

233

327



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

COMPARACION DE LAS CONCENTRACIONES EN LIQUIDO SINOVIAL, LIQUIDO PERITONEAL, SUERO Y PIEL, DE LA MEZCLA DE PENICILINA G SODICA Y PENICILINA G PROCAINICA, MEDICADA A CABALLOS A DOS NIVELES DE DOSIFICACION Y EN DOS INTERVALOS DE ADMINISTRACION

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA PRESENTA : CARLOS ARTURO PEREZ PUENTE

Asesores: M. V. Z. Héctor Sumano López
M. V. Z. Luis Ocampo Camberos



México, D. F.

1991

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

C O N T E N I D O

	<u>Página</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	14
LITERATURA CITADA.....	15
CUADROS.....	18
FIGURAS.....	28

R E S U M E N

Pérez Puente Carlos Arturo. Comparación de las concentraciones en líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel, de la mezcla de penicilina G sódica y penicilina procainica, medicada a caballos a 2 niveles de dosificación y en 2 intervalos de administración. (Bajo la dirección del M.V.Z. Héctor Sumano López y del M.V.Z. Luis Ocampo Camberos)

Se evaluó si la dosificación de la mezcla de penicilina G sódica y procainica en proporciones de 100,000 UI y 300,000 UI respectivamente a razón de 12,500 UI/kg administrada a caballos cada 6 horas por 48 horas, logra niveles en líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel superiores a los logrados con la dosificación de la misma mezcla a 50,000 UI/Kg cada 24 horas 2 veces. Se determinaron y compararon las concentraciones alcanzadas por la mezcla de penicilinas en los tejidos antes mencionados, en 2 lotes de tres caballos cada uno, el lote "A" medicado con 8 dosis de 12,500 UI/Kg y el lote "B" medicado con 2 dosis de 50,000 UI/Kg. Se encontró una diferencia significativa (más alta) en las concentraciones alcanzadas en el líquido sinovial, líquido peritoneal y en el suero, usando la mezcla de penicilinas citada al principio de este párrafo, cuando se aplicó a intervalos de 6 horas que a intervalos de 24 horas. En ninguno de los dos grupos se detectaron niveles

importantes de penicilina en piel. Los niveles de penicilina en liquido peritoneal a las 36 horas fueron similares para ambos grupos ($P < 0.05$). Se postula que si se quieren elevar los niveles de penicilina en el liquido sinovial, liquido peritoneal, suero y piel se acorte el intervalo de administraci3n de la misma y no se aumente el tama1o de la dosis.

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

El descubrimiento de las penicilinas se considera uno de los eventos más importantes de la historia de la quimioterapia de las enfermedades bacterianas. En 1928, Alexander Fleming, bacteriólogo inglés, observó que un moho del género *penicillium*, que como contaminación había caído en un cultivo de estafilococos en caja de Petri se hallaba rodeado de una zona clara. El moho había producido un antibiótico que originaba la lisis de las colonias estafilocócicas vecinas. Por esta observación Fleming sospechó que el moho *penicillium* elaboraba una sustancia antibiótica que podría ser beneficiosa para combatir infecciones estafilocócicas, pero no fue sino hasta principios de la década de los cuarentas que se caracterizó y estandarizó al antibiótico benzilpenicilina G como tal. (6,10,15).

La estructura básica de la penicilina está compuesta de un anillo de tiazolidina adherido a un anillo β lactámico de 4 radicales y una cadena radical unida por un enlace peptídico al grupo (B) lactámico, a este radical se le conoce como ac.6 amino penicilámico (6,8).

Es bien sabido que uno de los antibióticos más utilizados en la clínica especializada en caballos es la penicilina (3,5,7). Para obtener elevadas concentraciones de éste, se

han utilizado dosis en extremo altas como es el caso de la penicilina potásica y la penicilina G sódica a razón de 100,000 UI/Kg cada 6 horas (7). Otra manera de dosificación es la administración de penicilina G procaínica a razón de 50,000 UI/Kg cada 12 a 24 horas (11). El objetivo que persigue el clínico al administrar grandes dosis es obtener concentraciones elevadas sobre todo en el caso de caballos en estado crítico (11). Se han obtenido concentraciones pico variables que fluctúan entre 0.4 a 19.2 $\mu\text{g/ml}$ dependiendo de la penicilina, de la dosis y del intervalo de dosificación utilizados (11). Sin embargo, con más frecuencia se obtienen concentraciones máximas de 2.06 $\mu\text{g/ml}$ (14). Las concentraciones mínimas inhibitorias requeridas por múltiples microorganismos hace necesaria la reevaluación de los esquemas de dosificación de acuerdo con el órgano al que se quiere llegar y conforme a la concentración mínima inhibitoria que se pretende alcanzar (13,15). En el Cuadro 1 (9) se presentan las concentraciones mínimas inhibitorias de penicilina para diversas bacterias patógenas del caballo.

Dado el uso común de la penicilina como antibiótico posquirúrgico resultaría de utilidad conocer si se pueden elevar las concentraciones tisulares de penicilina G sódica (100,000 UI/ml) mezclada con penicilina G procaínica (200,000 UI/ml) en el fluido sinovial, fluido peritoneal, suero y piel como respuesta a la administración de 2 niveles de dosificación de este antibiótico, logrados mediante el acortamiento del intervalo de administración a

dosis de 12,500 UI/Kg y 50,000 UI/Kg cada 6 y cada 24 horas respectivamente. Dicha maniobra es un recurso farmacológico habitual para elevar las concentraciones de un antibiótico tanto a nivel sérico como tisular (1,4). Vale la pena recordar que para dosificaciones repetidas se presentan 2 alternativas básicas, la de 1er. orden y la de orden "0"; en el primer caso, la dosificación repetida a intervalos preestablecidos con base en la concentración terapéutica da lugar a una elevación de las concentraciones sanguíneas hasta un punto en el que se considera que se ha llegado al equilibrio, ver Fig. 1. Ese mismo equilibrio pero a una concentración ligeramente más elevada y de manera más rápida se obtienen aplicando un fármaco a dosis terapéuticas pero con intervalos equivalentes a su vida media, ver Fig. 1. Esta práctica resulta útil para infecciones severas (Por ejemplo septicemia) y debe reservarse sólo para esos casos (16). Sin embargo, en el caso de la penicilina no se puede asumir que existirá una elevación lineal de las concentraciones en los sitios mencionados, ya que este medicamento se comporta con una cinética de 1er. orden en virtud de su gran capacidad de depuración renal (12,15) ya que aproximadamente 62% de este antibacteriano se encuentra unido a las proteínas plasmáticas (5,12). Más aún, en contradicción con lo encontrado por Powers (11) que menciona que es poco lo que se puede aumentar las concentraciones tisulares rebasando la dosis universalmente conocida de 25,000 UI/Kg de penicilina G procaínica, otros ensayos han

logrado elevadas concentraciones (18). La confusión se hace mayor cuando se consideran los resultados expuestos por Tobin (17), quien recomienda la dosis de 5,000,000 UI (12,500 UI/kg) por caballo y encuentra útil el uso de este fármaco para líquido sinovial y líquido peritoneal entre otros.

De tal suerte que parece importante identificar los niveles activos de la combinación de penicilina G sódica (100,000 UI/ml) con la penicilina G procaínica (300,000 UI/ml) en fluido sinovial, fluido peritoneal, suero y piel a los niveles de dosificación mencionados usando para ello la técnica de detección de fármaco libre activo de Bennet et al (2,13).

H I P O T E S I S

La dosificación de la mezcla de penicilina G sódica y procaínica en proporciones de 100,000 UI y 300,000 UI respectivamente a razón de 12,500 UI/Kg administrada a caballos cada 6 horas por 48 horas, logra niveles en líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel superiores a los logrados con la dosificación de la misma mezcla a 50,000 UI/Kg cada 24 horas 2 veces.

O B J E T I V O

Evaluar si la dosificación de la mezcla de penicilinas G sódica y procaínica en proporciones de 100,000 UI y 300,000 UI respectivamente a razón de 12,500 UI/Kg administrada a caballos cada 6 horas por 48 horas, logran niveles en líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel

superiores a los logrados con la dosificación de la misma mezcla a 50,000 UI/Kg cada 24 horas 2 veces.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se utilizaron 2 grupos de caballos para la determinación de niveles en líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel de la mezcla de 2 penicilinas. El primer grupo o grupo "A" fue de 3 caballos criollos de 2 a 4 años de edad, machos castrados sanos a los cuales se les aplicó penicilina G sódica (100,000 UI/ml) y penicilina G procaínica (300,000 UI/ml) a dosis de 12,500 UI/Kg por vía intramuscular cada 6 horas, durante 48 horas. Luego, se tomó de cada uno de los animales las siguientes muestras: 1 ml de líquido sinovial de las articulaciones radiocarpiana, intercarpiana, metacarpofalángica y tibiotarsiana, 1 ml de líquido peritoneal, 1 ml de sangre vía vena yugular y 1 gm de piel mediante biopsia de la región del anca la cual se maceró y se filtró usando solución salina fisiológica (SSF) para obtener un ml de líquido; las muestras se tomaron a los 30 y 60 minutos posteriores a la primera administración del fármaco y cada 4 horas durante 48 horas. Las muestras fueron centrifugadas a 1,160 rpm durante 20 minutos posteriormente, se retiró el sobrenadante y se congelaron a menos 20°C hasta ser usadas en el ensayo. Las determinaciones de los niveles del antibiótico en los 4 tejidos se hicieron mediante el método Bennet et al.

Al segundo grupo de tres caballos con características similares a las del primero se les aplicó la misma mezcla de penicilinas pero a una dosis de 50,000 UI/Kg por vía

intramuscular cada 24 horas dos veces. Todas las acciones siguientes se realizaron de la misma manera que en el grupo "A".

Método de Bennet et al

Se utilizó un refractario Pyrex (cuyas medidas en cm fueron: ancho 22, largo 26, espesor 0.5 y altura 4.8) el cual se lavó con alcohol al 70% y un 4% de HCL, después se relavó con acetona y se flameó. A dicho recipiente se le colocó un vidrio como tapadera (cuyas medidas en cm fueron: ancho 24, largo 28, y espesor 0.5) y se envolvió junto con papel de aluminio y posteriormente con papel cartoncillo para ser esterilizado en autoclave (a 121°C, 15 lb de presión, 15 a 20 minutos) junto con un abatelenguas, silicón y un agar base (Agar Muller Hinton 8.5 gr de polvo en 200 ml de agua). Una vez que todo fue esterilizado se puso el silicón sobre el borde del refractario usando para esto el abatelenguas. Posteriormente se vació el agar base (Muller Hinton) dentro del Pyrex y se dejó solidificar, luego se colocó el vidrio encima (a manera de tapadera) del refractario quedando sellado con el silicón (esto impidió su contaminación) finalmente se colocó todo en una estufa (16 a 24 horas a 37°C) paso que se realizó como prueba de pureza para el agar.

Se preparó un agar (infusión cerebro-corazón en 100 ml de agua destilada) para ser inoculado posteriormente con *Bacillus subtilis*. El agar infusión cerebro-corazón, (SSF), pinzas, penicilindros y puntas de micropipeta oxford fueron

esterilizados en autoclave (a 121°C, 15 lb de presión, 15 a 20 minutos). El agar infusión cerebro-corazón ya estéril se inoculó con un lavado de *Bacillus subtilis* que se obtuvo, al agregar 5 ml de (SSF) a un tubo de resiembra (agar infusión cerebro-corazón en tubo inclinado) que antes fue incubado 24 horas en estufa para que tuviera bacterias. El lavado de bacteria fue preparado antes de ser inoculado al agar poniendo .3 ml de éste en una cubeta con 3.8 ml de SSF. La densidad óptica de dicha suspensión fue leída en un espectrofotómetro* y ajustado a 50% de trasmitancia en 580 mm. Dicho espectro fue previamente calibrado con una cubeta blanco a 100% de transmitancia ó 0% de absorbancia. Para preparar el agar infusión cerebro-corazón se tomó 0.5 ml de la cubeta que contuvo la densidad óptica antes mencionada y se agregó al matraz que contenía el agar todavía templado, éste se agitó y se agregó al refractario Pyrex sobre el agar base (Muller Hinton). Cuando el agar contaminado hubo solidificado, se colocaron con las pinzas los penicilindros de acero inoxidable sobre éste (en la base del refractario por debajo se colocó una hoja con la distribución deseada de los penicilindros). Con micropipetas oxford, usando una por cada vez, se succionaron cinco μ l de cada muestra y se colocaron dentro de cada uno de los penicilindros; de igual manera se colocaron en otros penicilindros que estaban dentro del mismo refractario cada una de las soluciones estandar de penicilina G sódica y procainica las cuales fueron seis (haciendo 3 réplicas de cada una) cuya dilución

*Espectronic 21 DV

fluctuó entre $.4 \mu\text{l/ml}$ a $40 \mu\text{l/ml}$ que fueron preparadas usando una solución buffer con ph 7.4 como diluyente, estas diluciones sirvieron para trazar la curva de recuperación calibración de la penicilina. Una vez que los penicilindros fueron llenados con las muestras y con las diluciones estándar de penicilina todo se incubó en una estufa a 37°C durante 24 horas; posteriormente se retiraron los penicilindros y se leyeron las zonas de inhibición con un Vernier.

Después de que los diámetros de las zonas de inhibición fueron leídos en las tres replicaciones de cada uno de los 6 estándares y fueron evaluados, se graficaron 6 puntos en dos papeles semilogarítmicos. En el eje de las "Y" se representaron los logaritmos de las concentraciones de antibiótico de cada estándar y en el eje de las "X" las medias de las zonas de inhibición; resultanto de cada una de estas coordenadas un punto y con esto una línea recta. Se determinó la concentración desconocida de un antibiótico, midiendo la zona de inhibición y traspolándola a la gráfica para ver la concentración a la que correspondía.

R E S U L T A D O S

En el Cuadro 2 se presentan los halos de inhibición en mm correspondientes a cada concentración en $\mu\text{g/ml}$ añadida de penicilina y en la fig. 3 se presenta la relación semologarítmica virtualmente inicial de la concentración del producto contra el halo de inhibición. En los cuadros del 3 al 6, se detallan las concentraciones medias de la mezcla de penicilinas en el líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel, administrada intramuscular cada 6 horas, a dosis de 12,500 UI/Kg. Asimismo, en los Cuadros del 7 al 10, se presentan los halos de inhibición y las concentraciones medias alcanzadas por la mezcla de penicilinas en el líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel, administrada intramuscularmente cada 24 horas 2 veces a una dosis de 50,000 UI/Kg. En las figuras 4 a la 7, se presentan de manera gráfica las cinéticas comparativas de las concentraciones alcanzadas a los 30 minutos, 60 minutos y cada 4 horas por la mezcla de penicilinas cuando fue dosificada cada 6 horas y cuando se aplicó cada 24 horas.

El análisis estadístico mediante una prueba "t" Student reveló, que existen diferencias significativas entre las concentraciones alcanzadas en el líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel por la mezcla de penicilinas cuando ésta es administrada cada 6 horas que cuando es administrada cada 24 horas. La determinación se hizo con un intervalo de confianza del 95% para $\mu - \mu$ siendo la hipótesis: H_0 .

$$\mu - \mu = 0 \quad H_1: \mu - \mu \neq 0$$

Al rechazar la hipótesis nula H_0 , concluimos que con base en los datos, existe una indicación de que las medias no son iguales.

D I S C U S I O N

Por referencia única a las figuras 4, 5, 6, 7, se puede deducir que la administración de penicilina a dosis de 12.500 UI/Kg a intervalos reducidos de 6 horas ofrece una alternativa mucho mejor para alcanzar niveles elevados de este antibiótico en el líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel. De primera instancia, los resultados obtenidos podrían interpretarse como un artefacto ya que los niveles detectados son mucho mayores a los que se podrían deducir del Vd. de la penicilina en caballos .871/Kg (15). Sin embargo, las altas concentraciones se pueden explicar en términos de adsorción de penicilina por las células de los tejidos, que sirven como reservorio a ésta (6,10). Quizá esta cinética sea la que explique la eficiencia de la penicilina a dosis intermitentes en algunos padecimientos implantados profundamente en los tejidos, por ejemplo: la neumonía purulenta por *Corynebacterium equi* (10).

Aunque Tobin (4,17) recomienda que se usen grandes dosis de penicilina para que así ésta difunda más rápido hacia áreas de difícil acceso, Rollin et al (4) comenta que las altas tasas de depuración renal del fármaco así como su porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas 62% (12) determinan su concentración máxima. En la presente tesis se observó que grandes dosis administradas a cortos intervalos pueden lograr altos niveles en líquido sinovial, líquido peritoneal, suero y piel; lo anterior quedará más claro con lo expuesto en la fig. 1. (16).

L I T E R A T U R A C I T A D A

1.- Baggot, J.F.: Principles of Drug Disposition Animals, W.B. Saunders Company. Philadelphia, USA, 1977.

2.- Bennet, J.W., Brodie, J.L., Boker, E.J. and Kirby, W.M.: Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl. Microbiol., 14:170-177 (1966)

3.- Blood, D.C., Henderson, J.A., Radostits, O.M., Arundel, J.H. y Gay, C.C.: Medicina Veterinaria. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., México D.F., 1985.

4.- Bogan, J.A., Less, P y Yoyall, A.T.: Bases Farmacológicas de la Medicina en Grandes Especies. Editorial Científica. México 1986.

5.- Booth, N.H., Mc Donald, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State University Press/AMES. Iowa USA. 1988.

6.- Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. Bailliere Tindal and Cassell. London, 1982.

7.- Davis, E.L.: Penicillin and ampicillin therapy en horses. JAVAMA. 178: 1186-1189 (1981).

8.- Florey, H.W.: Antibiotics Vol. I ed H.W. Florey et al
New York: Oxford University Press 1949.

9.- Knigh, D.H.: Antimicrobial agents used in the horse.
Proc. Annu Meet Am Equine Pract. 21:131-144, (1975).

10.- Meyer, J.L.: Farmacología y Terapéutica Veterinarias.
Editorial UIEHA, S.A. de C.V., México D.F. 1982.

11.- Powers, J.D.: Equine Pharmacology. Proceedings American
Association of Equine Practitioners. Golden Colorado, USA.
1978.

12.- Ricketts, S.W. and Hopes, R.: Selection of antibiotics
for use in equine practice. Veterinary Record. 114:544-546,
(1984).

13.- Stover, S.M., Brown, M.P., Kelly, R.H. and Faver, T.B.:
Aqueous procaine penicillin G in the horse: Serum,
synovial, peritoneal and urine concentrations after single-
dose intramuscular administration. Am. J. Vet. Res. 42:629-
631 (1981).

14.- Sullins, K.E., Messer, N.T. and Nelson L.: Serum
concentration of penicillin in the horse after repeated
alone or in combination with benzathine penicillin and/or
phenylbutazone. Am. J. Vet. Res. 45: 103-1007 (1984).

15.- Sumano, L.H. y Ocampo, C.L. : Farmacología Veterinaria, Mc.Graw Hill. México, 1988.

16.- Sumano, L.H.: Farmacología Clínica en Bovinos, 1a. ed. Ed. SUMAT, S.A. DE C.V., I.S.B.N., México, D.F., 1990.

17.- Tobin, T.: Selection of antibiotics for use in equine practice. Journal of Equine Veterinary Medicine and Surgery, 2:475 (1978).

18.- Zamudio, V.R.: Aspectos cinéticos de la penicilina procainica y penicilina G sódica en el caballo medicado con fenilbutazona. Tesis de licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. U.N.A.M., México 1990.

CUADRO 1 .

Concentraciones minimas inhibitorias (MIC) de penicilina para diversas bacterias patogenas del caballo.

BACTERIA	M.I.C. ($\mu\text{g/ml}$)
<u>Streptococcus equi</u>	0.04
<u>Streptococcus zooepidermicus</u>	0.06
<u>Staphylococcus aureus</u>	4
<u>Proteus mirabilis</u>	4-16
<u>Pseudomona aerogenosa</u>	2
<u>Pasteurella haemolitica</u>	4
<u>Pasteurella spp</u>	0.06
<u>Klebsiella</u>	0.25
<u>Escherichia coli</u>	4
<u>Enterobacter</u>	2-4
<u>Corynebacterium pseudotuberculosis</u>	0.15
<u>Corynebacterium equi</u>	4
<u>Actinobacillus</u>	0.12-0.5
<u>Bacillus subtilis</u>	2.5
<u>Clostridium tetani</u>	3

CUADRO 2 .

VALORES OBTENIDOS PARA LA CURVA DE CALIBRACION DE LA
PENICILINA ENTRE LOS 0.4 $\mu\text{g/ml}$ Y LOS 40 $\mu\text{g/ml}$

(\bar{x} y DE)

CONCENTRACION AÑADIDA	mm DEL HALO DE INHIBICION PROYECTADO
0.4 $\mu\text{g/ml}$	5.0 \pm 0.16
0.5 $\mu\text{g/ml}$	7.5 \pm 0.20
1.0 $\mu\text{g/ml}$	12.5 \pm 0.18
5.0 $\mu\text{g/ml}$	21.5 \pm 0.15
10.0 $\mu\text{g/ml}$	24.3 \pm 0.18
20.0 $\mu\text{g/ml}$	27.2 \pm 0.25
40.0 $\mu\text{g/ml}$	29.5 \pm 0.20

CUADRO 3.

Relación de los halos de inhibición y concentración en líquido sinovial de la mezcla de penicilinas, después de ser administrada por vía intramuscular cada 6 horas a una dosis de 12,500 U.I./Kg

Tiempo	\bar{x} y D.E. EN mm del Halo de inhibición	\bar{x} y D.E. en $\mu\text{g/ml}$ de la concentración en
30min	3.5 \pm .65	-
60min	6.2 \pm 1.47	.45
4hrs	6.8 \pm 1.59	.47 \pm .08
8hrs	12.6 \pm .55	1.01 \pm .11
12hrs	14.0 \pm .65	1.3 \pm .17
16hrs	14.6 \pm .48	1.45 \pm .14
20hrs	22.0 \pm .76	5.6 \pm 1.15
24hrs	20.6 \pm .47	4.2 \pm .43
28hrs	22.8 \pm 1.57	6.8 \pm 3.20
32hrs	28.0 \pm 6.14	26.0
36hrs	26.2 \pm .47	15.9 \pm 1.8
40hrs	22.0 \pm .18	5.6 \pm .42
44hrs	20.8 \pm 1.24	4.35 \pm 1.27
48hrs	26.0 \pm .92	15.0 \pm 3.95

C U A D R O 4 .

Relación de los halos de inhibición y concentración en líquido peritoneal de la mezcla de penicilinas , después de ser administrada por vía intramuscular cada 6 horas a una dosis de 12,500 U.I./Kg

Tiempo	\bar{x} y D.E. EN mm del Halo de inhibición	\bar{x} y D.E. en $\mu\text{g/ml}$ de la concentración en L.P.
30min	2.0 \pm .39	- - - - -
60min	8.0 \pm 1.03	.54 \pm .09
4hrs	6.2 \pm .59	.45 \pm .02
8hrs	6.0 \pm .41	.44 \pm .01
12hrs	10.2 \pm .38	.74 \pm .02
16hrs	8.8 \pm .58	.59 \pm .04
20hrs	10.6 \pm .39	.76 \pm .04
24hrs	10.8 \pm .56	.78 \pm .04
28hrs	10.0 \pm .39	.71 \pm .03
32hrs	8.2 \pm .37	.55 \pm .01
36hrs	8.8 \pm .82	.59 \pm .08
40hrs	16.0 \pm .22	1.85 \pm .11
44hrs	18.0 \pm 1.03	2.65 \pm .52
48hrs	18.2 \pm .62	2.8 \pm .35

CUADRO 5 .

Relación de los halos de inhibición y concentración en suero de la mezcla de penicilinas, después de ser administrada por vía intramuscular cada 6 horas a una dosis de 12,500 U.I./Kg

Tiempo	\bar{x} y D.E. EN mm del Halo de inhibición	\bar{x} y D.E. en $\mu\text{g/ml}$ de la concentración en suero.
30min	8.0 \pm 1.31	.54 \pm .31
60min	10.0 \pm .43	.71 \pm .05
4hrs	25.0 \pm .31	11.7 \pm 1.05
8hrs	26.2 \pm .30	15.9 \pm .89
12hrs	26.8 \pm .31	17.9 \pm 1.51
16hrs	24.2 \pm .31	9.8 \pm .48
20hrs	28.2 \pm .17	27.0 \pm .81
24hrs	26.0 \pm .37	15.0 \pm .43
28hrs	25.0 \pm 2.49	11.7 \pm .21
32hrs	22.2 \pm .07	6.0 \pm .03
36hrs	24.6 \pm .31	10.8 \pm .68
40hrs	26.0 \pm .48	15.0 \pm 1.58
44hrs	28.2 \pm 1.43	27.0 ----
48hrs	28.6 \pm .31	30.0 \pm 2.44

CUADRO 6 .

Relación de los halos de inhibición y concentración en piel de la mezcla de penicilinas, después de ser administrada por vía intramuscular cada 6 horas a una dosis de 12,500 U.I./Kg

Tiempo	\bar{x} y D.E. EN mm del Halo de inhibición	\bar{x} y D.E. en $\mu\text{g/ml}$ de la concentración en piel.
30min	-----	-----
60min	-----	-----
4hrs	-----	-----
8hrs	2.0 \pm .50	-----
12hrs	2.6 \pm .15	-----
16hrs	4.6 \pm .10	-----
20hrs	4.8 \pm .40	-----
24hrs	5.2 \pm .08	.41 \pm .006
28hrs	6.2 \pm .01	.45 \pm .004
32hrs	8.2 \pm .15	.56 \pm .008
36hrs	8.0 \pm .26	.54 \pm .02
40hrs	7.8 \pm .15	.52 \pm .01
44hrs	7.2 \pm .05	.49 \pm .005
48hrs	7.0 \pm .29	.48 \pm .01

CUADRO 7 .

Relación de los halos de inhibición y concentración en líquido sinovial de la mezcla de penicilinas, después de ser administrada por vía intramuscular cada 24 horas a una dosis de 50,000 U.I./Kg

Tiempo	\bar{x} y D.E. EN mm del halo de inhibición	\bar{x} y D.E. en $\mu\text{g/ml}$ de la concentración en L.S.
30min	2.0 \pm .33	-----
60min	2.0 \pm .12	-----
4hrs	3.2 \pm .47	-----
8hrs	3.6 \pm .21	-----
12hrs	4.2 \pm .27	-----
16hrs	4.6 \pm .08	-----
20hrs	6.2 \pm .73	.45 \pm .02
24hrs	4.2 \pm .96	-----
28hrs	4.0 \pm .25	-----
32hrs	4.0 \pm .41	-----
36hrs	6.2 \pm .21	.45 \pm .01
40hrs	4.8 \pm .17	-----
44hrs	6.0 \pm .24	.44 \pm .007
48hrs	5.2 \pm .30	.41 \pm .01

C U A D R O 6 .

Relación de los halos de inhibición y concentración en líquido peritoneal de la mezcla de penicilinas después de ser administrada por vía intramuscular cada 24 horas a una dosis de 50,000 U.I./Kg

Tiempo	\bar{x} y D.E. EN mm del Halo de inhibición	\bar{x} y D.E. en $\mu\text{g/ml}$ de la concentración en L.P.
30min	2.2 \pm .17	-----
60min	2.6 \pm .15	-----
4hrs	3.4 \pm .28	-----
8hrs	3.0 \pm .46	-----
12hrs	4.4 \pm 1.4	-----
16hrs	4.0 \pm .27	-----
20hrs	5.8 \pm .51	.43 \pm .02
24hrs	5.8 \pm .16	.43 \pm .01
28hrs	5.8 \pm .23	.43 \pm .01
32hrs	6.0 \pm .59	.44 \pm .02
36hrs	6.2 \pm .08	.45 \pm .001
40hrs	6.4 \pm .03	.46 \pm .005
44hrs	6.6 \pm .19	.465 \pm .006
48hrs	6.6 \pm .04	.465 \pm .006

CUADRO 9 .

Relación de los halos de inhibición y concentración en suero de la mezcla de penicilinas después de ser administrada por vía intramuscular cada 24 horas a una dosis de 50,000 U.I./Kg

Tiempo	\bar{x} y D.E. EN mm del halo de inhibición	\bar{x} y D.E. en $\mu\text{g/ml}$ de la concentración en suero
30min	3.2 \pm .14	-----
60min	5.6 \pm .32	.42 \pm .008
4hrs	6.8 \pm 1.74	.47 \pm .09
8hrs	8.6 \pm .47	.58 \pm .02
12hrs	10.2 \pm .50	.72 \pm .06
16hrs	8.8 \pm 1.15	.59 \pm .09
20hrs	7.2 \pm .35	.49 \pm .01
24hrs	6.8 \pm .11	.45 \pm .01
28hrs	6.8 \pm .15	.46 \pm .02
32hrs	8.8 \pm .53	.59 \pm .05
36hrs	9.2 \pm .27	.64 \pm .02
40hrs	10.8 \pm .08	.78 \pm .006
44hrs	11.8 \pm .60	.9 \pm .06
48hrs	8.2 \pm .47	.55 \pm .02

CUADRO 10 .

Relación de los halos de inhibición y concentración en piel de la mezcla de penicilinas despues de ser administrada por via intramuscular cada 24 horas a una dosis de 50,000 U.I./kg

Tiempo	\bar{x} y D.E. EN mm del halo de inhibición	\bar{x} y D.E. en $\mu\text{g/ml}$ de la concentración en Piel.
30min	-----	-----
60min	-----	-----
4hrs	-----	-----
8hrs	-----	-----
12hrs	-----	-----
16hrs	2.2 \pm .34	-----
20hrs	2.8 \pm .65	-----
24hrs	0.8 \pm .15	-----
28hrs	2.8 \pm .11	-----
32hrs	4.6 \pm .08	-----
36hrs	5.0 \pm .27	.4
40hrs	-----	-----
44hrs	2.2 \pm	-----
48hrs	-----	-----

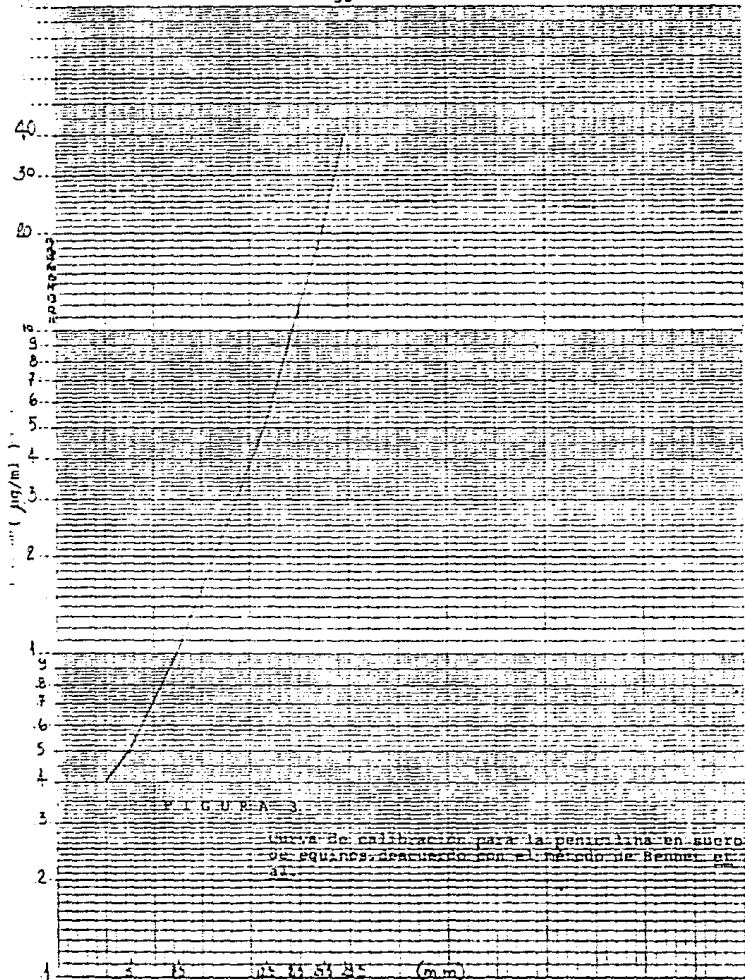
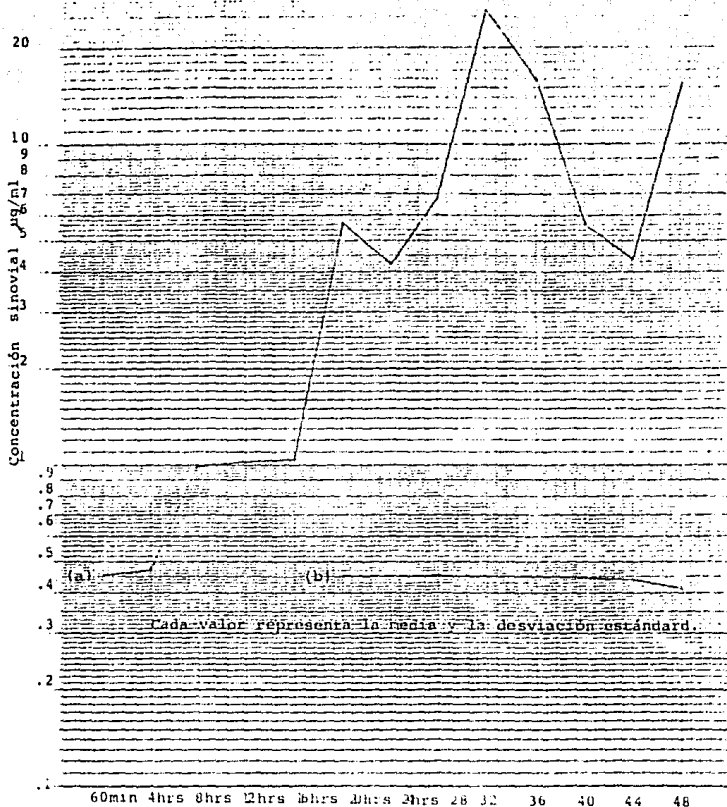


FIGURA 3

Curva de calibración para la penicilina en suero de equinos, de acuerdo con el método de Bennett et al.



Cada valor representa la media y la desviación estándar.

Figura 4. (a) Niveles en líquido sinovial de la mezcla de penicilinas (G sódica 100,000 U.I./ml y G procaínica 300,000 U.I./ml) en los caballos del grupo "A" después de su administración por vía intramuscular a dosis de 12,500 U.I./Kg cada 6 horas durante 48 horas.

(b) Niveles en líquido sinovial de la mezcla de penicilinas (G sódica 100,000 U.I./ml y G procaínica 300,000 U.I./ml) en los caballos del grupo "B" después de su administración por vía intramuscular a dosis de 50,000 U.I./Kg cada 24 horas dos veces.

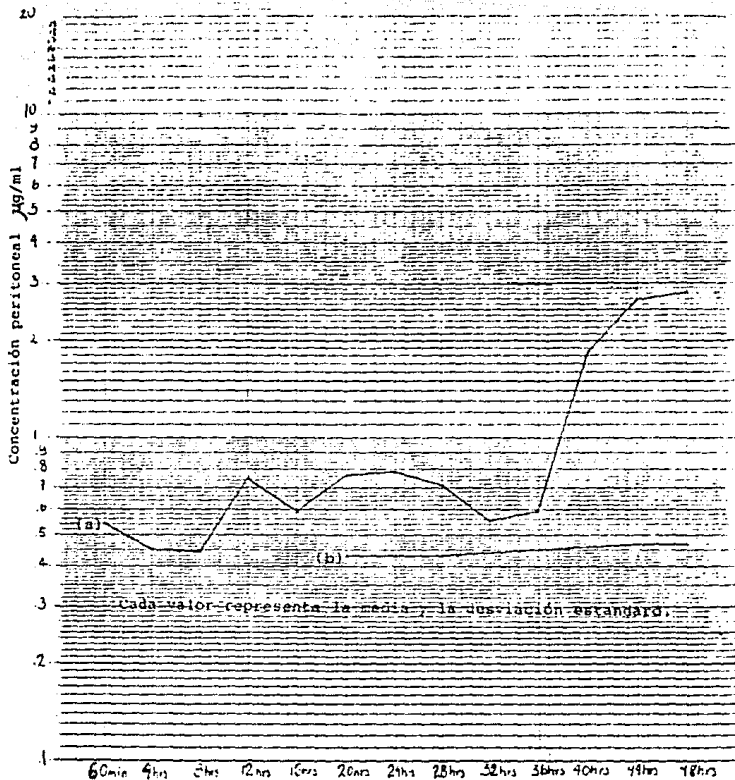


Figura 5 (a) Niveles en líquido peritoneal de la mezcla de penicilinas (G sódica 100,000 UI/ml y G procaínica 300,000 UI/ml) en los caballos del grupo "A" después de su administración por vía intramuscular a dosis de 12,500 UI/Kg cada 6 horas durante 48 horas.

(b) Niveles en líquido peritoneal de la mezcla de penicilinas (G sódica 100,000 UI/ml y G procaínica 300,000 UI/ml) en los caballos del grupo "B" después de su administración por vía intramuscular a dosis de 50,000 UI/Kg cada 24 horas 2 veces.

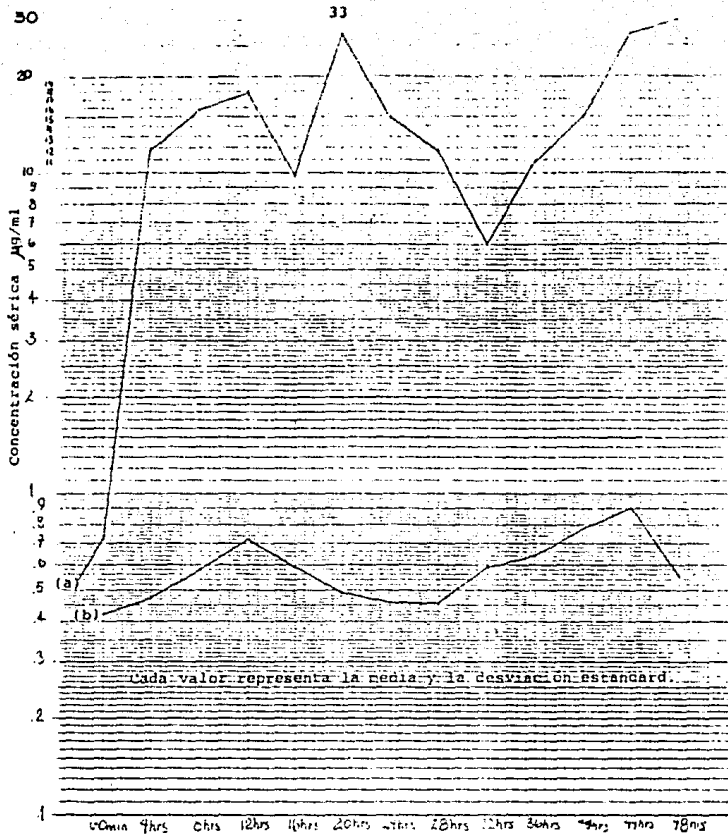


Figura 6 (a) Niveles séricos de la mezcla de penicilinas (G sódica 100,000 UI/ml y G procaínica 300,000 UI/ml) en los caballos del grupo "A" después de su administración por vía intramuscular a dosis de 12,500 UI/Kg cada 6 horas durante 48 horas.

(b) Niveles séricos de la mezcla de penicilinas (G sódica 100,000 UI/ml y G procaínica 300,000 UI/ml) en los caballos del grupo "B" después de su administración por vía intramuscular a dosis de 50,000 UI/Kg cada 24 horas dos veces.

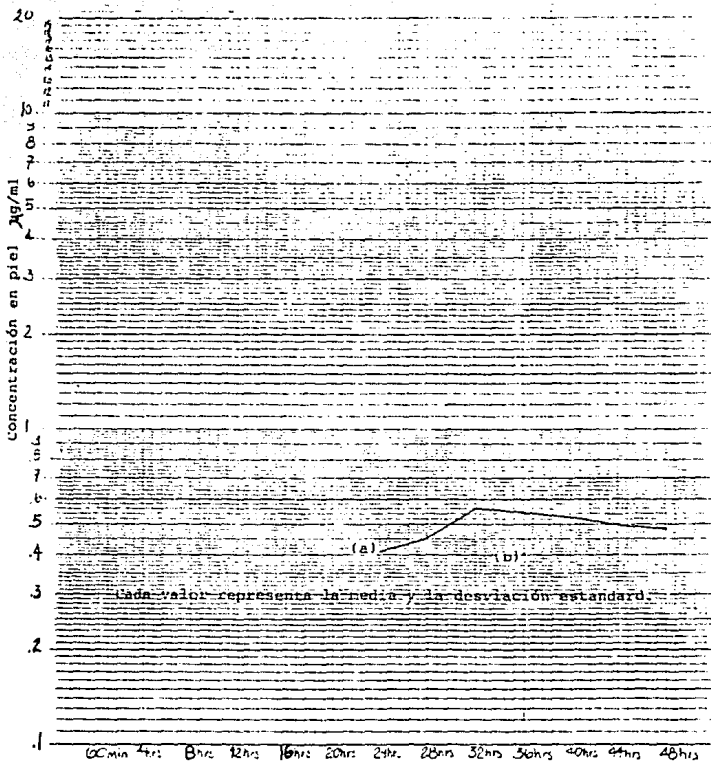


Figura 7 (a) Niveles en piel de la mezcla de penicilinas (G sódica 100,000 UI/ml y G procaínica 300,000 UI/ml) en los caballos del grupo "A" después de su administración por vía intramuscular a dosis de 12,500 UI/Kg cada 6 horas durante 48 horas.

(b) Niveles en piel de la mezcla de penicilinas (G sódica 100,000 UI/ml y G procaínica 300,000 UI/ml) en los caballos del grupo "B" después de su administración por vía intramuscular a dosis de 50,000 UI/Kg cada 24 horas dos veces.