

84201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

"EFICACIA DEL METRONIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA PODODERMATITIS EN EL GANADO ESTABULADO"

T E S I S
Que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
p r e s e n t a
IRMA TOVAR CORONA

Director de Tesis:
M.V.Z. RAFAEL ORDOÑEZ MEDINA

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1990

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	<i>Pag.</i>
<i>Resumen</i>	1
<i>Introducción</i>	2
<i>Etiología</i>	2
<i>Cuadro Clínico</i>	3
<i>Resistencia bacteriana</i>	4
<i>Uso terapéutico del Metronidazol en las infecciones ocasionadas por gérmenes anaerobios</i>	7
<i>Farmacocinética</i>	8
<i>Material y Métodos</i>	10
<i>Resultados</i>	11
<i>Conclusiones</i>	14
<i>Bibliografía</i>	15

T I T U L O

EFICACIA DEL METRONIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA PODODERMATITIS DEL GANADO ESTABULADO.

R E S U M E N

Se seleccionaron 20 pacientes con diagnóstico clínico de podermatitis infecciosa, mediante distribución al azar. Se formaron dos grupos de 10 pacientes cada uno, recibiendo el primero tratamiento de tetraciclina (11 mg/Kg al día) durante 4 días y al segundo Metronidazol -- (20 mg/Kg al día) durante 4 días.*

Durante el periodo de tratamiento se tomaron en consideración parámetros clínicos y de laboratorio.

Se concluye que los resultados fueron semejantes en ambos lotes y se sugiere la utilización del metronidazol en casos en los que debido a la resistencia bacteriana los antibióticos no han sido eficaces.

* EMBRYL (LABORATORIOS RHONE MERIEUX)

INTRODUCCION

Siempre ha sido de mucho interés el estudio del individuo con respecto a su medio ambiente y en especial a su vida de relación, la cual depende en gran parte del buen funcionamiento de su aparato locomotor. Por el contrario, si existen alteraciones de tipo incapacitantes el individuo se torna improductivo ya que no puede desplazarse, impidiendo así su adecuado manejo zootécnico.

En el Ganado Bovino, la Pododermatitis, es responsable del 40 al 60% de las cojeras, Esto ocurre en todos los tipos de ganado, sobre todo en los meses de verano e invierno (4, 19).

La Pododermatitis es una enfermedad infecciosa de los bovinos caracterizada por la inflamación del espacio interdigital, la región de la cuartilla y el rodete coronario.

La enfermedad es importante económicamente debido a la cojera, pérdida de peso y reducción de la producción láctea. Aunque la morbilidad suele ser baja en ocasiones puede llegar hasta un 25% del hato (8).

Este padecimiento no es mortal pero puede ser preciso sacrificar algunos animales por la afección intensa de las articulaciones o las lesiones a otros tejidos causadas por las metástasis de la infección del pie (2, 3, 4, 8).

ETIOLOGIA

El agente causal predominante de la infección ha sido identificado como el Fusiformis necrophorus y el Bacteroides melaninogenicus actuando sinérgicamente. (2, 3). Ambos organismos son clasificados como anaerobios y son comúnmente localizados en el suelo y el estiércol. Estos producen lesiones necróticas en varias partes del cuerpo, las infecciones usualmente ocurren cuando la superficie epitelial ha sido dañada. La diseminación de la infección primaria a otra estructura puede ocurrir (2, 18, 19). Corynebacterium pyogenes y otras bacterias

han sido también cultivadas de pies afectados. (13).

CUADRO CLINICO

El primer signo de la enfermedad es la inflamación del espacio interdigital, la banda coronaria y la cuartilla. Y aparece la claudicación. La temperatura puede alcanzar hasta 40.5°C y la pérdida de peso comienza a hacerse evidente, las vacas lactantes bajan su producción, la fertilidad de los toros con frecuencia se ve disminuida, posteriormente se presenta la ruptura de la piel del espacio interdigital. Si la infección se disemina a la articulación adyacente y los tendones, el tratamiento quirúrgico puede estar indicado (2, 4, 8).

La cojera es intensa, la extremidad suele quedar colgante y el animal se queja en forma manifiesta, cuando se manipula el pie (14).

En casos avanzados la respuesta al tratamiento médico suele ser mediocre. La irritación continua y prolongada puede dar origen a la formación de masas verrugosas de tejido fibroso, fibroma interdigital en la parte anterior de la hendidura.

La naturaleza, localización y olor de las lesiones y la estación y el clima suelen ser datos suficientes para llegar al diagnóstico del padecimiento.

Procede combinar el tratamiento local con el parenteral.

El tratamiento local no debe ser usado sólo y generalmente consiste en la aplicación de unguento de sulfapiridina, tintura de yodo, cristal violeta, sulfato de cobre al 5% u otros antisépticos (4, 8).

Es muy eficaz la solución de sulfamidina sódica, sulfametazina y otras sulfonamidas por vía endovenosa. Se emplea también penicilina.

Se han utilizado otros antibióticos como Tilosina, Eritromicina, Ampicilina, Tetraciclinas y Cloramfenicol. Todas estas drogas han sido efectivas como tratamientos para la Neorobacilosis, pero la ocurrencia de cepas resistentes puede requerir de cambios en el tratamiento (2, 4, 15, 18, 19).

RESISTENCIA BACTERIANA.

Los antibióticos han transformado la práctica diaria de la medicina - más que cualquier otro adelanto en lo que va del siglo.

Alguna vez se creyó que las sulfas estaban destinadas a eliminar las enfermedades infecciosas, después, la proliferación de antibióticos - fue vertiginosa. Pero ahora se sabe que los antibióticos deben ser - prescritos con muchas precauciones, ya que así como han aumentado los agentes antibióticos, se ha incrementado la resistencia de las bacterias ante aquellos.

Debido al desarrollo de resistencias, la efectividad de algunos antibióticos, contra un gran número de bacterias se ha perdido. Esto puede depender de algunos factores como la selección inapropiada, antagonismos o factores relacionados propiamente con el organismo como resistencia bacteriana a los antibióticos (9).

En la década de los cuarenta, con la aparición de los primeros antibióticos, prácticamente la mayoría de las cepas de Staphylococcus aureus y todos los estreptococos eran sensibles a la penicilina G.

Sin embargo, para 1944 se describe por primera vez la producción de Betalactamasas que inactivaban a la penicilina. En 1951, ya había un 73% de cepas de Staphylococcus resistentes.

Para 1977 las resistencias aumentaron del 80 al 84% y actualmente es - mayor de 95% (5). Otro caso similar es el de la ampicilina que daba su excelente efectividad contra bacterias como H. influenzae, N. meningitidis y S. pneumoniae, fue utilizada como droga de primera elección, - pero ya en 1970 surgen reportes de resistencias de hasta un 25% (9).

Claramente, el desarrollo de resistencias o agentes antimicrobianos es continuo y cada vez mayor, lo que puede llevar a serias consecuencias clínicas y forzar el uso de combinación de antibióticos o buscar otras alternativas.

Con el descubrimiento por medio de experimentos de laboratorio y estudios clínicos de cepas bacterianas resistentes a múltiples antibióticos, comenzó una nueva era en el conocimiento de la genética y el estudio de los mecanismos que conducen a la rápida adquisición de resistencia. Ahora se sabe, que la información genética de algunas células es capaz de transferirse fácilmente, existen varios mecanismos mediante los cuales se modifica su composición en forma rápida. Estos mecanismos se han descrito como resistencia natural y resistencia adquirida.

La resistencia natural, también llamada intrínseca o constitucional, se presenta cuando existe una pérdida de la sensibilidad genéticamente - deteriorada, específica y permanente en una especie bacteriana y dirigida hacia ciertos antibióticos. Un gran número de antibióticos, que son muy efectivos contra bacterias Gram positivas, no tienen efectividad - contra Gram negativas.

La resistencia adquirida se da en cepas que inicialmente eran sensibles a un antibiótico y que por: 1) Mutación (cromosómica); o 2) Transferencia de material genético (extracromosómica), se vuelven resistentes.

1) Resistencia Cromosómica o Mutación. La resistencia por mutación depende de modificaciones o pérdida del material genético de una bacteria, de tal manera que una clona genotípicamente sensible, al desarrollarse en presencia de un antibiótico, puede conducir a la aparición de una - progenie en la que la descendencia posea el genotipo de resistencia. La magnitud de la mutación que lleva a la resistencia adquirida va de 1×10^6 a 1×10^{13} células, lo que corresponde a la tasa de mutación - natural.

2) Resistencia Extracromosómica. La resistencia adquirida por el mecanismo extracromosómico consiste en la transferencia de material genético de origen cromosómico o extracromosómico de una bacteria a otra. A partir de 1955, se demostró que en la mayoría de los casos, cuando hay resistencia bacteriana múltiple a varios antimicrobianos, ésta es mediada por elementos extracromosómicos, llamados plásmidos R.

Los plásmidos están constituidos de material genético accesorio (fragmentos o círculos de DNA), que varían de tamaño, desde pequeñas unidades con pocos genes, hasta grandes unidades que pueden acomodar hasta 500 genes. Tales plásmidos se pueden replicar independientemente del genoma bacteriano o integrarse al cromosoma. Algunos plásmidos tienen la capacidad de transferencia de una bacteria a otra y facilitan la diseminación de resistencia a uno o más antibióticos (5.9).

La transferencia genética de plásmidos que codifican la resistencia a los antibióticos puede afectarse por tres mecanismos:

A.- *Conjugación.* El mecanismo más importante de transferencia genética es la conjugación, ya que este proceso requiere de unos pocos minutos. Durante la conjugación una bacteria resistente entra en contacto con una bacteria sensible y ocurre transferencia directa de D.N.A. cromosómico o plásmido a través del pili sexual o factor F.

B.- *Transducción.* En este mecanismo, la resistencia de la bacteria recae sobre un virus bacteriano o bacteriófago, que actúa como vector de manera que en el contacto de célula a célula es innecesario. El bacteriófago ataca a las bacterias e inyecta su material genético a través de la pared celular bacteriana.

Una vez dentro de la bacteria, el DNA del bacteriófago se inserta en el genoma bacteriano, el cual adquiere el plásmido R de Resistencia y se replica con éste, reproduciéndose en gran número y así pasa la información para la resistencia a los antibióticos. El DNA de los bacteriófagos contiene uno o más determinantes de resistencia contra uno o más antibióticos, lo que explica la repentina aparición de resistencia entre dos o más medicamentos.

C.- *Transformación.* La transformación se inicia con la lisis bacteriana y la liberación del DNA. Fragmentos lineales o plásmidos son incorporados dentro del cromosoma de la célula. Si el DNA adquirido codifica resistencia a antibióticos, la bacteria se vuelve resistente al antibiótico en cuestión (5.9).

Lo anterior nos indica que debemos buscar nuevas estrategias para el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas en las que se han detectado algunos fracasos con los tratamientos habituales, tal es el caso de la pododermatitis, y que se caracteriza por: tratamientos prolongados para que pueda ceder la infección, recidivas, o que el paciente intectado no responda al tratamiento antimicrobiano.

USO TERAPEUTICO DEL METRONIDAZOL EN LAS INFECCIONES OCASIONADAS POR GERMENES ANAEROBIOS.

El metronidazol es activo *in vitro* contra bacilos gram negativos anaerobios, especialmente B. fragilies, 95% de sus cepas con inhibidas por 8 mg/ml o menos. Bacteroides melaninogenicos tambien es muy sensibile, casi todas las cepas son inhibidas por 2 mg/ml, o menos. Las especies de fusobacterium, son muy sensibles al metronidazol, casi todas las cepas con inhibidas por 1 mg/ml o menos (1, 11).

El metronidazol es bactericida contra anaerobios obligados. Su efecto es rápido, la comparación de la actividad bactericida de penicilina G, carbenicilina, clindamicina y cloramfenicol contra cepas de B. fragilis y Clostridium perfringens, reveló que el metronidazol era el más rápido en la actividad bactericida, y la clindamicina la más lenta.

No hay antagonismos entre el metronidazol y otros antibióticos (5,11)

El metronidazol es activo contra protozoarios anaerobios, que incluyen Trichomonas vaginales, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, y Balantidium coli. Es un fármaco alternativo de la clindamicina para tratar infecciones graves por microorganismos anaerobios. En esta infecciones, el fármaco suele administrarse por vía intravenosa a razón de - 7.5 mg/kg. de peso.

Debido a que muchas infecciones son mixtas ya que participan gérmenes aerobios y anaerobios, suele ser necesario combinarlo con un antimicrobiano activo contra bacterias aerobias. La mayor parte de estas infecciones también exigen intervención quirúrgica adecuada (6, 7, 10, 12).

El fármaco ha sido eficaz para tratar la bacteremia y la endocarditis por bacilos Gram negativos anaerobios (*F. Necrophorus* y *B. Fragilis*), incluidas cepas resistentes a clindamicina y cloramfenicol (17). Es eficaz para la osteomielitis y la artritis séptica causadas por bacterias anaerobias (7).

En combinación con cirugía, se ha empleado con buen éxito para tratar la gangrena gaseosa (16).

El metronidazol es rápidamente bactericida contra gérmenes susceptibles y no es sensible a las betalactamasas producidas por muchas bacterias anaerobias. No se ha informado de resistencia mediada por plásmidos.

El metronidazol fue descubierto en Francia en 1957 y se convirtió en el fármaco de elección para tratar la tricomoniasis. Después se comprobó que era eficaz en la amibiasis y la giardiasis (5, 16).

El metronidazol es un fármaco de Nitroimidazol: 1 (Beta-Hidroxietil)-2-Metil-Nitroimidazol. Su peso molecular es bajo (p.m.171) que difunde igualmente bien al interior de bacterias aerobias y anaerobias (11). La característica común de los microorganismos sensibles es que son anaerobios y poseen proteínas para transporte de electrones con potencial de óxido reducción bajo. Estas proteínas pueden reducir el radical nitro del metronidazol por una reacción química no enzimática (1, 5). La reducción tiene papel doble: disminuye la concentración intracelular del fármaco no modificado y de esta manera conserva un gradiente que fomenta la captación, y genera compuestos tóxicos para la célula. La toxicidad no es mediada por los productos últimos de la reducción, sino por compuestos intermedios inestables o por radicales libres. Estos productos tóxicos pasajeros se conjugan al DNA e inhiben la síntesis del mismo, lo que origina la muerte celular (1, 5).

FARMACOCINETICA

La dosis administrada por vía intravenosa produce una concentración -

sérica máxima al terminar la inyección. Esta concentración sérica disminuye gradualmente con una semivida de 8 horas. Con un régimen de dosis repetidas, la concentración sérica aumenta progresivamente.

El metronidazol presenta conjugación de 1 al 25%, el que no haya conjugación importante a las proteínas y la pequeñez de la molécula facilita la distribución adecuada en tejidos y líquidos corporales. En consecuencia, el fármaco tiene un volumen grande de distribución. Llega adecuadamente al líquido cefalorraquídeo, líquido seminal, secreciones vaginales, saliva y leche (1,6). Se logran concentraciones adecuadas en el líquido de empiema y el absceso hepático (20).

El fármaco se introduce fácilmente en tejidos pélvicos y la concentración alcanzada en el miometrio o en el hueso alveolar son más o menos iguales a las séricas (10, 20).

La mayor parte del metronidazol administrado se metaboliza en el hígado.

Los metabolitos se excretan por la orina (1, 5).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 20 pacientes pertenecientes al Rancho Cantarranas, ubicado en el municipio de Teoloyucan, Edo. de México, con diagnóstico clínico de necrobacilosis. Al paciente incluido se le practicó examen clínico general y biometría hemática, al inicio del padecimiento y al finalizar el tratamiento.

Se establecieron dos grupos, uno testigo y otro experimental escogidos al azar. Al primero se le instauró el tratamiento habitual a base del uso de tetraciclina (11 mg/kg al día), durante 4 días y al lote experimental se le aplicó la dosis recomendada para el tratamiento de infecciones por anaerobios de 20 mg/kg al día, durante 4 días. (*).

Todos los pacientes se manejaron igual respecto a dieta, condiciones de estabulación y métodos terapéuticos locales a base de limpieza, aplicación de sulfato de cobre al 5% y colocación de un apósito.

(*). ENTRYL

RESULTADOS

Los días de tratamiento fueron de 4 en ambos casos.

Los parámetros que se siguieron para determinar evolución de los padecimientos, en relación a la terapéutica utilizada fueron: presencia de claudicación, dolor a la palpación, temperatura, leucocitos, neutrófilos.

- Presencia de claudicación. Todos los pacientes al inicio del tratamiento presentaban manifiesta claudicación y se dieron de alta al encontrar se ésta ausente.

- Dolor a la palpación. La comparación de los datos obtenidos del primer día - dolor a la palpación positiva-, es siempre significativa con respecto al último día del tratamiento - dolor a la palpación negativo -.

- Temperatura. En promedio se encontró en el grupo de tratamiento con metronidazol (38.8°C) y para el grupo de tratamiento tetraciclina (39°C) en el primer día de tratamiento.

Para el último día de tratamiento hubo en promedio un descenso de temperatura. En el grupo de tratamiento metronidazol de (38.2°C) y en el grupo de tratamiento con tetraciclina de (38.8°C) (FIG. I).

En el caso de los leucocitos y neutrófilos, se hicieron las comparaciones del dato inicial y el obtenido en el último día de tratamiento,

Leucocitos. Al comparar el dato inicial con el obtenido en el último día las cifras para ambos tratamientos es similar. (FIG. II).

Neutrófilos. Los resultados obtenidos son similares a los alcanzados en los leucocitos. (FIG. III).

FIGURA I
TEMPERATURA CORPORAL

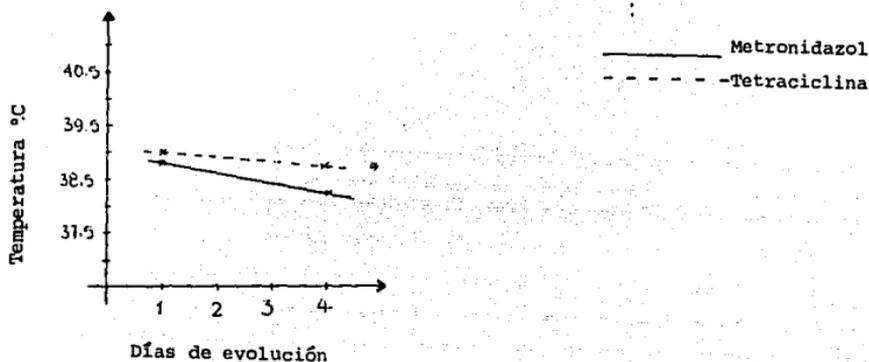


FIGURA II
No. DE LEUCOCITOS X 1000

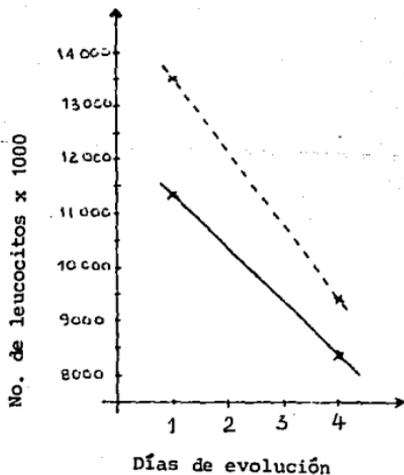
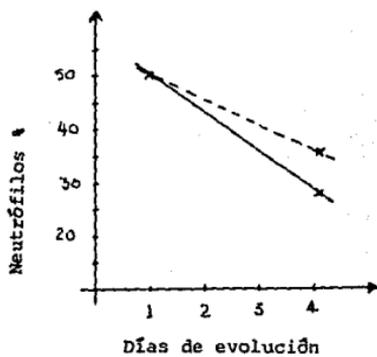


FIGURA III
PORCENTAJE DE NEUTROFILOS



CONCLUSIONES

- 1.- El metronidazol, utilizado a dosis de 20 mg. por Kg., cada 24 horas durante 4 días, es eficaz para el tratamiento de la pododermatitis del ganado bovino.
- 2.- El dolor cedió al finalizar el tratamiento en ambos lotes del estudio.
- 3.- El parámetro temperatura, para el grupo tratado con metronidazol es ligeramente inferior al finalizar el tratamiento comparado con el grupo tratado con tetraciclinas.
- 4.- Los leucocitos y neutrófilos para ambos grupos tienden a normalizarse, aunque para el grupo tratado con metronidazol este parámetro es ligeramente inferior con respecto al grupo tratado con tetraciclinas.
- 5.- La valoración clínica proporciona datos para concluir que los pacientes tratados con metronidazol a partir del quinto día se encuentran con los parámetros evaluados ya normales.
- 6.- El tratamiento con metronidazol que se propone en este trabajo resulta una alternativa útil en los casos en los que no han sido satisfactorios los tratamientos con algunos antituberculosos.
- 7.- No se detectó ningún efecto indeseable en los pacientes tratados con el metronidazol.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Amon I., Huller, H.: *Pharmacokinetics and Therapeutic Efficacy of Metronidazole and Different Dosages*. *Clin. Pharmacol.*, 1978.
- 2.- Amstutz, H.E. *Bovine Medicine and Surgery. Modern Veterinary Text Book Series*. 1980.
- 3.- Berg, J.N. And Loan R.W.: *Fusobacterium Necrophorum and Bacteroides Melanin Ogenicus as Etiologic Agents of Foot Rot in Cattle*. *Amer. J. Vet Res.* 36 (1975) 1115.
- 4.- Blood, D.C. Henderson, J.A. *Medicina Veterinaria. Ed. Interamericana*. 1974.
- 5.- Burke, A. *Clinicas Médicas de Norteamérica, Ed. Interamericana. Vol. 1* 1982.
- 6.- Eykyn, S.J., Phillips, I.: *Metronidazol and Anaerobic Sepsis*. *Br. Med. J.*, 2:1418, 1976.
- 7.- Eykyn, S.J., Phillips, I.: *Intravenous Metronidazole in the Treatment of Anaerobic Sepsis*. *Excerpta Médica*. 1977.
- 8.- Gibbons, W.J., Cattcott, E.J. *Bovine Medicine and Surgery. American Veterinary Publications, Inc.* 1970.
- 9.- González, S.N., Briones, L.E.: *Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos. Resistencia Bacteriana. Labs. Pfizer*. 1989.
- 10.- Ingham, H.R., Hall, C.J.: *The Activity of Metronidazol Against Facultatively Anaerobic Bacteria*. *J. Antimicrob.* 636, 1980.
- 11.- Ings, R.M., Constable, F.L.: *The Metabolism of Metronidazole, Biochem. Pharmacol.* 1966.
- 12.- Jawetz, E., Melnic, J. *Manual de Microbiología Médica. Ed. El Manual Moderno, S.A.* 1975.

- 13.- Jensen, R., Mackey, D.R.: *Disease of Feedlot Cattle*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1965.
- 14.- Kelly, W.R., *Diagnóstico Clínico Veterinario*. CECSA. 1981.
- 15.- Merck. *Manual de Veterinaria*. 1978.
- 16.- Müller, M., Lindmark, D.G.: *Mode of Action of Metronidazole on Anaerobic Microorganism*. *Ecerpta Médica*. 1977.
- 17.- O'Grady, L.R., Ralph, E.D.: *Anaerobic Meningitis and Bacteremia - Caused by Fusobacterium Species*. *AM.J. Dis. Child*. 1976.
- 18.- Piatkin, K.: *Microbiología*. Edit. Mir. Moscú. 1968.
- 19.- Shuttleworth, A.C., Smythe, R.H.: *Clínica Quirúrgica Veterinaria*. C.E.C.S.A. 1966.
- 20.- Taylor, S.A., Cawdery, A.M.: *The Use of Metronidazole in Preparation of the Bowel for Surgery*. *Proc. R. Soc. Med.* 70:481. 1977.