

Farmacología clínica de los aminoglicósidos y los aminociclitolos en medicina veterinaria

Héctor Sumano*
Gordon W. Brumbaugh**

Resumen

Dada la importancia de los aminoglicósidos y aminociclitolos en la clínica veterinaria, y en virtud de la enorme cantidad de información que se genera en torno a estos antimicrobianos, se consideró de importancia llevar a cabo un análisis farmacológico y clínico de la literatura especializada. La intención primordial de realizar estudios documentales de esta naturaleza es estrechar las actividades del clínico con las del investigador para procurar un mejor manejo de estos medicamentos en el campo, aunque también se hace énfasis en las áreas que aún requieren atención de los investigadores. Este ensayo no pretende ser enciclopédico y solamente se incluye un porcentaje del enorme caudal de información que se genera con estos dos grupos de antimicrobianos. Se hace énfasis en los aspectos farmacológicos que pueden ser de importancia para el clínico, incluyendo rasgos generales de los grupos, datos farmacocinéticos, de espectro, residuos, toxicidad y usos. Cuando resulta necesario, se presenta la opinión de los autores.

Introducción

En este ensayo se presenta un análisis recapitulativo de la farmacología clínica de los aminoglicósidos (AG) y se añade información sobre un grupo análogo, los aminociclitolos (AC). Se ha hecho una selección y análisis de la información en el área, de manera tal que, sin incluir exhaustivamente a todos los autores que han contribuido al conocimiento de estos medicamentos, se citan los necesarios. Cuando se ha juzgado pertinente, se ha hecho un compromiso con la comunidad

veterinaria al emitir opiniones. No se incluye información sobre análogos como la micronomicina, paromomicina, sisomicina y netilmicina, dado que su uso en la medicina veterinaria es casi nulo.

Rasgos generales

Los AG y los AC son químicamente estables en un amplio rango de pHs y temperaturas. Son antibióticos aminoazúcares policatiónicos de reacción básica, que se ionizan en gran proporción en los fluidos corporales. Poseen pKa de 7.2 a 8.8 y su capacidad de difusión es limitada.^{96,134,180} Tanto los AG como los AC forman complejos con la proteína de exudados, los iones bivalentes y la baja tensión de oxígeno reducen su actividad.^{96,134} Estas propiedades explican por qué se obtienen mejores resultados terapéuticos con estos antibacterianos al inicio de una infección, antes de que se modifiquen las condiciones microambientales del área afectada.³⁰

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción se ha explicado en función de la unión del antibiótico a una proteína receptora en la membrana bacteriana (P-10 en el caso de la estreptomycin), facilitada por la electropositividad de los AG y AC y la electronegatividad de la superficie celular.²⁴ El antibiótico ingresa a la bacteria por un transporte activo, dependiente de oxígeno, relacionado con el transporte de electrones y quinonas respiratorias y, al parecer, altera la permeabilidad de la membrana bacteriana, lo que explica la sinergia que logran estos compuestos (AG) con muchos antibacterianos β -lactámicos. Dentro del citoplasma bacteriano, se unen a la unidad ribosomal 30s y en mucho menor proporción a la 50s y se origina una disgregación de polisomas en monosomas, lo que provoca la síntesis desorganizada de péptidos. La combinación de efecto en la membrana y el efecto en la síntesis proteínica induce bacteriolisis, efecto poco común para antibacterianos que interfieren con la síntesis de proteínas. La espectinomycin y hasta cierto punto la

* Este trabajo fue parcialmente financiado por la Fundación UNAM.

* Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, México, México D.F. 04510.

** Department of Physiology and Pharmacology, The Texas Veterinary Medical Center, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University, College Station, Texas 77843, Estados Unidos de América.

apramicina (ambos ACs) tienen un efecto bacteriostático.^{96,134,148}

La inducción de resistencias a los AG y aún a los AC es relativamente rápida.^{3,4} Al parecer, la resistencia está mediada por la generación de enzimas inactivantes, dependientes de plásmidos y, por ende, transmisibles.^{160,170,171,178} La resistencia se manifiesta como una limitación del ingreso de estos antimicrobianos al interior de la bacteria.

Absorción

Los AG no se absorben del tubo gastrointestinal (GI) en condiciones habituales, por lo tanto, por esta vía su eficacia antibacteriana se limita al lumen GI. En casos de infecciones por *Salmonella* spp o bacterias invasivas, la bacteremia se puede combatir mediante la aplicación parenteral del AG. Es importante destacar que existen algunas excepciones a la regla. En seres humanos neonatos y prematuros, se ha demostrado una absorción importante a partir del GI,¹¹² suficiente como para inducir un efecto adverso de importancia clínica.¹⁷² En alteraciones de la integridad de la mucosa GI, también se favorece la absorción de AG.⁹⁸ Es posible que estos hechos expliquen la observación (no publicada) de los autores acerca de la nefrotoxicidad de sobredosis de neomicina oral en perros con diarrea de etiología probablemente infecciosa.

De su sitio de aplicación, intramuscular o subcutánea, los AG y los AC se absorben rápida y casi completamente, llegando a niveles pico en 30 minutos aproximadamente.^{15,143} La biodisponibilidad de AG y AC es por lo menos de un 90%. La absorción a través de mucosas es rápida y la vía intraperitoneal es casi tan rápida como la intravenosa.^{86,96,148} La aplicación de AG por vía tópica en heridas permite la absorción de estos compuestos y su uso por periodos prolongados puede generar toxicidad renal.²⁹

Distribución

Dada la ionización de los AG y los AC, su difusión, fuera del compartimiento sanguíneo, es limitada. En concentraciones terapéuticas no llegan al fluido cerebroespinal o a tejidos respiratorios,¹⁴⁴ aun en los casos de la gentamicina y la amikacina, que tienen una mejor distribución. Como alternativa para lograr concentraciones terapéuticas a nivel bronquial, se han utilizado aerosoles¹⁴⁴ o inyección intratraqueal.¹⁷⁶ Estos dos procedimientos tienen poco valor clínico en opinión de los autores, ya que el AG o AC se distribuye sólo parcialmente a capas profundas de las vías aéreas, por la presencia de moco. Los movimientos ciliares son tan eficientes que el contacto del antimicrobiano con las vías respiratorias es muy limitado. En el caso de la inyección endotraqueal, la tos violenta del animal puede tener algún beneficio al limpiar parte de los bronquios primarios y tráquea, pero el procedimiento es cruento y pelagroso.

En pacientes con depuración renal deficiente, hipoproteinémicos y considerando la baja proporción de unión a proteína plasmática de los AG y AC (aproximadamente 20%), se ha detectado un aumento de la penetración tisular de estos compuestos.^{80,141,148}

Dado que la penetración de los AG y los AC a tejido pulmonar se describe, en el mejor de los casos como intermedia⁸⁷, se ha sugerido que para el tratamiento de infecciones bacterianas a este nivel, se aplique por vía iv el aminoglicósido elegido, lo que permite un gradiente de concentración más acentuado entre el plasma y el tejido pulmonar; así, se favorece la penetración del antimicrobiano.^{25,27}

Por su limitada distribución se les ha utilizado con éxito en septicemias causadas por Gramnegativos aerobios^{25,27,79} y, para realizar una terapia racional, se deberá considerar el medio en el que se pretende ejercer un efecto antibacteriano con AG y AC. Por ejemplo, posiblemente se logren grandes concentraciones de gentamicina en fluido peritoneal en caballos con peritonitis infecciosa, pero si el medio del fluido peritoneal es ácido, la eficacia del compuesto se reducirá notablemente;^{26,28} o bien, la neomicina puede brindar una gran eficacia *in vitro*, pero su eficacia antibacteriana se reduce hasta en 100 veces en presencia de leche.^{163,165}

En contraste con estas observaciones, se ha considerado poco congruente el uso de aminoglicósidos para el tratamiento de mastitis bovina por *Escherichia coli*, dado que la penetración al tejido mamario debe ser insuficiente por su notable ionización plasmática.^{43,134} Sin embargo, es muy común encontrar apoyo empírico en el uso de gentamicina para esta enfermedad en particular, e incluso en la literatura existen informes de terapias sistémicas exitosas de mastitis en otras especies.¹⁴⁷ Sería útil verificar el grado de difusión de varios AG a tejido mamario inflamado por *E. coli*, ya que quizá su penetración se modifique como ocurre en el caso de meningitis,⁸ puesto que un pH alcalino como el que se genera con una mastitis favorece el efecto antibacteriano de los aminoglicósidos. En todo caso, estos fármacos se han aplicado por vía intramamaria con éxito.¹⁵³ Más aún, se ha demostrado que la gentamicina contenida en liposomas aumenta la destrucción de bacterias intracelulares,³⁷ y es posible que un enfoque similar sea eficaz para el tratamiento de mastitis crónica causada por formas "L" de *Staphylococcus aureus*. De cualquier manera, el uso de la gentamicina en animales destinados al consumo humano deberá depender de la determinación y la aplicación estricta de los periodos de retiro.

Excreción

Como la mayor proporción de los aminoglicósidos se encuentra en forma libre y su peso molecular es bajo (400-500 Daltones), la filtración glomerular es eficiente y sólo se encuentra limitada por la atracción de los AG a la electronegatividad de la membrana glome-

ular,¹²⁸ lo que explica por qué las depuraciones renales de la inulina y la creatinina son mayores que la de los aminoglicósidos en general.^{61,142} En el filtrado glomerular, los AG son captados por las células tubulares mediante cargas contrarias, forman complejos entre fosfolípidos y el AG, para dar lugar a vesículas pinocitóticas que se incorporan a los lisosomas. También se encuentran moléculas libres en el citoplasma,^{158,174} lo que da lugar a la acumulación de los AG, aun en contra de gradientes de concentración, pero dependiente de oxígeno;^{59,98} las concentraciones renales pueden ser 100 veces mayor a las del plasma,¹²⁰ o más en casos de septicemia.¹² Al suspenderse la aplicación del AG se inicia su eliminación lenta con una vida media de por lo menos 30 horas,^{140,143} pero puede llegar a ser de 59 días.²⁰ La vía GI sólo contribuye con el 0.1% de la eliminación, un 80-85% se excreta por la orina, y el resto se fija al riñón; no hay biotransformación.²⁴

Toxicidad

En medicina veterinaria, la principal toxicidad de los aminoglicósidos y, en cierta medida, de los aminociclitoles, es la nefrotoxicidad. En particular, la toxicidad se manifiesta en las células tubulares, pero en ocasiones, hay daño glomerular.⁷⁶ El riñón ofrece una amplia superficie de contacto por el sistema tubular y es blanco fácil de la toxicidad de los AG, pues recibe el 25% del latido cardíaco. El mecanismo de toxicidad exacto no es claro, pero se sabe que los AG se unen a fosfolípidos de las membranas celulares,¹⁶ afectando así la fluidez y la presión de esta estructura,⁹⁷ al igual que la estabilidad iónica de la membrana.¹⁴⁹ Se liberan iones de calcio que sirven como enlaces para la formación de vesículas endotóxicas,⁹² que se agregan a los lisosomas. En éstos hay depósitos en forma de placas y pérdida de esfingomielina y fosfolipasa A₂, fenómeno que está relacionado con la formación de vesículas endotóxicas. Es ésta la alteración clave que induce toxicidad celular a partir de la alteración lisosomal.⁹²

La asimilación del AG es un proceso saturable y depende de la carga, por eso la neomicina se acumula más rápido que la gentamicina.¹⁷⁵ Aunque buena parte de la evidencia experimental indica una relación directa de concentración a efecto tóxico,^{14,74,151} no siempre se presenta una correspondencia exacta.¹⁹ Para evitar toxicidad aguda y lograr un efecto terapéutico idóneo, se recomienda un seguimiento de las concentraciones sanguíneas del aminoglicósido a usar, mediante tecnología, no siempre disponible en todas las condiciones clínicas. Como sustitución parcial de esta tecnología, se puede intentar un seguimiento estrecho de la gammaglutamil-transpeptidasa urinaria, un indicador temprano de lesión renal, más sensible que los niveles de urea y creatinina en sangre,⁵⁴ y dado que la toxicidad renal no es fácilmente predecible, se ha sugerido que se lleve a cabo siempre el seguimiento de una terapia prolongada.⁷⁰ No obstante, es posible que en algunos

casos se haya sobreestimado la nefrotoxicidad de los aminoglicósidos. En un estudio con gatos, se aplicaron parenteralmente dosis de 4.4 mg/kg dos veces al día por 12 días y no se detectaron lesiones de importancia.¹⁵⁶ Una dieta que induzca una orina alcalina puede disminuir la toxicidad de un AG,¹⁵⁴ mientras que un estado de toxemia la agrava,¹⁴⁵ así como la combinación con otros agentes nefrotóxicos como las polimixinas, tetraciclinas, amfotericina B, cefaloridina, agentes mercuriales, arsenicales, analgésicos salicilatos y no salicilatos, carbamacepina.^{134,163,164} La asociación de furosemida con gentamicina es particularmente nefrotóxica.¹³⁸ La predisposición a la nefrotoxicidad es variable entre individuos.^{150,152} Las células que sustituyen a las afectadas en una lesión inicial, son menos sensibles a la toxicidad por los AG,¹⁴⁵ sin embargo, no se ha podido traducir este conocimiento en la prevención de dicha toxicidad.

La lesión renal se manifiesta como una inflamación difusa y, posteriormente, necrosis del epitelio tubular con falla renal nefrotóxica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefrosis y síndrome nefrótico. Se presenta típicamente cilindruuria, proteinuria y hematuria. El aminoglicósido menos tóxico es la estreptomina, y probablemente, el más tóxico es la neomicina. Al parecer, los potros y cachorros son más susceptibles.¹⁴⁵

Para evitar un daño renal ulterior en pacientes con insuficiencia renal, y dado que la depuración de creatinina correlaciona adecuadamente con la de muchos AG, se ha sugerido que se aumente el intervalo de dosificación de un AG a la resultante de 8 por el nivel de creatinina (mg/dl). También se aconseja que, en un paciente con insuficiencia renal, se reduzca a la mitad la dosis inicial de un AG, sobre todo si se están aplicando otros fármacos potencialmente nefrotóxicos o coexiste una bacteremia importante. Houdeshell *et al.*⁷⁹ sugieren, en pacientes con insuficiencia renal, que se divida la dosis de mantenimiento de gentamicina entre el valor de creatinina en mg/dl. Se puede ajustar el intervalo, la dosis, pero la aplicación de las dos fórmulas dará niveles subterapéuticos en la mayoría de los casos. Estos ajustes se pueden expresar como sigue:

$$\text{Intervalo ajustado de la dosis (h)} = \text{Creatinina (mg/dl)} \times 8$$

$$\text{Dosis ajustada (mg/kg)} = \frac{\text{Dosis de mantenimiento (mg/dl)}}{\text{Creatinina (mg/dl)}}$$

Es poco probable que en las condiciones clínicas habituales se logre detectar ototoxicidad. Si se sospecha una disminución de la audición en fase temprana, sólo se podrá confirmar con potenciales evocados. Se ha comentado que la sordera inducida por AG es irreversible, pero no la disminución de la audición, y que el efecto de lesión vestibular y auditiva se presenta más fácilmente en animales que reciben un suplemento adicional de lisina.¹⁰⁶

Es posible desarrollar hipersensibilidad a los AG, aunque no se ha informado de esto con los AG. La neomicina tópica es la causa más comúnmente asociada. La aplicación de cualquier AG puede inducir

parálisis flácida por disminución de la biodisponibilidad de calcio a nivel de la sarcómera, asociada con una interferencia en la liberación presináptica de neurotransmisores, y por disminución de la sensibilidad de los receptores.^{86,96} Esto puede suceder tanto en animales debilitados, como después de la anestesia, con una sobredosis iv o con dosificación muy concentrada de un AG.¹⁷³ También se puede presentar si se asocia el AG con otros agentes bloqueadores de la unión neuromuscular, por ejemplo, las ivermectinas. El mecanismo de acción inductor de la relajación muscular, no está asociado con el que muestran otros relajantes musculares como el atracurio.⁷⁵

Aunque se reconoce que existe una interferencia de muchos antibióticos con la actividad fagocitaria, en el caso de los AG se ha identificado su capacidad para disminuirla.¹¹⁷

Residuos

Aunque en Estados Unidos de América y en Canadá, los AG no están aprobados para su uso en animales destinados a producir alimentos, se les llega a utilizar en vacas de desecho y becerros, en los cuales se pueden encontrar residuos de estos fármacos.¹⁰⁷ La principal limitación del uso de aminoglicósidos en especies destinadas al consumo humano, es su fijación a riñón y sus largos periodos de eliminación, lo que requiere tiempos prolongados de retiro de rastro. Anteriormente se le consideraba de un mínimo de 60 días, mientras que a la fecha, con mejores técnicas analíticas, llega a ser hasta de 300.^{20,140,143} En leche, el periodo de retiro de la gentamicina fluctúa entre 8 y 10 ordeñas después de la aplicación parenteral para el tratamiento de mastitis por *E. coli*,¹⁸⁰ pero en este estudio no se determinó eficacia; por lo que es posible que técnicas analíticas de mayor sensibilidad brinden información adicional. Para la vía intramamaria, se han determinado tiempos de retiro que fluctúan entre las 4 y las 13 ordeñas para los principales aminoglicósidos,¹¹³ pero se ha sugerido que se hagan pruebas individuales, ya que la eliminación puede ser muy variable y prolongarse hasta los 36 días.⁷⁸ En contraste, se ha comentado que la kanamicina se elimina en tan sólo 48 horas después de la aplicación intramamaria.⁶⁴ Estas diferencias pueden deberse tanto a la técnica analítica como al preparado farmacéutico y a las características de la enfermedad, más que a las propiedades del fármaco en sí. Es importante recordar que se obtienen residuos de AG y AC en leche, después de la aplicación intrauterina.^{68,94}

A pesar de los largos periodos de retiro, es importante señalar que los aminoglicósidos se concentran en riñón, por lo que probablemente sería más útil para establecer periodos de retiro, el análisis de las concentraciones de los AG en músculo y fomentar el decomiso selectivo, en este caso, los riñones. En Latinoamérica se utilizan estos antimicrobianos para el tratamiento de animales destinados a producir alimento para el hombre. Por lo tanto, es importante que se inicie un estudio

detallado de los periodos de eliminación de los aminoglicósidos en diversos tejidos y en leche, conforme diversos esquemas de dosificación y en varias enfermedades.

Estreptomina y dehidroestreptomina

La estreptomina y la dehidroestreptomina son antibióticos aislados originalmente por Waksman (citado por Prescott y Baggot)¹³⁴ de una cepa de *Streptomyces griseus*, trabajo que le valió el Premio Nobel. La estreptomina tiene una larga duración de almacén en forma de polvo estéril. Es poco estable en pH alcalino e inactiva biológicamente en pH ácido. Habitualmente se utiliza la sal sulfato de estreptomina, un fármaco básico con pKa de 8.8. Es incompatible químicamente con preparados de calcio, heparina, otros AG como tilosina, nitrofurantoína, carbenicilina y bicarbonato de sodio, entre otros.

Se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones por bacterias Gramnegativas. Es magnífica opción para el tratamiento de la leptospirosis bovina⁴⁹ o porcina (sobre todo alcalinizando la orina con bicarbonato de sodio en la dieta).^{127,135} Tiene un notable efecto sinérgico con la penicilina, de manera que esta combinación constituye aún uno de los pilares de la quimioterapia de enfermedades bacterianas. Es particularmente eficaz contra *Brucella* spp (en particular asociada a oxitetraciclina), *Haemophilus* spp, algunas cepas de *Salmonella*, *Klebsiella* y por el solo hecho de ser activa contra *Mycobacterium* spp, se debe cuidar que su uso en medicina veterinaria sea racional. Es activa contra *E. coli*, pero en su presencia se desarrollan resistencias con notable facilidad.^{101,134}

Farmacocinética

Aunque se le usó por vía oral durante algún tiempo, la rápida generación de resistencias la hace poco práctica. Por vía intramuscular (im) o subcutánea (sc), se absorbe casi por completo en 30-45 minutos, con una biodisponibilidad superior al 90-95%.^{164,165} Tiene una distribución limitada, y se ajusta más bien al grado de perfusión tisular; no obstante, sólo logra una proporción de 0.5 (plasma:tejido mamario) después de su aplicación parenteral, por lo que no sirve para el tratamiento de la mastitis bovina.^{163,180} La vida media ($t_{1/2}$) en caballos es de 3.4 horas, con un bajo volumen de distribución aparente (V_d) equivalente a 231 ml/kg, y una depuración total (Cl_T) relativamente lenta de 0.79 ml/kg/min.²⁶

Al igual que todos los AG, la estreptomina se elimina del organismo en tres fases denominadas α , β y γ , que representan, la distribución, la eliminación inicial y la eliminación de residuos respectivamente. Los tiempos correspondientes de las $t_{1/2}$ son minutos para la fase α , horas para la fase β y días para la fase γ , en virtud de la fijación a riñones.²⁴ En casos de insuficiencia renal, se modifica la constante de eliminación y se acumula

fácilmente la estreptomina, aumentando las posibilidades de inducir un daño renal adicional.

Usos

En el tratamiento de leptospirosis bovina sigue siendo la primera opción a dosis desde 6 hasta 12 g/vaca.^{42,163} También se usa para leptospirosis en perros, asociada a la penicilina G. Esta última asociación es utilizada como tratamiento en infecciones mixtas de origen no determinado, o como profiláctico antes de las cirugías,⁷⁹ pero no después. Es importante que el veterinario ponga particular atención al preparado de estreptomina-penicilina procaínica que utiliza, ya que debe realizar la dosificación con base en los miligramos de estreptomina, y corroborar después que la dosis de penicilina sea la correcta. Algunas mezclas no están bien diseñadas, por lo que el veterinario puede basar su dosificación en las UI de penicilina requerida y sobredosificar o subdosificar la estreptomina. Quizá para la leptospirosis no sea problema, pero la asociación deberá estar bien balanceada si la bacteria a destruir es *Haemophilus* spp, *Brucella* spp, o *Pasteurella* spp. La estreptomina y la dehidroestreptomina se aplican a dosis de 10-20 mg/kg en la mayoría de las especies y en aves a razón de 50 mg/kg. En bovinos se utiliza sola o combinada con penicilina en el tratamiento de la fiebre de embarque, onfalitis, pododermatitis, y a pesar de sus limitaciones, en algunos casos de mastitis.^{79,134} Dada la eficacia de la mezcla oxitetraciclina-estreptomina en el hombre para el tratamiento de la brucelosis, se han tratado experimentalmente casos de brucelosis en bovinos con resultados aceptables.¹¹⁸

Kanamicina

La kanamicina fue aislada originalmente en Japón en 1957 a partir del *Streptomyces kanamiceticus*. Es estructuralmente parecida a la estreptomina y está constituida por 97% de kanamicina A y 3% de kanamicina B. Es termoestable, tiene un pH de 4.5 y es incompatible químicamente con cefalotina sódica, dextrosa, heparina, sal succinato de hidrocortisona, penicilinas y sulfadiacina.

Tiene espectro similar al de la estreptomina, pero también incluye cepas de *Campylobacter*, *Proteus* spp, *Staphylococcus* y algunas enterobacterias, pero su efecto contra *Pseudomonas* spp es virtualmente nulo. Su uso por vía oral es cuestionable pues selecciona rápidamente cepas resistentes, sobre todo en el caso de *Salmonella* spp.^{39,84} Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) fluctúan entre 5 y 10 mg/ml.^{79,134}

Farmacocinética

Tiene una $t_{1/2}$ relativamente variable entre individuos de una misma especie, pero se puede establecer alrededor de 2-3 horas, su Vd es de 228 ml/kg y su Cl_t de 1.48 ml/kg/min.²⁶ Su biodisponibilidad sistémica es

cercana al 100% después de su aplicación im o sc. No existen diferencias notables de la cinética de la kanamicina entre las especies domésticas;¹⁰³ por ejemplo, en aves¹, su $t_{1/2}$ es de 1.81 horas, su Vd de 193 ml/kg a una dosis de 20 mg/kg, con biodisponibilidad del 91%, una concentración plasmática máxima de 50 mg/ml a los 60 minutos y se sugiere un intervalo de dosificación de 8 horas.⁴¹ En caballos, llega a líquido sinovial a razón de 2 mg/ml a las 7 horas de su aplicación parenteral, después de varias aplicaciones de 5 mg/kg;⁴⁵ este valor está por debajo de la mayoría de las CMI requeridas para los agentes etiológicos de sinovitis.

No se biotransforma y su depuración eficiente obliga a utilizar intervalos de dosificación cortos (6-8 horas). No llega al sistema nervioso central, pero sí llega a líquido peritoneal y, al igual que la estreptomina, sigue un patrón de distribución ligado al de perfusión tisular.

Usos

En caballos, se ha utilizado para infecciones de vías respiratorias a dosis de 5 mg/kg, logrando concentraciones de 18 mg/ml en una hora y 2 mg/ml a las 8 horas.^{26,30} Se ha usado por vía GI para la reducción de patógenos y tópicamente en casos de conjuntivitis. En perros la dosis recomendada fluctúa entre 5 y 12 mg/kg cada 6, 8 o 12 horas.^{134,163,164} Por vía intrauterina se usan 500 mg en solución. Se ha usado con éxito, kanamicina y penicilina (no en la misma jeringa) junto con enzimas proteolíticas, en el tratamiento de pleuritis purulenta.^{28,29,40,136} La Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América, no ha aprobado su uso en especies destinadas a la producción de alimentos. Se le utiliza como antidiarreico junto con caolina y pectina, aunque se puede decir que esta combinación no es muy congruente farmacológicamente, pues la kanamicina es absorbida tanto por la caolina como por la pectina, inactivándola en buena medida. También se usa la sal sulfato de kanamicina para aplicación parenteral en casos de sepsis por Gramnegativos. En Japón, se ha utilizado en forma de aerosol para reducir la severidad de las lesiones en hatos porcinos afectados con rinitis atrófica,¹²⁵ pero debe evaluarse el impacto de esta práctica en la generación de cepas resistentes a otros patógenos como la *Salmonella* spp.¹⁷¹

En perros, Houdeshell *et al.*⁷⁹ mencionan su uso en el tratamiento de pielonefritis, sinusitis, traqueitis, neumonías, heridas contaminadas y artritis séptica. Las dosis orales en cerdos, perros y gatos son de 50 mg/kg y se ha usado en aerosol en pollo a la recepción en la granja para reducir la severidad de brotes de enfermedad crónica respiratoria complicada.¹¹¹ Se ha usado con éxito en el tratamiento de algunas mastitis por cocos Grampositivos, junto con espiramicina (50 mg de kanamicina y 400 mg de espiramicina/cuarto);¹⁶⁴ también se ha informado su eficacia en el tratamiento de infecciones causadas por *Corynebacterium paratuberculosis* en vacas.¹⁵⁷ Un conocimiento clínico que puede ser de gran utilidad es el hecho de que algunas cepas de

Klebsiella, resistentes a la mayoría de los antimicrobianos, conservan una particular sensibilidad a la kanamicina.

Amikacina

La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina, poco estable en solución por lo que se debe usar dentro de las siguientes 24 horas. Si la solución ha cambiado de color y se ha puesto oscura, se debe desecharla. Tiene un pH de 7.7 y es incompatible con otros aminoglicósidos, penicilinas, amfotericina B, algunas sulfonamidas, tetraciclinas, iones bivalentes y, de preferencia, no se debe mezclar *in vitro*.

Es el aminoglicósido más activo contra anaerobios y es activa contra muchas bacterias resistentes a los otros AG, incluyendo cepas resistentes de *Pseudomonas* spp y *E. coli*.^{36,123} Es activa contra *Serratia* spp, *Klebsiella* spp,⁷ *Salmonella* spp, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Enterobacter cloacae*,² algunas especies de *Nocardia*,⁵¹ particularmente combinada con imipenem.⁵² No obstante, algunas cepas de *Salmonella*, *Staphylococcus* y *Pseudomonas* han desarrollado resistencia. Normalmente se requieren de 5-10 mg/ml CMI, en promedio.³²

Es importante hacer énfasis en que la amikacina tiene una estructura que no permite la inactivación por múltiples acetilasas, todas las fosforilasas y las adenililasas; mientras que la gentamicina y la tobramicina presentan más sitios vulnerables a la acción inactivante de estas enzimas bacterianas.¹⁴⁸

Farmacocinética

Las principales variables cinéticas ya han sido descritas para varias especies (Cuadro 1). Destaca la elevada biodisponibilidad sistémica posterior a la aplicación im o sc y la obtención de niveles elevados en 1-2 horas que ofrecen concentraciones terapéuticas por 8 horas como promedio.^{22,23,41,90,124,155} Después de 5 aplicaciones, las concentraciones sinoviales en los caballos promedian los 16 mg/ml; 2.5 mg/ml a nivel endometrial y 1458 mg/ml en orina.²²

Usos

Dada su potencia y su baja presentación de resistencias, la amikacina se utiliza para el tratamiento de una cantidad considerable de infecciones, quizá sin justificación en algunas ocasiones. Se ha usado en caballos con artritis séptica, neumonías, peritonitis y otras patologías bacterianas.^{26,27} En perros, se ha utilizado para todo lo anterior, para infecciones por *Staphylococcus* spp³³ y para casos de conjuntivitis por *Pseudomonas* spp resistentes.⁴⁸ Aunque en vacas adultas no se ha usado mucho, quizá por el costo, en becerros se pueden utilizar a razón de 7-10 mg/kg cada 8-12 horas.¹⁶³ También se han utilizado 2 o 3 g de amikacina vía endometrial en yeguas y vacas, lográndose concentraciones importantes a todo lo largo del aparato reproductor.^{27,28,163} Sin em-

Cuadro 1
VARIABLES FARMACOCINETICAS DE LA AMIKACINA EN ESPECIES DOMESTICAS*

Especie**	t½ β (horas)	Vd (ml/kg)	Cl _t (ml/kg/min)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
Pollo	1.44	170	1.8	20	8
Caballo	1.34-2.3	260	2.0	4.4-11	8
Potro	3.46	580	1.0	7-10	8
Potro hipóxico	6	> 620	0.8	8.5-10	12-24
Perro	1	226	2.64	5-20	8
Gato	1.5	170	1.46	10	8

t½ β = vida media en la fase de eliminación.

Vd = volumen de distribución.

Cl_t = depuración total.

*(Adaptado de 7, 22, 23, 32, 41, 55, 56, 91, 124, 155).

**No hay datos disponibles en vacas

bargo, dado que la endometritis se ha descrito como un problema de deficiencia inmunitaria local, la eficacia de la aplicación de amikacina no debe tomarse como variable indicativa de su actividad antibacteriana y debe también ponderarse que la actividad de las células somáticas y polimorfonucleares puede verse disminuida por la presencia de este antimicrobiano.^{116,126}

Gentamicina

La gentamicina se produce de la *Micromonospora purpurea*. Este antibiótico es producto de la mezcla de tres fracciones. La sal más común es la sal sulfato. Es hidrosoluble y relativamente termoestable, resiste varios pHs, aunque su pH es de 8. La gentamicina es un fármaco incompatible con muchos agentes y no se debe mezclar *in vitro*. En algunos países se encuentra disponible una mezcla estable de gentamicina y ampicilina al separar con lecitina una molécula de la otra.

La gentamicina es útil contra una gran variedad de bacterias, entre las cuales destaca la *E. coli*, *Proteus* spp, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp⁵ (especialmente junto con carbenicilina para esta última), *Klebsiella* spp, *Pasteurella* spp.⁴⁴ A pesar de su eficacia *in vitro*, no tiene acción importante *in vivo* contra *Mycoplasma* spp. Asociada a ampicilina o amoxicilina es de especial utilidad contra *Haemophilus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*¹⁵ y *Pasteurella* spp.⁵⁸ Se ha comentado que es mejor reservar el uso de la gentamicina para casos especiales para evitar la proliferación de cepas resistentes,^{100,170} pero algunos de los estudios realizados no han logrado confirmar el mencionado desarrollo de resistencias.^{62,63}

Farmacocinética

A pesar de que la gentamicina tiene una distribución

moderada o baja, su gran potencia la ha constituido como opción para una amplia gama de infecciones, desde las gastroenteritis bacterianas, hasta las neumonías en caballos y aun para las infecciones oculares.¹³⁷ Se absorbe bien de los sitios de aplicación y brinda biodisponibilidades superiores al 90%,^{32,79,163} más aún, se absorbe del útero para brindar niveles séricos y tisulares importantes, así como residuales en leche por un tiempo aún no bien determinado, que fluctúa entre las 4 y 13 ordeñas.^{68,69} A pesar de que se han establecido las variables farmacocinéticas de los aminoglicósidos en la mayoría de las especies (Cuadro 2), es importante señalar que se deberá hacer un seguimiento de cada caso para obtener una eficacia clínica confiable, ya que la cinética varía mucho entre individuos de una misma especie. Idealmente, se recomienda mantener durante la mitad o dos terceras partes del intervalo de dosificación, concentraciones plasmáticas superiores a los 10-12 mg/ml para lograr una eficacia máxima. Al mismo tiempo, es importante admitir que las concentraciones caigan por debajo de 1 mg/ml para permitir la liberación de la gentamicina de las células tubulares y evitar así toxicidad renal.¹⁵⁹ Se reconoce, en forma práctica, que una bacteria con una CMI de 8 mg/ml o más, es resistente al tratamiento con gentamicina. La gentamicina tiene una notable distribución a vías urinarias y, por lo tanto, se le usa para infecciones a este nivel,¹⁰ por lo que las consideraciones anteriores resultan innecesarias.

Cuadro 2
VARIABLES CINÉTICAS DE LA GENTAMICINA
EN ESPECIES DOMÉSTICAS

Especie	$t_{1/2} \beta$ (horas)	Vd (ml/kg)	Cl _t (ml/min/kg)	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)
Vaca	1.83-2.19	160	1.32-1.60	5	8
Potro	2.8	335	2.15	3	12
Caballo	2.52-3.23	227-306	1.12-1.65	2.2-5	8
Perro	1.05	300	3.5-4.1	3-4	8
Cerdo	2.0	320	1.66	2-5	8-12
Gato	1.30	190	1.61	3-5	8-12
Pavo	2.6	190	0.498	5	8-12
Pollo	3.4	228	0.775	5	12-24

$t_{1/2} \beta$ = vida media en la fase de eliminación.

Vd = volumen de distribución.

Cl_t = depuración total.

*(Adaptado de 31, 50, 57, 61, 65, 66, 67, 69, 88, 90, 130, 166).

Se elimina principalmente por filtración glomerular en un 85%, pero, al igual que todos los aminoglicósidos, tiene una eliminación en tres fases por su fijación a riñón y con vida media de eliminación muy prolongada. Por ejemplo, en el cerdo se calculan 139 horas para la $t_{1/2}$,¹⁴² la vaca tiene una $t_{1/2}$ g de 30-53 horas.⁶⁹

Usos

Se le utiliza en gran cantidad de procesos infecciosos, incluyendo las infecciones de vías urinarias, infecciones de vías respiratorias como las neumonías por *Rhodococcus equi* junto con penicilina G o ampicilina.¹³⁶ Su utilidad en neumonías está sujeta además al buen manejo del fármaco.¹ Deberá aplicarse iv para lograr un gradiente favorable plasma:pulmón, pero no se aconseja aplicar soluciones concentradas que puedan provocar un bloqueo neuromuscular y parece ser que por aerosol las concentraciones logradas son irregulares y no alcanzan niveles terapéuticos en sangre.¹⁴⁶ Una dilución en glucosa al 5% para lograr concentraciones de 1 mg/ml, y su aplicación lenta, evitará este problema. La terapia combinada de gentamicina y ampicilina puede lograr concentraciones adecuadas a nivel sinovial, por lo que al inicio de una poliartritis séptica puede ser de utilidad en potros y becerros.¹⁸ Se puede inyectar también vía intraarticular¹⁶² o usando como vehículo "perlas" de polimetilmetacrilato implantadas alrededor de la bolsa sinovial.²¹ Las dosis recomendadas son: becerros 5 mg/kg cada 12 horas; vacas, 2-3 mg/kg cada 8 horas; caballos, 3-5 mg/kg cada 8 horas; potros, 3 mg/kg cada 12 horas;⁹ 4 mg/kg cada 12 horas en perros; y no más de 2.5 mg/kg cada 12 horas en gatos.⁸⁵

Se ha utilizado la gentamicina para el tratamiento de infecciones peritoneales, aunque en este caso se ha hecho énfasis en que, a pesar de que la gentamicina se concentra más en líquido peritoneal infectado, su eficacia se ve disminuida en función del elevado índice de ionización en pH ácido.^{26,30} Rutinariamente se le usa en Latinoamérica para el tratamiento de las diarreas en varias especies, particularmente los becerros y los lechones, a pesar de que se ha documentado que puede generar rápidamente la aparición de resistencias bacterianas.⁵³ Su uso, asociado a agentes antiseoretos como la loperamida o la bencetímida, no mejora notablemente el efecto de los antihipersecretos solos en el tratamiento de la diarrea por *E. coli* en lechones.¹⁶¹

En equinos se ha usado además en gran variedad de infecciones bacterianas, incluyendo otitis no crónicas, conjuntivitis, artritis séptica e infecciones de vías urinarias.^{1,25} En casos de endometritis en yeguas¹²⁹ y en vacas se aplica vía intrauterina a razón de 225 a 500 mg,¹⁶³ aunque es claro que la resolución de las endometritis debe contemplar también el desbalance hormonal e inmune del animal. En distribución de los aminoglicósidos se comentó sobre el uso de la gentamicina en el tratamiento de las mastitis bovina. En algunos países de Latinoamérica se usa a razón de 7 mg/kg en pollo de engorda en una sola inyección, solo o combinado con ácido nalidíxico o flumequina. En estos últimos casos no se ha determinado si las 7-8 semanas de engorda son suficientes para eliminar al fármaco del organismo.

Neomicina

La neomicina se obtiene a partir del *Streptomyces fradiae*. Es el aminoglicósido más polar y, por ende, el

de peor distribución y mayor toxicidad renal. También es más activo en pH alcalino, aunque, en presencia de leche, su actividad se ve disminuida hasta en 100 veces.¹⁶⁵ Esta peculiaridad, así como su baja eficacia en presencia de pus, medios hiperosmolares y ácidos, deberán considerarse cuando se pretendan evaluar los resultados de la sensibilidad de las bacterias *in vitro*. Para aumentar su eficacia, se le ha asociado con polimixina B y bacitracina en una mezcla sinérgica contra varias especies bacterianas como *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp y *Staphylococcus* spp.⁴⁸

Tiene actividad Gramnegativa y Grampositiva, incluyendo *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Listeria* spp, *Mycobacterium* spp, *Borrelia* spp. Sin embargo, su principal acción es contra Gramnegativos, principalmente la *E. coli* y, de manera secundaria, contra *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Pasteurella* spp, *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Haemophilus* spp, *Neisseria* spp y *Treponema hyodysenteriae*.^{134,164} La resistencia a la neomicina es rápida, al igual que todos los aminoglicósidos,^{24,32,79,114} pero si se le inyecta im, se ha dicho que logra concentraciones séricas terapéuticas, a dosis convencionales contra *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus* spp y *Klebsiella* spp.^{24,32,79}

Farmacocinética

La neomicina no se absorbe del tubo gastrointestinal en donde ejerce un fuerte efecto en contra de la flora bacteriana. Por vía im su biodisponibilidad es del 53 al 60-74%.^{24,79} En caballos, su $t_{1/2}$ es de aproximadamente 2 horas con un Vd de 232 ml/kg y una Cl_B de 1.38 ml/kg/min.²⁶ En vacas, la $t_{1/2}$ es de 2.5-3.0 horas con un Vd de 390 ml/kg y una depuración de 2 ml/kg/min¹⁶³ y en becerros la $t_{1/2}$ llega hasta 7.48 horas,¹³¹ por lo que la dosificación es distinta al adulto.⁴⁷ En otras especies, no se ha calculado la cinética de la neomicina, probablemente por su nefrotoxicidad y la existencia de mejores alternativas. La distribución de este agente es baja; en concentraciones terapéuticas no llega a glándula mamaria después de su aplicación im, se excreta vía renal y se recomienda aplicar sólo dos dosis para evitar toxicidad.

La neomicina tiene un papel importante como antibacteriano tópico en cremas y colirios, generalmente asociada a la polimixina y a la bacitracina. En suspensión oral se usa para el tratamiento de la diarrea por *E. coli* en lechones.¹¹⁹ La sal sulfato se aplica a becerros y caballos por vía im, y rara vez, a vacas, por su largo periodo de eliminación por leche. Para el secado de la glándula mamaria se le usa con nitrofurazona o asociada a lincomicina.¹³³ No obstante, es importante señalar que, según Ollis *et al.*,¹²² el uso continuo predispone fuertemente a las vacas a sufrir mastitis por *Nocardia* spp, una condición virtualmente irreversible. La dosis habitual, aplicada por vía im para becerros es de 2.2 mg/kg, y por vía oral, sola o con caolina y pectina, de 50-100 mg/kg tanto en becerros como en lechones. La sobredosis oral induce mala absorción y predispone

a las suprainfecciones por hongos.¹¹⁰ A pesar de que en caballos se le ha usado para el tratamiento de infecciones por *Rhodococcus equi*, a dosis de 4.4 mg/kg cada 8-12 horas, o 10 mg/kg cada 12 horas,¹¹ se le puede considerar como una opción poco aconsejable para esta enfermedad. Existen también óvulos de neomicina solos o combinados con metronidazol (16 mg/16 mg a diluir en cada 500-1000 ml) para el tratamiento intrauterino de infecciones locales.¹⁷

Tobramicina

La tobramicina es un AG producido por el *Streptomyces tenebrans*, químicamente considerado como una deoxikanamicina natural, con actividad antibacteriana superior a su análogo. Es quizá el AG más activo contra *Pseudomona* spp y *Proteus* spp y en buena medida contra *Salmonella* spp, *Bordetella* spp⁷¹ y *Klebsiella* spp.⁹³ Se le ha considerado muy activa contra los patógenos más comunes de la mastitis bovina⁹⁵ y de diarreas en equinos⁵ y cabras.¹³⁹ Ha controlado virtualmente todas las especies productoras de conjuntivitis en perros.⁴⁸ Es notablemente activa contra el *Actynobacillus pleuropneumoniae*⁶⁰ y contra *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus aureus* y *S. pyogenes*.¹³⁴

A pesar de su eficacia y reciente introducción a la clínica veterinaria, ya se ha informado de bacterias que han desarrollado resistencia.^{13,81,82} La resistencia está mediada por la producción de 3-aminoglicósido-fosfotransferasa, un mecanismo dependiente de plásmidos. Algunas especies de *Nocardia* spp son naturalmente resistentes a la tobramicina.¹⁰⁹ Se considera que las CMI de tobramicina fluctúan entre 3 y 5 mg/ml.^{6,32,79}

Farmacocinética

Se ha determinado la cinética de este medicamento en gatos, para los cuales se recomienda una dosis de 3-5 mg/kg cada 8 horas; la $t_{1/2}$ fue de 70-110 minutos, Vd de 180-190 ml/kg, una depuración de 1.7-2.21 ml/kg/min y una biodisponibilidad del 100% por vía im o sc.⁸⁹ En perros se concluyó que la cinética de la tobramicina era similar a la de la gentamicina, a pesar de haber utilizado una sobredosis de 20 mg/kg.¹⁶⁷ Aún no existen datos para otras especies.

Usos

Se ha usado en perros para el tratamiento de infecciones conjuntivales, sobre todo en casos de infecciones por *Pseudomona* spp.⁴⁸ En perros se han sugerido dosis de 1-2 mg/kg cada 6 horas,¹⁵⁴ y de 1-5 mg/kg cada 8 horas en gatos.⁸⁹ En caballos se utiliza tópicamente para problemas oftalmológicos.^{28,30}

Apramicina

Este medicamento es un AC derivado de la nebramicina, sustancia obtenida por O'Connor *et al.*, del

Streptomyces tenebrans también.¹²¹ En la actualidad se cuenta con preparados para la medicación oral de aves y cerdos, y parenteral para becerros y cerdos.

Tiene una actividad antimicrobiana notable contra *S. aureus* y diversos estreptococos, pero quizá su característica más notable sea su elevada potencia contra *E. coli* y, de manera secundaria, contra otras enterobacterias como la *Salmonella* spp.⁶³

La apramicina es relativamente resistente a la degradación mediada por plásmidos, aunque ya se ha informado de cierta resistencia de *E. coli*^{35,72,83,177} y de la transferencia del plásmido correspondiente productor de 3-N-acetiltransferasa y otras enzimas, a *Salmonella* spp.^{72,83} La apramicina no es eficaz contra *Mycoplasma* spp.^{168,169} Las CMI rara vez son menores a los 3.4 mg/ml y normalmente fluctúan entre 6 y 10 mg/ml.^{46,179}

Farmacocinética

En los becerros, la apramicina inyectada por vía iv presenta una cinética de dos compartimientos, con una $t_{1/2}$ a de 28 minutos, $t_{1/2} \beta$ de 4.4 horas, un Vd de 710 ml/kg, superior al de todos los AG, una depuración lenta de 0.003 ml/kg/min y una biodisponibilidad cercana al 100%. Se dosifica de 10 a 20 mg/kg, con lo que se obtienen concentraciones plasmáticas de medias de 0.8 y 8.5 mg/ml, suficientes, en la mayoría de los casos, para un fuerte efecto contra bacterias Gramnegativas. Se excreta por riñón en un 95% durante las 24 horas siguientes a su inyección, y se recomienda un intervalo de dosificación de 12-24 horas. Por vía oral, se absorbe solamente en un 10-15%, insuficiente para un efecto terapéutico de importancia.¹⁷⁹

En pavos, con la aplicación im de 10-20 mg/kg se lograron concentraciones de 20-36 mg/ml en una hora con una $t_{1/2} \beta$ de 2-2.5 horas, y una eliminación completa en 24 horas.⁴⁶

Usos

Se usa principalmente en pollo, en su sal sulfato, a dosis de 125-500 mg/l de agua de bebida para el tratamiento de infecciones asociadas (principalmente *E. coli*) con la enfermedad crónica respiratoria por micoplasmas.¹⁰⁵ Dada su baja biodisponibilidad oral, se toleran bien las dosis elevadas de 2500 mg/ml.³⁴ En becerros tiene una notable eficacia en el tratamiento de estados sépticos asociados a *E. coli*, y en cerdos se ha utilizado para controlar brotes de diarrea en el hato, añadiendo apramicina al alimento, a dosis de 100-200 ppm,¹⁰¹ o como dosis oral individual de 10-15 mg/kg cada 12-24 horas.¹⁰²

Espectinomycinina

La espectinomycinina es un aminociclitol producido por el *Streptomyces spectabilis*; la sal más utilizada es el clorhidrato pentahidratado de espectinomycinina. Entre las bacterias sensibles, destacan por su importancia

etiología la *E. coli*, *Clostridium perfringens* C,^{168,169} *Actynomices pyogenes* (antes *Corynebacterium pyogenes*)⁵⁸ y, si se le asocia con lincomicina, muestra importante actividad contra *Mycoplasma* spp.^{168,169} y menor tendencia a la resistencia bacteriana. Esta última combinación es bien conocida por su eficacia contra *Treponema hyodysenteriae*, aunque la espectinomycinina por sí sola no tiene eficacia contra este microorganismo.^{134,164} La mezcla de lincomicina-espectinomycinina ha sido utilizada con éxito en aves contra *E. coli* y contra patógenos de los cerdos como la *Pasteurella* spp, *Haemophilus* spp, *Actinobacillus pleuropneumoniae*.⁹⁹ A menudo la *Bordetella* spp resulta resistente.⁷⁷ La *Pseudomona* spp, los anaerobios y otros microorganismos Gramnegativos son resistentes a esta mezcla.

Se genera resistencia a la espectinomycinina sola con relativa facilidad, pero no hay resistencia cruzada con AG, excepto quizá a la estreptomycinina.¹³⁴

Farmacocinética

No se han desarrollado datos farmacocinéticos de la espectinomycinina en medicina veterinaria; no obstante, se reconoce que su aplicación intramuscular puede generar residuos por más de 8 días, por lo que se aconseja un periodo de retiro de rastro de 2 semanas como mínimo.

Usos

En medicina veterinaria, la espectinomycinina se usa combinada con lincomicina en una proporción de 2:1 respectivamente. La aplicación parenteral es de 30 mg/kg, oralmente, se administran con el alimento a una proporción de 132 ppm en cerdos y de 200 a 500 ppm en aves. Se le ha usado como profiláctico en brotes de enterotoxemia a dosis de 22 mg/kg/día durante 3 días.¹⁰⁸ Sin embargo, se ha usado principalmente para el tratamiento de la disenteria porcina, en la cual ha dado excelentes resultados.¹⁰⁴ También se sabe que atenúa la presentación clínica de rinitis atrófica. En explotaciones de cerdos con problemas respiratorios severos se le ha usado como aerosol a razón de 1.5 g/l, dosificado en 3-4 horas y con una duración en el ambiente de 10 horas 3 veces por semana por dos meses; o durante la mayor parte de la engorda con reducciones importantes en la morbimortalidad y mejoras en la ganancia de peso.¹³² Es importante señalar que el clínico debe considerar este tratamiento para casos muy particulares y observar todas las medidas de seguridad posibles para evitar que el personal se exponga al aerosol. De hecho, este tipo de práctica representa un riesgo elevado para la generación de resistencias, y desde el punto de vista de los autores, no es recomendable.

Esta mezcla se ha aplicado a becerros por vía sc para el control de brotes por *Salmonella dublin*, a dosis de 22 mg/kg el primer día, y de 0.5 g por vía oral, dos veces al día durante 4 días más. También se han aplicado 500 mg de lincomicina-espectinomycinina dos veces al día, por

5 días, para el tratamiento de la neumoartritis por *Mycoplasma bovis*.¹³⁴ En un brote de otitis séptica por *E. coli*, *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp, se usó la mezcla de lincomicina (6.5 mg/kg iv una vez al día) y espectinomocina (10 mg/kg im dos veces al día) por 5-7 días, con lo cual se logró controlar el problema en donde otros antibacterianos habían fallado.⁷³

Conclusión

Tanto los aminoglicósidos como los aminociclitolos son antimicrobianos muy útiles para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias Gramnegativas aeróbicas, pero se deben ponderar las diferencias clinicofarmacológicas de cada fármaco individual para asegurar el éxito de una terapia. En particular, se recomienda mantener en mente que la depuración de estos antimicrobianos varía mucho entre individuos, por lo tanto, es importante que el médico veterinario analice con detenimiento las características del aminoglicósido o del aminociclitol elegido, así como de la enfermedad que pretende curar. De esta manera, se logrará un uso racional de estos fármacos y, por ende, una mejor respuesta terapéutica, al mismo tiempo que se vigila la eliminación de los residuos de productos destinados al consumo humano.

Abstract

Given the importance of aminoglycosides and aminocyclitols in veterinary practice, and by virtue of the enormous quantity of information that has been generated about these antimicrobials, it was considered important to consult both pharmacological and clinical analyses specialized literature. The underlying objective of this paper was to align clinical activities with those of researchers in order to obtain, as thoroughly as possible, better use of these drugs in the practice. However, an effort was also made to point out areas that require research attention. This paper is not intended to be encyclopaedic. Only a small percentage of the great amount of information generated about these two groups of antimicrobials is included. Emphasis has been placed on pharmacological aspects of clinical importance, including general characteristics of the groups, pharmacokinetic data, spectrum, residues, toxicity and uses. When thought to be necessary, the opinion of the authors was presented.

Literatura citada

1. Adams, R., Brown, M. and Gronwall, R.: In defence of gentamicin. *Vet. Rec.*, 120: 277-278 (1987).
2. Adamson, P.J.W., Wilson, W.D., Hirsh, D.C., Baggot, J.D. and Martin, L.D.: Susceptibility of equine bacterial isolates to antimicrobial agents. *Am. J. vet. Res.*, 46: 447-450 (1985).
3. Adesiyun, A.A., Kaminjolo, J.S., Loregnard, R. and Kitson-Piggott, W.: *Campylobacter* infections in calves, piglets, lambs and kids in Trinidad. *Br. vet. J.*, 148: 547-556 (1992).
4. Allan, E.M., Wiseman, A., Gibbs, H.A. and Selman, I.E.: *Pasteurella* species isolated from the bovine respiratory tract

- and their antimicrobial sensitivity patterns. *Vet. Rec.*, 117: 629-631 (1985).
5. Amine-Khodja, C.A., Pellerin, J.L., Chantal, J. and Milon, A.: Antibiogram in pyodermitis and purulent otitis in dogs. II. Results of examinations carried out by the microbiology-immunology service of the Toulouse Veterinary School from 1975 to 1979. (*L'antibiogramme dans les pyodermites et les otites suppurées du chien. II. Resultats des examens effectués au service de microbiologie-immunologie de l'Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse de 1975 a 1979*). *Rev. Med. Vet.*, 134: 533-540 (1983).
 6. Anzai, T., Kamada, M., Ike, K., Kanemaru, T. and Kumano-mido, T.: Drug susceptibility of *Escherichia coli* isolated from foals with diarrhea and mares with metritis. *Bull. Equine Res. Inst.*, 24: 42-50 (1987).
 7. Baggot, J.D., Ling, G.V. and Chatfield, R.C.: Clinical pharmacokinetics of amikacin in dogs. *Am. J. vet. Res.*, 46: 1793-1796 (1985).
 8. Baggot, J.D., Love, D.N., Rose, R.J. and Raus, J.: The pharmacokinetics of some aminoglycoside antibiotics in the horse. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 4: 277-284 (1981).
 9. Baggot, J.D., Love, D.N., Stewart, J. and Raus, J.: Gentamicin dosage in foals aged one month and three months. *Equine vet. J.*, 18: 113-116 (1986).
 10. Barsanti, J.A., Blue, J. and Edmunds, J.: Urinary tract infection due to indwelling bladder catheters in dogs and cats. *J. Am. vet. med. Ass.*, 187: 384-388 (1985).
 11. Barton, M.D.: Use of neomycin for treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Austr. vet. J.*, 63: 163 (1986).
 12. Bergeron, M.G. and Bergeron, Y.: Influence of endotoxin on the intrarenal distribution of gentamicin, netilmicin, tobramycin, amikacin and cephalotin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 29: 7-12 (1986).
 13. Blanco, M., Blanco, J., Blanco, J.E., González, E.A., Garabal, J.I., Cantalapiedra, A. y Goicoa, A.: Resistencia a antibióticos en *Escherichia coli* de origen bovino. *Med. vet. (Argentina)*, 10: 154-162 (1993).
 14. Blaser, J., Rieder, H., Niederer, P. and Luthy, R.: Biological variability of multiple dose pharmacokinetics of netilmicin in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 24: 359-406 (1983).
 15. Blaser, J., Simmon, H.P., Gonzenbach, H.R., Sonnabend, W. and Luthy, R.: Aminoglycoside monitoring: Timing of peak level is critical. *Ther. Drug Monit.*, 7: 303-307 (1985).
 16. Blasseur, R., Laurent, G., Ruyschaert, J.M. and Tulkens, P.: Interactions of aminoglycoside antibiotics with negatively charged lipid layers. *Biochem. Pharmacol.*, 33: 629-637 (1984).
 17. Bogaard van den, A.E.J.M., Hazen, M.J. Kriele, C.P.M.A. and Bogaard van den, A.E.J.M.: Rationale for treatment of retained placenta in cows with neomycin and metronidazole. *Vet. Rec.*, 130: 349-350 (1992).
 18. Bowman, K.F., Dix, L.P., Riord, J.L. and Riviere, J.E.: Prediction of pharmacokinetic profiles of ampicillin sodium, gentamicin sulfate and combination ampicillin sodium-gentamicin sulfate in serum and synovia of healthy horses. *Am. J. vet. Res.*, 47: 1590-1596 (1986).
 19. Brier, M.E., Mayer, P.R., Brier, R.A., Visscher, D., Luft, F.C. and Aronoff, G.R.: Relationship between rat renal accumulation of gentamicin, tobramycin and netilmicin and their nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 27: 812-816 (1985).
 20. Brown, S.A. and Baird, A.N.: Evaluation of renal gentamicin depletion kinetic properties in sheep using serial percutaneous biopsies. *Am. J. vet. Res.*, 49: 2056-2059 (1988).
 21. Brown, A. and Bennett, D.: Gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate beads for the treatment of septic arthritis. *Vet. Rec.*, 123: 625-626 (1988).
 22. Brown, M.P., Embertson, M., Gronwall, R.R., Beal, C., Mayhew, I.G. and Curry, S.H.: Amikacin sulfate in mares: Pharmacology

- kinetics and body fluid and endometrial concentrations after repeated intramuscular administration. *Am. J. vet. Res.*, 45: 1610-1613 (1984).
23. Brown, M.P., Gronwall, R.R., Martinez, D.S. and Beal, C.: Pharmacokinetics of amikacin in pony foals after a single intramuscular injection. *Am. J. vet. Res.*, 47: 453-454 (1986).
 24. Brown, S.C. and Riviere, J.E.: Comparative pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 14: 1-35 (1991).
 25. Brumbaugh, G.W.: Introduction to antibiotics: Groups and classification. Proceedings of the 32nd Annual Convention of The American Association of Equine Practitioners. Nashville, Tennessee. 1986. 167-173. *American Association of Equine Practitioners*. Nashville, Tennessee (1986).
 26. Brumbaugh, G.W.: Rational selection of antimicrobial drugs for treatment of infections of horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Prac.*, 3: 191-220 (1987).
 27. Brumbaugh, G.W.: Antimicrobial therapy for the emergency equine patient. Proceedings of the 36th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. Lexington, Kentucky. 1990. 247-254. *American Association of Equine Practitioners*. Lexington, Kentucky (1991).
 28. Brumbaugh, G.W.: Do's and don'ts of therapeutic (i.e., Therapists under pressure). Proceedings of the 1992 Michigan Veterinary Conference. Lansing, Michigan. 1992. 1-13. *Michigan Veterinary Medical Association*. Lansing, Michigan (1992).
 29. Brumbaugh, G.W.: Equine Pharmacology. Proceedings of the 90th Annual Conference of the Texas Veterinary Medical Association. Austin, Texas. 1993. 315-322. *The Texas Veterinary Medical Association*. Austin, Texas (1993).
 30. Brumbaugh, G.W.: Antimicrobial susceptibility and therapy: Concepts and controversies. Part I & II. Proceedings of the Eighth Annual Veterinary Medical Forum. Blacksburg, Virginia. 1993. 525-532. *American College of Veterinary Internal Medicine*. Blacksburg, Virginia (1993).
 31. Clarke, C.R., Short, C.R., Hsu, R.C. and Baggot, D.: Pharmacokinetics of gentamicin in the calf: Developmental changes. *Am. J. vet. Res.*, 46: 2461-2466 (1985).
 32. Conzelman, G.H.: Pharmacotherapeutics of aminoglycoside antibiotics. *J. Am. vet. Med. Ass.*, 176: 1078-1080 (1980).
 33. Cox, H.U., Hoskins, J.D., Roy, A.F., Newman, S.S. and Luther, D.G.: Antimicrobial susceptibility of coagulase-positive staphylococci isolated from Louisiana dogs. *Am. J. vet. Res.*, 45: 2039-2042 (1984).
 34. Cracknell, V.C., Andreotis, J., Facibeni, G., Owais, E. and Pradella, G.: An evaluation of apramycin soluble powder for the treatment of naturally acquired *Escherichia coli* infections in broilers. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 9: 273-279 (1986).
 35. Chaslus-Dancla, E. and Lafont, J.P.: Resistance to gentamicin and apramycin in *Escherichia coli* from calves in France. *Vet. Rec.*, 117: 90-91 (1985).
 36. Das, N.K.: *In vitro* susceptibility of *Escherichia coli* of swine origin to carbadox and other antimicrobials. *Am. J. vet. Res.*, 45: 252-254 (1984).
 37. Dees, C., Fountain, M.W., Taylor, J.R. and Schultz, R.D.: Enhanced intraphagocytic killing of *Brucella abortus* in bovine mononuclear cells by liposomes containing gentamicin. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 8: 171-182 (1985).
 38. Didier, P.J., Perino, L. and Urbance, J.: Porcine *Haemophilus pleuropneumoniae*: Microbiological and pathological findings. *J. Am. vet. med. Ass.*, 184: 716-719 (1984).
 39. Donahue, J.M.: Emergence of antibiotic-resistant *Salmonella agona* in horses in Kentucky. *J. Am. vet. med. Ass.*, 188: 592-594 (1986).
 40. Dyke, T.M.: Systemic therapy with aminoglycoside antibiotics in the horse. *Austr. vet. J.*, 7: 197-198 (1988).
 41. El-Gammal, A.A., Ravis, W.R., Krista, L.M., Tolbert, D.S. and Saad, A.: Pharmacokinetics and intramuscular bioavailability of amikacin in chickens following single and multiple dosing. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 15: 133-142 (1992).
 42. Ellis, W.A., Montgomery, J. and Cassells, J.A.: Dihydrostreptomycin treatment of bovine carriers of *Leptospira interrogans* serovar hardjo. *Res. vet. Sci.*, 39: 292-295 (1985).
 43. Erskine, R.J., Wilson, R.C., Riddell, M.G., Tyler, J.W., Spears, H.J. and Davis, B.S.: Intramammary administration of gentamicin as treatment for experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in cows. *Am. J. vet. Res.*, 53: 375-381 (1992).
 44. Fales, W.H., Berg, J.N. and Morehouse, L.G.: Use and comparison of minimal inhibitory concentration and disk diffusion antimicrobial susceptibility testing with bovine isolates of *Pasteurella haemolytica* type 1 and *Pasteurella multocida* recovered from Missouri (USA) cattle with bovine respiratory disease complex. IVth International Symposium of Veterinary Laboratory Diagnosticians. Amsterdam, Netherlands. 1986. 562-567. *Veterinary Medicine Diagnosticians*. Columbia, Missouri (1986).
 45. Firth, E.C., Klein, W.R., Nouws, J.F.M. and Wensing, T.: Effect of induced synovial inflammation on pharmacokinetics and synovial concentration of sodium ampicillin and kanamycin sulfate after systemic administration in ponies. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 11: 56-62 (1988).
 46. Freidlin, P.J., Bock, R., Bernath, A., Hoexter, S., Ziv, G., Fromer, A., Perlstein, Z., Tomer, S. and Samberg, Y.: Apramycin: Minimal inhibitory concentrations for avian *Escherichia coli* and serum levels after intramuscular injection in turkeys. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 8: 105-109 (1985).
 47. Gatne, M.M., Telang, A.G., Toke, S.K., Kalkar, R.D. and Ranade, V.V.: Pharmacokinetics of neomycin in calves. *Indian vet. J.*, 70: 422-425 (1993).
 48. Gerding Jr., P.A., McLaughlin, S.A. and Troop, M.W.: Pathogenic bacteria and fungi associated with external ocular diseases in dogs: 131 cases (1981-1986). *J. Am. vet. med. Ass.*, 193: 242-244 (1988).
 49. Gerritsen, M.J., Koopmans, M.J. and Olyhoek, T.: Effect of streptomycin treatment on the shedding of, and the serologic responses to *Leptospira interrogans* serovar hardjo subtype hardjobovis in experimentally infected cows. *Vet. Microbiol.*, 38: 129-138 (1993).
 50. Gilman, J.M., Davis, L.E., Neff-Davis, C.A., Koritz, G.D. and Baker, G.J.: Plasma concentration of gentamicin after intramuscular or subcutaneous administration to horses. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 10: 101-103 (1987).
 51. Gombert, M.E. and Alicino, T.M.: Synergism of imipenem and amikacin in combination with other antibiotics against *Nocardia asteroides*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 24: 810-811 (1983).
 52. Gombert, M.E., Alicino, T.M., DuBouchet, L., Silverman, G.E. and Sheinbaum, W.M.: Therapy of experimental cerebral nocardiosis with imipenem, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and minocycline. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 30: 270-273 (1986).
 53. Gonzalez, E.A. and Blanco, J.: Colonization antigens, antibiotic resistance and plasmid content of enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from piglets with diarrhoea in Galicia (North-Western Spain). *Vet. Microbiol.*, 11: 271-283 (1986).
 54. Greco, D.S., Turnwald, G.H., Adams, R., Gossett, K.A., Kearney, M. and Casey, H.: Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Am. J. vet. Res.*, 46: 2332-2335 (1985).
 55. Green, S.L., Conlon, P.D., Mama, K. and Baird, J.D.: Effects of hypoxia and azotaemia on the pharmacokinetics of amikacin in neonatal foals. *Equine vet. J.*, 24: 475-479 (1992).
 56. Green, S.L. and Conlon, P.D.: Clinical pharmacokinetics

- of amikacin in hypoxic premature foals. *Equine vet. J.*, 25: 276-280 (1993).
57. Gronwall, R., Brown, M.P. and Hobbs, S.: Serum gentamicin concentrations and pharmacokinetics in 2-week-old pony foals after intramuscular administration. *J. Equine vet. Sci.*, 8: 205-207 (1988).
 58. Guerin-Flaubee, V., Flandrois, J.P., Broye, E., Tupin, F. and Richard, Y.: *Actinomyces pyogenes*: Susceptibility of 103 clinical animal isolates to 22 antimicrobial agents. *Vet. Res.*, 24: 251-259 (1993).
 59. Guiliano, R.A., Verpooten, G.A., Verbist, L., Wedeen, R.P. and Debroe, M.E.: *In vivo* uptake kinetics of aminoglycosides in the kidney cortex of rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 236: 470-475 (1986).
 60. Gutierrez, C.B., Piriz, S., Vadillo, S. and Ferri, E.R.: *In vitro* susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains to 42 antimicrobial agents. *Am. J. vet. Res.*, 54: 546-550 (1993).
 61. Gyselynck, A.M., Forrey, A. and Cuttler, R.E.: Pharmacokinetics of gentamicin: Distribution and plasma clearance. *J. Infect. Dis.*, 124 (Suppl.): 70-76 (1971).
 62. Gyurov, B.: Sensitivity to some therapeutic drugs of *Escherichia coli* strains isolated from fowls with coli-septicaemia. *Vet. Nauki.*, 22: 16-24 (1985).
 63. Gyurov, B.: Sensitivity to drugs of *Salmonella* strains isolated from poultry between 1980 and 1984. *Vet. Nauki.*, 23: 10-17 (1985).
 64. Haaland, M.A., Manspeaker, J.E. and Moreland, T.W.: Antibiotic residues in milk after intrauterine infusion. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 79: 382-386 (1984).
 65. Haddad, N.S., Pedersoli, W.M., Ravis, W.R., Fazeli, M.H. and Carson Jr, R.L.: Pharmacokinetics of gentamicin at steady-state in ponies: Serum, urine, and endometrial concentrations. *Am. J. vet. Res.*, 46: 1268-1271 (1985).
 66. Haddad, N.S., Pedersoli, W.M., Ravis, W.R., Fazeli, M.H. and Carson Jr, R.L.: Combined pharmacokinetics of gentamicin in pony mares after a single intravenous and intramuscular administration. *Am. J. vet. Res.*, 46: 2004-2007 (1985).
 67. Haddad, N.S., Pedersoli, W.M., Ravis, W.R. and Carson Jr, R.L.: Pharmacokinetics of single doses of gentamicin given by intravenous and intramuscular routes to lactating cows. *Am. J. vet. Res.*, 47: 808-813 (1986).
 68. Haddad, N.S., Pedersoli, W.M., Carson Jr, R.L. and Ravis, W.R.: Concentrations of gentamicin in serum, milk, urine, endometrium, and skeletal muscle of cows after repeated intrauterine injections. *Am. J. vet. Res.*, 47: 1597-1601 (1986).
 69. Haddad, N.S., Ravis, W.R., Pedersoli, W.M. and Carson Jr, R.L.: Pharmacokinetics and tissue residues of gentamicin in lactating cows after multiple intramuscular doses are administered. *Am. J. vet. Res.*, 48: 21-27 (1987).
 70. Hardy, M.L., Hsu, R.C. and Short, C.R.: The nephrotoxic potential of gentamicin in the cat: Enzymuria and alterations in urine concentrating capability. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 8: 382-392 (1985).
 71. Hariharan, H., Croft, E., Heaney, S. and Bryenton, J.: Drug resistance pattern among *Salmonella* isolates. *Can. vet. J.*, 34: 757-759 (1993).
 72. Hedges, R.W. and Shannon, K.P.: Resistance to apramycin in *Escherichia coli* isolated from animals: Detection of a novel aminoglycoside-modifying enzyme. *J. Gen. Microbiol.*, 130: 473-482 (1984).
 73. Henderson, J.P. and McCullough, W.P.: Otitis media in suckler calves. *Vet. Rec.*, 132: 24 (1993).
 74. Herscovici, L., Lemeland, J.F., Dalion, J., Olier, B. and Fillastre, J.P.: Acute experimental pyelonephritis. Treatment with tobramycin. Influence of the rhythm of administration on the efficacy and renal tolerability. *Pathol. Biol.*, 32: 450-454 (1984).
 75. Hildebrand, S.V. and Hill III, T.: Interaction of gentamicin and atracurium in anaesthetised horses. *Equine vet. J.*, 26: 209-211 (1994).
 76. Hinchcliff, K.W., Sheila, M.M., MacWilliams, P.S. and Cooley, A.J.: Phenolsulfonphthalein pharmacokinetics and renal morphology changes in adult pony mares with gentamicin induced nephrotoxicosis. *Am. J. vet. Res.*, 50: 1848-1853 (1989).
 77. Hodges, R.T. and Young, G.W.: Prevalence and *in vitro* antimicrobial sensitivity of *Bordetella bronchiseptica* in the nasal cavity of pigs. *N. Z. vet. J.*, 32: 111-114 (1984).
 78. Hogg, R.A., White, A.J. and Jackman, R.: Prolonged excretion by heifers of an inappropriately used intramammary antibiotic. *Vet. Rec.*, 130: 402-403 (1992).
 79. Houdeshell, J.W., Lamendola, J.F. and McCracken, J.S.: Clinical pharmacology of aminoglycosides. *Modern vet. Pract.*, 63: 707-710 (1992).
 80. Huber, W.G.: Aminoglycosides, macrolides, lincosamides, polymyxins, chloramphenicol and antibacterial drugs. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 5th ed. Edited by: Booth, N.H., McDonald, L.E., 748-756. *Iowa State University Press*, Ames, Iowa, 1982.
 81. Hunter, J.E.B.: Some studies on multi-resistant *E. coli* and the use of antibiotics in the treatment of diarrhoea in pigs. *Pig vet. J.*, 31: 143-151 (1993).
 82. Hunter, J.E.B., Corkill, J.E., McLennan, A.G., Fletcher, J.N. and Hart, C.A.: Plasmid encoded beta-lactamases resistant to inhibition by clavulanic acid produced by calf faecal coliforms. *Res. vet. Sci.*, 55: 367-370 (1993).
 83. Hunter, J.E.B., Shelley, J.C., Walton, J.R., Hart, C.A. and Bennett, M.: Apramycin resistance in *Escherichia coli*: Possible transfer to *Salmonella typhimurium* in calves. *Epidemiol. Infect.*, 108: 271-278 (1992).
 84. Ikeda, J.S., Hirsh, D.C., Jang, S.S. and Biberstein, E.L.: Characteristics of *Salmonella* isolated from animals at a veterinary medical teaching hospital. *Am. J. vet. Res.*, 47: 232-235 (1986).
 85. Jacobson, E.R., Groff, J.M., Gronwall, R.R., Moreland, A.F. and Chung, M.: Serum concentrations of gentamicin in cats. *Am. J. vet. Res.*, 46: 1356-1358 (1985).
 86. Jawetz, E.: Aminoglycosides and polymyxins. In: *Basic and Clinical Pharmacology*. 2nd ed. Edited by: Katzung, B.G., 538-545. *Lange Medical Publications*, Los Altos, California, 1984.
 87. Jenkins, W.L.: Clinical pharmacology of antibacterials used in bacterial bronchopneumonia in cattle. Part 1. *Mod. vet. Pract.*, 66: 264-268 (1985).
 88. Jernigan, A.D., Hatch, R.C., Wilson, R.C., Brown, J. and Tuller, S.M.: Pharmacokinetics of gentamicin in cats given *Escherichia coli* endotoxin. *Am. J. vet. Res.*, 49: 603-607 (1988).
 89. Jernigan, A.D., Hatch, R.C. and Wilson, R.C.: Pharmacokinetics of tobramycin in cats. *Am. J. vet. Res.*, 49: 608-612 (1988).
 90. Jernigan, A.D., Wilson, R.C. and Hatch, R.C.: Pharmacokinetics of gentamicin after intravenous, intramuscular, and subcutaneous administration in cats. *Am. J. vet. Res.*, 49: 32-35 (1988).
 91. Jernigan, A.D., Wilson, R.C. and Hatch, R.C.: Pharmacokinetics of amikacin in cats. *Am. J. vet. Res.*, 49: 355-358 (1988).
 92. Johansson, P., Josefsson, J.O. and Nassberger, L.: Induction and inhibition of pinocytosis by aminoglycoside antibiotics. *Br. J. Pharmacol.*, 83: 615-623 (1984).
 93. Kamada, M., Wada, R., Fukunaga, Y., Kumanomido, T., Oda, T., Senba, H., Ohishi, H., Nishihara, K. and Honma, S.: Susceptibility of 60 antimicrobial agents of *Klebsiella pneumoniae*, capsule type 1, originated from genital infections in mares. *Bull. Equine Res. Inst.*, 21: 88-94 (1984).
 94. Kaneene, J.B., Coe, P.H., Smith, J.H., Rapnicki, P., Smith, C.L., Gerloff, B. and Morrow, D.A.: Drug residues in milk

- after intrauterine injection of oxytetracycline, lincomycin-spectinomycin, and povidone-iodine in cows with metritis. *Am. J. vet. Res.*, 47: 1363-1365 (1986).
95. Kang, I.S., Park, S.Y., Kim, J.H., Kwon, H.G. and Kyung, C.H.: Somatic cell counts and mastitis bacteria in bulk milk. *Korean J. Dairy Sci.*, 8: 236-242 (1986).
 96. Kirshbaum, B.B.: Interaction between renal brush border membranes and polyamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 229: 409-416 (1984).
 97. Kluwe, W.M. and Hook, J.B.: Analysis of gentamicin uptake by rat renal cortical slices. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45: 531-539 (1978).
 98. Kofer, J., Hinterdorfer, F. and Awad-Masalmeh, M.: Occurrence of neumatropic bacteria in pigs and their resistance to chemotherapeutic agents. [Vorkommen und Resistenz gegen Chemotherapeutika von lungenpathogenen Bakterien aus Sektionsmaterial beim Schwein]. *Tierärztl. Praxis*, 20: 600-604 (1992).
 99. Koterba, A., Torchia, J., Silverthorne, C., Ramphal, R., Merritt, A.M. and Manucy, J.: Nosocomial infections and bacterial antibiotic resistance in a university equine hospital. *J. Am. vet. med. Ass.*, 189: 185-191 (1986).
 100. Kwaga, J. K.P., Agbonlahor, D.E., Adesiyun, A.A. and Lombin, L.H.: The sensitivity to antimicrobial agents of species of *Yersinia* isolated from cattle and pigs in Nigeria. *Vet. Microbiol.*, 12: 383-388 (1985).
 101. Kyriakis, S.C., Andreotis, J.S. and Tsaltas, C., Vassilopoulos, V. and Simos, E.: Comparison of apramycin and neomycin in feed as treatments for post-weaning colibacillosis in pigs. Proceedings of the 8th International Pig Veterinary Society Congress. Ghent, Belgium. 1984. 92. *International Pig Veterinary Society*, Ghent, Belgium (1984).
 102. Kyriakis, S.C., Andreotis, J.S. and Tsaltas, C.: Evaluation of apramycin in an oral dose form against piglet neonatal coliform diarrhoea. Proceedings of the 8th International Pig Veterinary Society Congress. Ghent, Belgium. 1984. 93. *International Pig Veterinary Society*, Ghent, Belgium (1984).
 103. Lashev, L.D., Pashov, D.A. and Marinkov, T.N.: Interspecies differences in the pharmacokinetics of kanamycin and apramycin. *Vet. Res. Commun.*, 18: 293-300 (1992).
 104. Leengoes van, L.A.M.G., Smit, H.F., Brand, A. and Frik, J.F.: Swine dysentery in a sow herd. I. Clinical manifestation and elimination of the disease with a combination of lincomycin and spectinomycin. *Vet. Q.*, 7: 146-150 (1985).
 105. Lin, M.Y., Ang, S.K., Wu, H.S., Wang, W.N., Lin, Y.H. and Su, K.C.: Evaluation on the efficacy of apramycin in the controlling of natural mycoplasmal and bacterial infections in broilers. *J. Chin. Soc. vet. Sci.*, 17: 175-181 (1992).
 106. Malis, C.D., Racusen, L.C., Solez, K. and Whelton, A.: Nephrotoxicity of lysine and of a single dose of aminoglycoside in rats given lysine. *J. Lab. Clin. Med.*, 103: 660-676 (1984).
 107. Marteniuk, J.V., Alwynelle, S.A. and Bartlett, P.C.: Compliance with recommended drug withdrawal requirements for dairy cows sent to market in Michigan. *J. Am. vet. med. Ass.*, 193: 404-407 (1988).
 108. Martinjak, M.: Prophylactic treatment as a possible method of preventing enterotoxaemia caused by *Clostridium perfringens* type C. [Preventivno lečenje kao moguća metoda sprečavanja enterotoksemije koju uzrokuje *Clostridium perfringens* tipa C] *Vet. Glas.*, 46: 3-4 (1992).
 109. Menard, R., Molinas, C., Arthur, M., Duval, J., Courvalin, P. and Leclercq, R.: Overproduction of 3 aminoglycoside phosphotransferase type I, confers resistance to tobramycin in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37: 78-83 (1993).
 110. Mero, K.N., Rollin, R.E. and Phillips, R.W.: Malabsorption due to selected oral antibiotics. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 1: 581-588 (1985).
 111. Miller, T.A.: Nebulization for avian respiratory disease. *Mod. vet. Pract.*, 65: 309-311 (1984).
 112. Miranda, J.C., Schimmel, M.S. and Mimms, G.M.: Gentamicin absorption during prophylactic use for necrotizing enterocolitis. *Dev. Pharmacol. Ther.*, 7: 303-306 (1984).
 113. Moretain, J.P. and Boisseau, J.: Elimination of aminoglycoside antibiotics in milk following intramammary administration. *Vet. Q.*, 15: 112-117 (1993).
 114. Moss, S. and Frost, A.J.: The resistance to chemotherapeutic agents of *Escherichia coli* from domestic dogs and cats. *Austr. vet. J.*, 61: 82-84 (1984).
 115. Nadeau, M., Lariviere, S., Higgins, R. and Martineau, G.P.: Minimal inhibitory concentrations of antimicrobial agents against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Can. J. vet. Res.*, 52: 315-318 (1988).
 116. Nickerson, S.C., Boddie, N.T., Paape, M.J. and Dulin, A.M.: Antibiotics: Cautions on their use in mastitis treatment. *Louis. Agric.*, 28: 8-9 (1986).
 117. Nickerson, S.C., Paape, M.J. and Dulin, A.M.: Effect of antibiotics and vehicles on bovine mammary polymorphonuclear leukocyte morphologic features, viability, and phagocytic activity *in vitro*. *Am. J. vet. Res.*, 46: 2259-2265 (1985).
 118. Nicoletti, P., Milward, F.W., Hoffmann, E. and Altwater, L.: Efficacy of long-acting oxytetracycline alone or combined with streptomycin in the treatment of bovine brucellosis. *J. Am. vet. med. Ass.*, 187: 493-495 (1985).
 119. Nielsen, N.C., Larsen, J.L. and Szancer, J.: Effect of strategic treatment with specific bactericide (neomycin) or subinhibitive (tiamulin) antibiotic in experimentally induced post weaning *E. coli* syndrome. Proceedings of the 11th Congress of the International Pig Veterinary Society. Lausanne, Switzerland. 1990. 152. *Swiss Association of Swine Medicine*. Berne, Switzerland (1990).
 120. Nows, J.F.M. and Ziv, G.: Tissue distribution and residue of benzylpenicillin and aminoglycoside antibiotics in emergency-slaughtered ruminants. *Tijdschr. Diergeneeskde.*, 103: 140-151 (1978).
 121. O'Connor, S., Lam, L.K.T., Jones, N.D. and O'Chaney, M.: Apramycin, a unique aminocyclitol antibiotic. *J. Org. Chem.*, 41: 2087-2092 (1976).
 122. Ollis, G.W., Schoonderwoerd, M. and Schipper, C.: An investigation of risk factors for nocardial mastitis in central Alberta dairy herds. *Can. vet. J.*, 32: 227-231 (1991).
 123. Orsini, J.A., Benson, C.E., Spencer, P.A. and Miller van, E.: Resistance to gentamicin and amikacin of Gram-negative organisms isolated from horses. *Am. J. vet. Res.*, 50: 923-925 (1989).
 124. Orsini, J.A., Soma, L.R., Rourke, J.E. and Park, M.: Pharmacokinetics of amikacin in the horse following intravenous and intramuscular administration. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 8: 194-201 (1985).
 125. Oura, K., Mikami, Y., Imazu, Y., Takahashi, R. and Shirakawa, A.: Prophylactic effects of intranasal spraying with kanamycin on atrophic rhinitis in swine. *J. Jpn. vet. Med. Ass.*, 40: 587-590 (1987).
 126. Paape, M.J., Miller, R.H. and Ziv, G.: Pharmacologic enhancement or suppression of phagocytosis by bovine neutrophils. *Am. J. vet. Res.*, 52: 363-366 (1991).
 127. Palechek, N.T.: *Leptospira* abortions in cattle [in Br. Columbia]. *Can. vet. J.*, 28: 108 (1987).
 128. Pastoriza-Munoz, E., Timmerman, D., Feldman, S. and Kaloyanides, G.J.: Ultrafiltration of gentamicin and netilmicin *in vivo*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 230: 604-608 (1982).
 129. Pedersoli, W.M., Fazeli, M.H., Haddad, N.S., Ravis, W.R. and Carson Jr, R.L.: Endometrial and serum gentamicin concentrations in pony mares given repeated intrauterine infusions. *Am. J. vet. Res.*, 46: 1025-1033 (1985).

130. Pedersoli, W.M., Ravis, W.R., Askins, D.R., Krista, L.M., Spano, J.S., Whitesides, J.F. and Tolbert, D.S.: Pharmacokinetics of single doses of gentamicin given intravenously and intramuscularly to turkeys. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 12: 124-132 (1989).
131. Pedersoli, W.M., Ravis, W.R., Jackson, J. and Shaikh, B.: Disposition and bioavailability of neomycin in Holstein calves. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 17: 5-11 (1994).
132. Pieniazek, J. and Kita, J.: Attempts to eradicate enzootic swine pneumonia using disinfectants and Linco-Spectin 100 in aerosols in fattening piggeries. [*Proby zwalczania enzootycznego zapalenia płuc swin w tuczarniach przy użyciu środków dezynfekcyjnych oraz preparatu Linco-spectin 100 w postaci aerozolu.*] *Med. Wet.*, 48: 266-268 (1992).
133. Preez du, J.H., Greeff, A.S. and Kraft, U.: The effect of lincomycin-neomycin treatment on experimental anaerobic bacterial bovine mastitis. *J. S. Afr. vet. med. Ass.*, 54: 243-245 (1983).
134. Prescott, J.F. and Baggot, J.D.: Antimicrobial Therapy in Veterinary. *Blackwell Scientific Publications*, Boston, Massachusetts, 1988.
135. Prescott, J.F. and Nicholson, V.M.: Antimicrobial drug susceptibility of *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* isolated from cattle. *Can. J. vet. Res.*, 52: 286-287 (1988).
136. Prescott, J.F. and Sweeney, C.R.: Treatment of *Corynebacterium equi* pneumonia of foals: A review. *J. Am. vet. med. Ass.*, 187: 725-728 (1985).
137. Punch, P.I., Costa, N.D., Chambers, E.D., Slatter, D.H. and Wilcox, G.E.: Plasma and tear concentrations of antibiotics administered parenterally to cattle. *Res. vet. Sci.*, 39: 179-187 (1985).
138. Raisbeck, M.F., Hewitt, W.R. and McIntyre, W.B.: Fatal nephrotoxicosis associated with furosemide and gentamicin therapy in a dog. *J. Am. vet. med. Ass.*, 183: 892-893 (1983).
139. Ramaswamy, V., Ganesan, P.I., Roy, P., Andrew, M.J., Saravandava, K. and Venugopalan, A.T.: Enterobacteria associated with enteritis in goats and their antibiotic spectra. *Indian J. Anim. Health*, 31: 67-70 (1992).
140. Regamey, C., Gordon, R.C. and Kirby, W.M.M.: Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 14: 396-403 (1973).
141. Riond, J.L., Dix, L.P. and Riviere, J.E.: Influence of thyroid function on the pharmacokinetics of gentamicin in pigs. *Am. J. vet. Res.*, 47: 2142-2146 (1986).
142. Riond, J.L. and Riviere, J.E.: Multiple intravenous dose pharmacokinetics and residue depletion profile of gentamicin in pigs. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 11: 210-214 (1988).
143. Ristuccia, A.M.: Aminoglycosides. In: Antimicrobial Therapy. Edited by: Rituccia, A.M., Cunha, B.A., 305-328. *Raven Press*, New York, 1984.
144. Riviere, J.E. and Coppoc, G.L.: Determination of cerebrospinal fluid gentamicin in the Beagle using an indwelling cerebral ventricular cannula. *Chemotherapy*, 27: 309-312 (1981).
145. Riviere, J.E., Hinsman, E.J., Coppoc, G.L., Carlton, W.W. and Traver, D.S.: Morphological and functional aspects of experimental gentamicin nephrotoxicity in young Beagles and foals. *Vet. Res. Commun.*, 7: 211-213 (1983).
146. Riviere, J.E., Silver, G.R., Coppoc, G.L. and Richardson, R.C.: Gentamicin aerosol therapy in 18 dogs. Failure to induce detectable serum concentrations of the drug. *J. Am. vet. med. Ass.*, 179: 166-168 (1981).
147. Roberts, M.C.: *Pseudomonas aeruginosa* mastitis in a dry non-pregnant pony mare. *Equine vet. J.*, 18: 146-147 (1986).
148. Sande, M.A. and Mandell, G.L.: Antimicrobial agents. The aminoglycosides. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. Edited by: Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F., 1157-1169. *Macmillan*, New York, 1985.
149. Sastracinh, M., Knauss, T.C., Weinberg, J.M. and Humes, H.D.: Identification of the aminoglycoside binding site in rat renal brush border membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 222: 350-355 (1982).
150. Schentag, J.J., Cumbo, T.J., Jusko, W.L. and Plaut, M.E.: Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. *J. Am. med. Ass.*, 240: 2067-2069 (1978).
151. Schentag, J.J. and Jusko, W.J.: Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 22: 364-370 (1977).
152. Schentag, J.J., Jusko, W.J., Plaut, M.E., Cumbo, T.J., Vance, J.W. and Abrutyn, E.: Tissue persistence of gentamicin in man. *J. Am. med. Ass.*, 238: 327-329 (1977).
153. Schifferli, D., Schallibaum, M. and Nicolet, J.: Determining the minimum inhibitory concentration of antibiotics against bovine mastitis pathogens. (*Bestimmungen der Minimalhemmkonzentration bei Mastitisserregern beim Rind.*) *Schweiz. Arch. TierheilkDe.*, 126: 23-34 (1984).
154. Schumacher, J., Duran, S. and Wilson, R.: The effect of diet on gentamicin-induced nephrotoxicity in the horse. *J. vet. Int. Med.*, 3: 136 (1989).
155. Shille, V.M., Brown, M.P., Gronwall, R. and Hock, H.: Amikacin sulfate in the cat: Serum, urine and uterine tissue concentrations. *Theriogenology*, 23: 829-839 (1985).
156. Short, C.R., Hardy, M.L., Clarke, C.R., Taylor, W. and Baggot, J.D.: The nephrotoxic potential of gentamicin in the cat: A pharmacokinetic and histopathologic investigation. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 9: 325-329 (1986).
157. Shpigel, N.Y., Elad, D., Yeruham, I., Winkler, M. and Saran, A.: An outbreak of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in an Israeli dairy herd. *Vet. Rec.*, 133: 89-94 (1993).
158. Silverblatt, F.J. and Kuehn, C.: Autoradiography of gentamicin uptake by the rat proximal tubule cell. *Kidney Int.*, 15: 335-345 (1979).
159. Sojka, J.E. and Brown, S.A.: Pharmacokinetic adjustment of gentamicin dosing in horses with sepsis. *J. Am. vet. med. Ass.*, 189: 784-789 (1986).
160. Sojka, W.J., Wray, C. and McLaren, I.: A survey of drug resistance in *Salmonella* isolates. *Br. vet. J.*, 142: 371-380 (1986).
161. Solis, C.A., Sumano, L.H. and Marin, H.J.A.: Treatment of *Escherichia coli* induced diarrhoea in piglets with antisecretory drugs, alone or combined with antibacterials. *Pig vet. J.*, 30: 83-88 (1993).
162. Stover, S.M. and Pool, R.R.: Effect of intra-articular gentamicin sulfate on normal equine synovial membrane. *Am. J. vet. Res.*, 46: 2485-2491 (1985).
163. Sumano, L.H.: Farmacología Clínica para Bovinos. *Sistema de Universidad Abierta*, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., 1992.
164. Sumano, L.H. y Ocampo, C.L.: Farmacología Veterinaria. *McGrawHill-Interamericana*, México, D.F., 1987.
165. Sumano, L.H. and Ocampo, C.L.: The pharmacological basis for the treatment of bovine mastitis. *Isr. J. vet. Med.*, 47: 22-29 (1992).
166. Synder, J.R., Pascoe, J.R., Hietala, S.K., Holland, M. and Baggot, D.J.: Gentamicin tissue concentrations in equine small intestine and large colon. *Am. J. vet. Res.*, 47: 1092-1095 (1986).
167. Szwed, J.J., Luft, F.C., Black, H.R., Elliott, R.A. and Kleit, S.A.: Comparison of the distribution of tobramycin and gentamicin in body fluids of dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 5: 444-446 (1974).
168. Tanner, A.C., Erickson, B.Z. and Ross, R.F.: Adaptation of the sensitive R broth microdilution technique to antimicrobial susceptibility testing of *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet. Microbiol.*, 36: 301-306 (1993).

169. Tanner, A.C. and Wu, C.C.: Adaptation of the sensitive broth microdilution technique to antimicrobial susceptibility testing of *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.*, 36: 714-717 (1992).
170. Threlfall, E.J., Rowe, B., Ferguson, J.L. and Ward, L.R.: Gentamicin resistant *Salmonella typhimurium*. *Vet. Rec.*, 113: 627 (1983).
171. Threlfall, E.J., Rowe, B. and Ward, L.R.: Increase in prevalence of a neomycin/kanamycin-sensitive variant of *S. typhimurium* DT204c in cattle in Britain. *Vet. Rec.*, 120: 366-367 (1987).
172. Vargas, J. y Sumano, L.H.: Efectos colaterales de los fármacos en pediatría. Un punto de vista. *Rev. Seguro Social (México)*, 44: 126-129 (1993).
173. Vomend, K.C., Sumano, L.H. y Caballero, S.C.: Interacciones medicamentosas, reacciones adversas y toxicidad de los principales fármacos utilizados en bovinos. *Arch. Med. Vet.*, 24: 24-36 (1992).
174. Wedeen, R.P., Batuman, V., Checks, C., Morquet, E. and Sobel, H.: Transport of gentamicin in rat proximal tubule. *Lab. Invest.*, 48: 212-223 (1983).
175. Whelton, A., Carter, G.G., Craig, T.J., Bryan, H.H., Herbst, D.V. and Walker, W.G.: Comparison of the intrarenal disposition of tobramycin and gentamicin: Therapeutic and toxicologic answers. *J. Antimicrob. Chemother.*, 4(Suppl.): 13-22 (1978).
176. Wilson, R.C., Whelan, S.C., Coulter, D.B., Mahaffey, E.A., Mahaffey, M.B. and Huber, T.L.: Kinetics of gentamicin after intravenous, intramuscular and intratracheal administration in sheep. *Am. J. vet. Res.*, 42: 1901-1904 (1981).
177. Wray, C., Hedges, R.W., Shannon, K.P. and Bradley, D.E.: Apramycin and gentamicin resistance in *Escherichia coli* and salmonellas isolated from farm animals. *J. Hyg.*, 97: 445-456 (1986).
178. Wray, C., McLaren, I.M. and Beedell, Y.E.: Bacterial resistance monitoring of salmonellas isolated from animals, national experience of surveillance schemes in the United Kingdom. *Vet. Microbiol.*, 35: 313-319 (1993).
179. Ziv, G., Bor, A., Soback, S., Elad, D. and Nouws, J.F.M.: Clinical pharmacology of apramycin in calves. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 8: 95-104 (1985).
180. Ziv, G. and Sulman, F.G.: Distribution of aminoglycoside antibiotics in blood and milk. *Res. vet. Sci.*, 17: 68-71 (1974).