	14
de postura	
cerdos, ovinos y pavos	
Parenteral	Días de retiro para la carne
en todas las especies	45-60
En el caso del tiempo de retiro para leche se menciona que es de 48 h cuando se utiliza el sulfato de neomicina por vía intrauterina, o en bolos de uso oral.	

(Sumano y Ocampo).

La Neomicina es un fármaco de la familia de los aminoglucósidos, que se utiliza en clínica como antibiótico bactericida tanto por vía tópica como oral. Se obtiene del *Streptomyces fradiae*. Está compuesto de Neomicina A, B (la más usada) y C. Es hidrosoluble y más activa a pH alcalino.

Espectro

La Neomicina tiene actividad contra gramnegativos y algunos grampositivos, incluyendo *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus* sp *Streptococcus* sp. También actúa contra *Listeria* sp., *Mycobacterium* sp. Y *Borrelia* sp. Sin embargo, su principal acción es contra gramnegativos, en especial *E. coli* y de manera secundaria *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Pasteurella* sp., *Shigella* sp., *Salmonella* sp. *Haemophilus* sp., *Neisseria* sp., y *Treponema hyodysenteriae*. (Meyer Jones, 1982).

Resistencia

La resistencia a la Neomicina se genera rápidamente, al igual que con todos los aminoglucósidos, pero si se administran por vía IM las dosis recomendadas, se logran en el suero concentraciones terapéuticas contra *S aureus*, *E. coli*, *Proteus* sp. Y *Klebsiella* sp. (Sumano y Ocampo).

Farmacodinamia

La Neomicina no se absorbe del tubo gastrointestinal, pero ejerce un fuerte efecto local contra la flora bacteriana. Su biodisponibilidad por vía IM es de 53-74% en caballos, su vida media es de ± 2 h, con Vd de 232 ml/kg y CI de 1:38 ml/kg/ min. En vacas la vida media es de 2½-3h, con Vd de 390 ml/kg y depuración de 2 ml/ kg/ min. En becerros, la vida media llega hasta 7½h, por lo que la dosificación es distinta de la que se aplica en adultos. (Manual Merck de veterinaria, 2007).

En becerros de 3 días de edad, con una dosis por VO de 30 mg/kg se absorbe el 11%, y en becerros de más de dos meses solamente se absorbe el 1-2%. En becerros de 2-4 días de edad con dosis de 33 mg/kg/ 14 días por VO se producen concentraciones relativamente altas en riñón, de alrededor de 300 µg/g de tejido renal. La distribución de la Neomicina es deficiente, y después de su aplicación por vía IM no alcanza concentraciones terapéuticas en la glándula mamaria. En otras especies no se ha calculado la cinética de la Neomicina, probablemente por su nefrotoxicidad y por la existencia de mejoras alternativas. Se excreta por vía renal. (Prescott y Desmond, 1988).

Indicaciones y dosis

Se debe tener la precaución de no utilizarla para infecciones sistémicas debido a que es muy nefrotóxica. La Neomicina puede mostrar una gran eficacia in vitro, pero su acción antibacteriana se reduce casi por completo en presencia de leche. (Sumano y Ocampo).

Perros: Las recomendaciones sobre el uso de la Neomicina varían. Se menciona que sólo debe utilizarse para el tratamiento de infecciones locales como otitis externa o infecciones de los sacos anales. Pero algunos investigadores señalan que puede utilizarse para el tratamiento de la encefalopatía hepática a razón de 22mg/kg 8-12 h por VO o como enema a razón de 15 mg/kg/6 h. Es importante recordar que si se van aplicar gotas óticas con Neomicina (o cualquier aminoglucósido), el veterinario debe constatar que la membrana timpánica éste íntegra, pues de lo contrario se puede inducir una lesión directa del octavo par craneal. (Sumano y Ocampo).

Gatos: solo para el tratamiento de infecciones locales.

Bovinos: se utiliza en becerros para el tratamiento por VO de infecciones entéricas causadas por E. coli y Salmonella sp, se recomienda en casos excepcionales para adultos, en dosis de 4-7.5g/ día po OV dividida en dos a cuatro tomas al día y para becerros, 2-3 g/día, también por OV y dividida en dos a cuatro tomas al día. Para el tratamiento de la enteritis por E. coli puede administrarse por VO, ya sea sola o con caolín- pectina en dosis de 20 mg/kg/día hasta por 14 días, aunque a menudo se requieren sólo dos a cinco dosis. También se puede administrar en alimento a razón de 70-140 ppm y ofrecerla durante un máximo de 12 h. el médico veterinario debe evaluar su uso en esta especie y sobre todo en becerros, pues se menciona que la administración constante de Neomicina produce un efecto supresor de la flora bacteriana y predispone la diarrea por hongos. Para el tratamiento de infecciones respiratorias se informa que con dosis de 4.4 mg/kg/8-12 h por vía IM se inhiben casi por completo Pasteurella haemolytica, P. multocida y obviamente E. coli. (Spinelli y Enos, 1984).

Caballos: para el tratamiento de la VO de infecciones entéricas se administra una dosis de 5-15 mg/kg/día, o se puede administrar junto con caolín pectina, en dosis de 20 mg/kg/ día hasta por 14 días aunque a menudo se requieren dos a cinco dosis. A pesar de que se ha llegado a usar la Neomicina por vía IM en caballos con infecciones por Rhodococcus equi, se puede considerar que la dosis de 5 mg/kg/12 h por vía IM es una opción poco eficaz contra esta enfermedad, en

particular porque la Eritromicina es de gran eficacia y produce menos efectos colaterales (si acaso una ligera diarrea de curso fácil. Existen también óvulos de Neomicina sola o combinada con metronidazol para diluir en 0.5-1 l de agua, los cuales se aplican en el tratamiento intrauterino de infecciones previo lavado con solución salina hasta eliminar todo el pus posible. La Neomicina sola o combinada es uno de los tratamientos más usados para el control de la mastitis clínica, y sobre todo durante el secado. Dado que la presencia de leche y pus puede reducir en 90-95% su actividad, resulta obligado ordeñar y vaciar el cuarto afectado, o toda la glándula, para entonces poder aplicar el tubo por vía intramamaria. Si por el dolor esto no es posible, se deberá elegir otra opción. En Canadá, pero no en estados unidos ni en México, se ha prohibido el uso de la Neomicina intramamaria, en virtud de que se argumenta que su uso constante predispone al hato a sufrir mastitis por *Nocardia* sp que es un padecimiento que obliga al desecho del animal, ya que la infección de otras vacas es rápida y hay gran pérdida de tejido glandular útil, además de la virtual imposibilidad de conseguir cura clínico bacteriológica. (Sumano y Ocampo).

Cerdos: para el tratamiento por VO de infecciones entéricas en animales jóvenes, la dosis que se recomienda es de 0.75 g/ día, dividida en 2-4 tomas/día. Con caolín-pectina es útil en el tratamiento de la enteritis por *E. coli* en dosis de 20 mg/kg/día hasta por 14 días, aunque a menudo se requieren sólo dos a cinco dosis se menciona que el desarrollo de resistencia a limitado su uso en esta especie. (Mota Landa, 1996).

Ovinos: para el tratamiento por VO de infecciones entéricas en corderos se recomiendan 750 mg-1 g/día, divididos en 2-4 tomas/día, o bien puede administrarse en el alimento a razón de 70-140 g/ton y debe proporcionarse en un máximo de 12 horas.

Aves: para el tratamiento de enteritis bacterianas en pollos, pavos y patos se recomienda administrar en el alimento a razón de 70-140 ppm. En pollos y pavos de dos a nueve semanas de edad se utiliza la Neomicina en dosis de 1 ml/ L de

gua de bebida para problemas GI causados generalmente por gramnegativos. (Sumano y Ocampo).

Efectos adversos.

La Neomicina es el aminoglucósido más tóxico y produce fácilmente nefrotoxicosis y sordera. No se recomienda su aplicación por vías parenterales, salvo en casos excepcionales. Su uso es limitado, es el más polar y por ello es de peor distribución y mayor toxicidad renal. (Vademecum Veterinario, 2007).

Se requiere hacer un seguimiento cuidadoso al usar éste antibiótico en equinos. El caballo es especialmente susceptible a los efectos de la Neomicina, y pueden presentarse toxicosis ótica, renal o ambas; la última es más común en los potros.

En casos en que hay alteraciones de la integridad de la mucosa gastrointestinal se favorece la absorción de los aminoglucósidos, lo que puede explicar la observación de los autores acerca de la nefrotoxicosis en perros con diarrea de origen infeccioso, causada por sobredosis de Neomicina por VO. La Neomicina tópica es la causa más asociada a reacciones alérgicas cutáneas, oculares y óticas. (Fuentes, 1987).

Interacciones

La Neomicina se combina con polimixina, bacitracina o ambas, con las que se tiene un efecto sinérgico importante como antibacteriano tópico en cremas, colirios y tubos intramamarios contra *Proteus* sp. *Pseudomonas* sp. *Staphylococcus* sp y *E. coli*. (Meyer Jones, 1982).

Para el secado de la glándula mamaria, se le usa combinada con nitrofurazona o con Lincomicina. Para el tratamiento de mastitis se encuentra en combinación con Oxitetraciclina, Oleandomicina, Lincomicina y Prednisolona. Al combinarla con Penicilina incrementa la actividad contra gramnegativos.

Es compatible químicamente con Clotrimazol, Furazolidona, Homatropina, Kanamicina, Yodoclorohidroxiquinoleína, Flumetasona, Gentamicina, Papaína, Tetracaína, Espiramicina, Metilescopolamina, Sulfametoxipiridazina-trimetoprim, Sulfaguanidina, Sulfatiazol, Sulfamerazina, Sulfametazina, Dihidro-Estreptomicina, Penicilina G Procaínica, Cloxacilina, Tetraciclina, Cloro-butanol, Hidrocortisona, metil-escopolamina, nistatina y triamcinolona, entre otros. (Goodman y Gilman, 1991).

Tiempo de retiro: en becerros y caballos se administra por vía IM; y en vacas, y muy rara vez se utiliza por vía parenteral, en virtud de su largo periodo de eliminación en la leche.

TOBRAMICINA

La Tobramicina es un aminoglucósido producido por *Streptomyces tenebrans*. Estructuralmente es similar a la Kanamicina y químicamente se le considera una desoxikanamicina natural, pero en sus propiedades antimicrobianas y farmacocinéticas es similar a la Gentamicina. El sulfato de Tobramicina es un polvo blanco, y en su presentación inyectable es una solución transparente. Es soluble en agua y poco soluble en alcohol. No se debe utilizar el producto si se observan cambios en su coloración. (Sumano y Ocampo).

Espectro

La Tobramicina es quizá el aminoglucósido más activo contra *Pseudomonas* sp y *Proteus* sp. Y en buena medida contra *Salmonella* sp. *Bordetella* sp y *Klebsiella* sp. En el caso único de *Pseudomonas* sp. Es activa aún contra algunas cepas que son resistentes a la Gentamicina. Se le considera muy activa contra los agentes más comunes causantes de la mastitis bovina y de diarreas en equinos y caprinos. Es notablemente activa contra *Actinobacillus pleuropneumoniae* y contra

Rhodococcus equi, Staphylococcus aureus y S. pyogenes. (Manual Merck de Veterinaria, 2007).

Resistencia

A pesar de la eficacia y reciente introducción de la Tobramicina en la clínica veterinaria, ciertas bacterias ya han desarrollado resistencia, la cual es medida por la producción de una enzima llamada 3-aminoglucosidofosfotransferasa. Algunas especies de Nocardia son naturalmente resistentes a la Tobramicina. Se considera que las CMI de Tobramicina varían entre 3-5 µg/m. se ha demostrado una potencia elevada contra Actinobacillus pleuropneumoniae. En estudios hospitalarios, Staphylococcus aureus presenta 30% de resistencias. (Jensen, 1998).

Farmacodinamia

Cuando se administra por vías intrauterina o VO no tiene buena absorción, pero ésta aumenta cuando el paciente presenta enteritis necrótica o hemorrágica. Al administrarla por vía SC se logra una liberación prolongada, y cuando se administra por vías IM o SC, la biodisponibilidad es mayor de 90%. Se elimina por filtración glomerular. En animales con falla renal puede aumentar la vida media. En gatos se determinó la cinética de este medicamento con dosis de 3-5 mg/kg/8 h por vías IM o SC. La vida media fue de 70-110 min, el V_{dAUC} de 180-190 ml/kg/y la depuración de 1.7-2.21 ml/kg/min, con biodisponibilidad de 100-%. En perros se concluyó que la cinética de la Tobramicina es similar a la propia de la Gentamicina, a pesar de haber utilizado una sobredosis de 20 mg/kg/. (Prescott y Desmond, 1988).

Indicaciones y dosis

Cuadro No.- 9 Dosis y vía de administración de la tobramicina en diferentes especies

Especie	Dosis y vía
Perros	2 mg/kg/8 h:IV, IM, o SC
Gatos	3-5 mg/kg/8 h:IM
Equinos	1-1.7 mg/kg/8 h:IV
Aves	5 mg/kg/12 h:IM
Reptiles	2.5 mg/kg/24 h:IM

(Sumano y Ocampo).

Perros: en forma de colirio es una magnífica opción para infecciones conjuntivales. Controla casi todas las especies productoras de conjuntivitis en dosis de 1-2 mg/kg/6 h por vía IM o SC; sobre todo en casos de infecciones por *Pseudomonas* sp. Se recomienda reforzar el tratamiento con un colirio de Tobramicina. (Spinelli y Enos, 1984).

Gatos: la dosis para el tratamiento de infecciones conjuntivales es de 1-5 mg/kg/8 h por vías IM o SC, sobre todo en casos de infecciones por *Pseudomonas* sp.

Caballos: en caballos con problemas oftalmológicos se usa tópicamente por ejemplo, en la queratitis ulcerosa por *Streptococcus* aquí betahemolítico.

En general constituye una alternativa cuando el tratamiento con Gentamicina no da buenos resultados.

Efectos adversos

Como con cualquier aminoglucósido, los efectos más comunes son nefrotoxicosis y atoxicosis, aunque son menores que los producidos por la Gentamicina. La Tobramicina puede provocar bloqueos neuromusculares, además facial inflamación y dolor en el sitio de aplicación, neuropatía periférica y reacciones de hipersensibilidad no se deben administrar en pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad o que padezcan enfermedades renales o trastornos neuromusculares. En conejos puede provocar desbalances en la flora GI. La Tobramicina puede atravesar la placenta, y tiende a concentrarse en los riñones fetales y a producir daños irreversibles en nervios craneales, se recomienda evaluar su administración en gatos, pues sea demostrado que aun tres semanas después de una persistente de urea sanguínea y creatinina sérica. In vitro reduce hasta 20% la actividad fagocítica de los macrófagos. (Meyer Jones, 1983).

Interacciones

Es incompatible con soluciones que contengan alcohol o dextrosa. Se puede combinar con los siguientes fármacos: Aztreonam, Gluconato de Ca^{2+} , Cefoxitina sódica, Ciprofloxacina, Fosfato de clindamicina, Floxacilina sódica, Metronidazol (con o sin bicarbonato de Na), Clorhidrato de ranitidina y Clorhidrato de verapamil; la compatibilidad de la Tobramicina con algunos fármacos depende de factores como pH, la concentración a la que se encuentre, temperatura y vehículo utilizado. Los aminoglucósidos se inactivan in vitro cuando se combinan con antibióticos β -lactámicos; sin embargo, algunos mencionan que pueden combinarse con Ticarcilina para potenciar los efectos contra *Pseudomonas* sp. Actúa menos cuando se encuentra en un medio alcalino. No tiene actividad contra hongos o virus. (Jensen, 1998).

Conclusiones

- 1) Los aminoglucósidos son un grupo de excelentes antibióticos, que son poco usados en la terapéutica veterinaria, atribuible quizá, al desconocimiento de sus efectos.
- 2) Los aminoglucósidos son nefrotóxicos y ototóxicos, y tal vez este sea el motivo por el cual no se ha empleado como debiese.
- 3) Son excelentes en el tratamiento de enfermedades del aparato digestivo, respiratorio, urogenital, huesos, articulaciones, sistema nervioso central, incluyendo meningitis; piel y tejidos blandos; incluyendo peritonitis; y quemaduras e infecciones postoperatorias, incluyendo cirugía vascular.
- 4) Por su poco uso en la terapéutica veterinaria, es muy posible que la respuesta de los animales ante enfermedades susceptibles a los aminoglucósidos, tengan por ello un margen de éxito muy alto.
- 5) Sin presumir de que sean baratos, lo cierto es que el empleo de ellos resulta poco oneroso en cuanto a los costos por tratamiento.

Bibliografía

- Adams, H. R. (2001) Farmacología y Terapéutica Veterinaria 2da Edición Edit. Acribia. España.
- Danos, j. C. (Consulta 28 de marzo de 2011).
(http://sisbid.unmsm.edu.pe/BldvituaData/libros/2008/uso_racional/a14.pdf).
- Diccionarios Def50/México, Thompson, (2004). (consulta 30 de marzo de 2011). (<http://www.libreriamedica8a.com/productos/1875.htm>).
- Fuentes, H. V. O (1987), Farmacología y Terapéutica Veterinarias, Edit. interamericana Págs. 129-130.
- García, M. O. Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires (consulta 01 de Abril del 2011).
http://www.smiba.org.ar/med_interna/vol_02/04_06.htm).
- González, S. N. Santigeral, Simental Patricia, (2006), Guía de Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios, Antimicóticos, e Inmunosupresores, Edit. Trillas, México D.F, Págs.79-83
- Goodman y Gilman, (1991), Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ª Edición. Edit. Médica Panamericana. Págs. 1065-1078.
- Gómez y Castro (2007). Consulta 02 de abril de 2011).
(http://www.agrovetmarket.com/pdf/concurso/trabajos_finales/mayen%20G%F3mez.pdf).
- <http://www.altillo.com/medicina/monografias/aminoglucósidos.asp>
- <http://es.wikipedia.org/wiki/Aminogluc%C3%B3sido> 9:25 am.
- Joklik K. W. Willett P. Hilda, Amos B. D. Zinsser (2004), Microbiología 17 Edición Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina.
- Laboratorios Bago 2007. (consulta 03 de mayo del 2009).
<http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/uro3web.htm>
- Liliana O. y Biglia. C.M. (1999), Farmacocinética de la trovafloxacin: su significado clínico (Consulta 05 de mayo del 2011).
(http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol5999/supl%20trov/v59_s1_17_22.pdf).

- Manual Merck de Veterinaria, (2007), Sexta edición. Publicado por Merck & Co. Whitehouse Station, N.J., U.S.A. Págs. 2035-2040.
- Meyer Jones, (1982), Terapéutica Antimicrobiana Veterinaria Farmacología y Terapéutica Veterinarias, Segunda Edición Edit. Hispano-americana, s. a de c. v. Pags.226-238.
- MINSA. Sensibilidad Nicaragua 2004 (Informe de Análisis de Vigilancia). Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR). Junio de 2005.
- Miguel Ángel M. L. (1996), Farmacología Veterinaria, Primera Edición, Textos Universitarios, Págs. 48, 79, 93.
- Prescott J. F, J. Baggot D. (1988), Terapéutica Antimicrobiana Veterinaria Primera Edición. Edit. Acribia, s. a de c. v.
- S. Spinelli Joseph y L. Reed Enos (1984), Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Edit. Interamericana s. a de c. v. Págs. 48-49.
- Sumano, L. Héctor y Colbs. (2006), Farmacología Veterinaria 3ª edición Edit. Mc Graw Hill Interamericana. México. Págs. 209-234.
- Thomson – Micromedex. USP-DI. (2004), Drug Information for the Health Care Professional. 24 th, 2004, Págs. 85 – 93.
- Ventriglia, M.V. Vives, E.A. Medvedovsky y Rothlin R. (2003) pdf formato archivo/Adobe. Farmacología II. VADEMECUM. Acrobat. (consulta 24 de abril de 2011). (www.ibq.es/cbasicas/farma/farma04/n039.htm).
- Volvamos al campo, Vademécum Veterinario. (2007), Edición Grupo Latino Edit. Ltda. México, D. F.
- Web site: www.gleditores.com.
e-mail: [info@ gleditores. com](mailto:info@gleditores.com). Págs. 1234.
- Wikipedia Foundation. Inc. Enciclopedia libre. (Consulta 08 de abril del 2011). <http://es.wikipedia.org/wiki/aminoglucósidos>).
- Wikipedia Foundation. Inc. Enciclopedia libre. (Consulta 11 de abril del 2011). <http://es.wikipedia.org/wiki/estreptomicina>).