

124
2012



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EVALUACION CLINICA COMPARATIVA ENTRE LA EFICACIA
DE LA ROXITROMICINA Y LA DANOFLOXACINA EN EL
TRATAMIENTO DEL SINDROME NEUMONICO AGUDO DE
ETIOLOGIA NO DETERMINADA EN BECERRAS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
KATTYA DEL M. SANABRIA BERMUDEZ**

**ASESORES: MVZ., Ph. D. HECTOR SUMANO LOPEZ
MVZ. GRACIELA TAPIA PEREZ
MVZ. GERARDO MEADE MORENO**



MEXICO, D. F.

1994

**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.

**EVALUACION CLINICA COMPARATIVA ENTRE LA EFICACIA DE LA
ROXITROMICINA Y LA DANOFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DEL
SINDROME NEUMONICO AGUDO DE ETIOLOGIA NO DETERMINADA EN
ECERAS.**

**Tesis presentada ante la
División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la
Universidad Nacional Autónoma de México
para la obtención del título de
Médico Veterinario Zootecnista
por
Katty del M. Sanabria Bermúdez**

Asesores: MVZ, Ph.D. Héctor Sumano López.

MVZ. Graciela Tapia Pérez.

MVZ. Gerardo Meade Moreno.

México, D.F. 1994

DEDICATORIA

A Dios porque creo en él como el
ciego cree en el sol, no porque
lo ve, sino porque lo siente.

A mi madre, a quien amo, debo
y agradezco su confianza, apoyo,
paciencia y sobre todo, lo que soy.

A mis hermanos: Roy, Victor,
Thais, William y Geovany, a
los que doy gracias por su
apoyo incondicional moral y
económico.

A la memoria de mi hermano Taylor
que fue un ejemplo de lucha y
amor a la vida. "...y siento como
el viento acaricia mi cabello como
mi mente tus recuerdos..."

Y a ti Javier por estar
siempre junto a mi en los
buenos y malos momentos, y
sobre todo, por extenderme
la mano siempre que lo
necesite.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincera gratitud a todas aquellas personas que colaboraron junto a mí, y que hicieron posible éste estudio y sin las cuales no hubiese sido posible realizarlo.

Biol. Isabel Gracia.

MVE. Carlos Malagón Vera.

MVE. Oscar J. Uribe Cabrera.

MVE. Alberto Cuellar Acevedo.

MVE. Jesus Quezada Estrada.

MVE. Eduardo Puente.

MVE. Adolfo Kunio Yabuta.

A todos les agradezco su colaboración y sus conocimientos, así como la experiencia brindada para la realización de ésta investigación.

También agradezco los consejos de quienes tienen la experiencia en sus manos por la diaria convivencia con los animales, a Don Silvano y a Don Tavo.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
HIPOTESIS.....	9
OBJETIVO.....	9
 MATERIAL Y METODOS	
 I. Solubilización y envasado de la roxitromicina.....	
	10
II. Aplicación de los antibióticos.....	11
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	20
LITERATURA CITADA.....	23
CUADROS.....	26
FIGURAS.....	29

R E S U M E N

**SANABRIA BERNUDEZ, KATTYA. EVALUACION CLINICA COMPARATIVA ENTRE LA
EFICACIA DE LA ROXITROMICINA Y LA DANOFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DEL
SINDROME NEUMONICO AGUDO DE ETIOLOGIA NO DETERMINADA EN BECERRAS
(bajo la asesoria de: MVZ, Ph.D. Héctor Sumano López, MVZ. Graciela Tapia
Pérez, MVZ. Gerardo Meade Moreno).**

Con objeto de evaluar si el tratamiento con roxitromicina es tan eficaz como el de danofloxacina en becerras con neumonía de etiología no determinada, se realizaron estudios clínicos en 81 becerras Holstein con una edad máxima de 8 semanas y menos de 80 kg de peso, alimentadas con sustituto de leche, las cuales se clasificaron según el grado de avance clínico del síndrome neumónico en: A. de 42 becerras que empezaron con problemas respiratorios, 13 de ellas fueron tratadas con danofloxacina de las cuales 3 se curaron y 29 con roxitromicina habiéndose curado 4; B. 39 becerras que presentaron problemas respiratorios agudos, 13 se trataron con danofloxacina curándose 4 y 26 con roxitromicina curándose 9; las dosis utilizadas fueron para danofloxacina 1.25 mg/kg y para la roxitromicina 300 mg/becerra, ambos fármacos se administraron intramuscularmente una vez al día durante 5 días. Se obtuvo una eficacia global del 27 % y 24 % para la danofloxacina y la roxitromicina respectivamente, diferencia estadísticamente no significativa ($P > 0.05$), determinándose así, que no existe evidencia suficiente que indique que alguno de los dos fármacos es mejor. En el caso de su actuación como antipiréticos, sólo las becerras tratadas con danofloxacina, mostraron una rápida y ostensible disminución de la temperatura rectal, en 77 % de los casos, mientras que con la roxitromicina sólo en el 33 % existió eficacia. En la evaluación estadística la ji-cuadrada fue en ambas clasificaciones menor al punto crítico (3.99).

EVALUACION CLINICA COMPARATIVA ENTRE LA EFICACIA DE LA ROXITROMICINA Y LA DANOFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME NEUMONICO AGUDO DE ETIOLOGIA NO DETERMINADA EN BECERRAS.

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

La neumonía o neumonitis (inflamación de los pulmones), es un problema frecuente de las beceras en la mayor parte de las explotaciones (23,13), en particular, porque el sistema respiratorio bovino posee ciertas particularidades fisiológicas, que lo predisponen a enfermedades pulmonares.

Dicha predisposición está fundamentada en cuatro características morfológicas que son :

- una reducida superficie para intercambio gaseoso en comparación con las necesidades de O_2 (1),
- un reducido número de capilares por unidad de superficie alveolar e comparación con otras especies
- una extensa compartimentalización del pulmón (17), y
- una estrechez relativa de las vías respiratorias extratorácicas (27).

Los bovinos utilizan hasta sus límites su ventilación basal en condiciones fisiológicas, porque su superficie alveolar es poca en comparación al consumo total de O_2 .

De esto resultan tres consecuencias mayores :

- primeramente, su reserva ventilatoria es reducida, lo que representa un problema mayor en condiciones patológicas(26),

- segundo, el costo energético de su respiración es proporcionalmente más elevado que en otras especies (8),
- tercero, la velocidad del flujo del aire en las vías áreas es proporcionalmente más elevada, lo que predispone a lesiones intraluminales, especialmente a nivel de ciertos estrechamientos.

La compartimentalización intensa del pulmón bovino presenta una ventaja relativamente menor y tres inconvenientes mayores. La única ventaja es que su lobulación tiende a localizar los focos patológicos y a limitar su extensión (11). Por una parte la presencia de dichas estructuras inter-lobulares e inter-lobulillares modifica las propiedades elásticas del pulmón de los bovinos, haciéndolo proporcionalmente menos eficaz. Por otra parte, esta hiperlobulación atenua los efectos benéficos de la interdependencia entre regiones pulmonares contiguas, es decir la estimulación por zonas adyacentes sanas de la ventilación de zonas patológicas. Pero el inconveniente mayor de esta especificidad anatómica es la ausencia de ventilación colateral entre los diferentes lóbulos pulmonares, por lo que toda zona pulmonar que se sitúa después de una obstrucción bránquica es irremediamente condenada a ya no ser ventilada (15, 19).

La naturaleza de las agresiones que pueden conducir a lesiones inflamatorias del pulmón es muy variable: infecciosa (bacterias, virus, micoplasmas), tóxica (3 metil-indol), alérgica (esporas de actinomicetos termófilos) o parasitaria (Dictyocaulus viviparus, por ejemplo).

A pesar de esta diversidad, es importante tener en mente que la estructura de la lesión de una neumopatía inflamatoria no es más que

la expresión morfológica de un terreno histológico modificado consecutivamente a las interacciones que sobrevienen entre un agente etiológico (o varios) y el tejido pulmonar, dotado de sus diferentes sistemas de defensa (7).

Dentro de las causas más comunes de infecciones en vías respiratorias altas se citan :

- + Laringitis por: - Fusobacterium necrophorum (+/- asociado a Actinomyces pyogenes, Bacteroides nodosus).
- Haemophilus somnus (24).

Con relación a las vías respiratorias bajas :

- + Bronconeumonías por : Asociaciones de -Mycoplasma/Pasteurella, Virus Pasteurella.
- Pasteurella multocida, P. haemolytica, Mycoplasma (24).
- + Pleurobronconeumonías por: Pasteurella haemolytica
- Haemophilus somnus, - Mycoplasma mycoides absp. mycoides
- Chlamydia psittaci - Mycobacterium bovis (24).

De las etiologías más comunes destacan las neumonías bacterianas, por lo que se han propuesto una enorme cantidad de alternativas antibacterianas, tanto por su espectro como por su farmacocinética. En éste último punto destaca cierto agente que combina una distribución adecuada a tejidos del aparato respiratorio con un espectro y potencia antibacteriana importante, como es el caso de la Danofloxacina (Advocin; Pfizer) fluoroquinolona de tercera generación, cuyo sitio de acción es la ADN girasa o topoisomerasa II, enzima esencial para la replicación del material genético bacteriano. De ahí el carácter bactericida de las fluoroquinolonas. Un punto importante que se ha destacado en el uso de la danofloxacina es su notable

distribución a tejido pulmonar con una proporción de 4.1-7 a 1 con respecto al plasma, lo que significa 500 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para algunos patógenos comunes, incluyendo los micoplasmas. El gran volumen de distribución fue confirmado por una alta y rápida penetración del fármaco en las secreciones y tejido del tracto respiratorio. En todas las estructuras (tejido pulmonar, mucosa bronquial, secreciones bronquiales, y secreción nasal), la administración de la danofloxacin alcanzó el pico 1 hora después de su administración. Recientes estudios de la farmacocinética en becerras, indican un gran volumen de distribución y altas concentraciones persistentes en tejido pulmonar. Esta información sugiere su enorme potencial para el tratamiento de neumonía. Después de la aplicación intramuscular en bovinos, se logran concentraciones plasmáticas en una hora y se elimina con una vida media de 2.9 horas, además tiene la ventaja de ser muy poco tóxica (25). Como dato curioso, se informa que se necesitan más de 5 frascos de 100 ml de las presentaciones comerciales de danofloxacin para inducir efectos tóxicos en un cerdo de 10 kg. Tampoco se ha detectado que alguna asociación aumente la toxicidad de estos medicamentos bajo condiciones prácticas en veterinaria (6,9,10,16,25). Por otra parte, se han elegido nuevos macrólidos de larga permanencia en el organismo como la Tilmicosina para la terapia de infecciones respiratorias pero por su menor distribución a pulmón no son de primera elección (10,25). De los nuevos macrólidos con que cuenta la medicina humana, está la roxitromicina, derivado semisintético de la eritromicina a la que se le ha añadido una oxima que le confiere mayor penetrabilidad tisular e incluso acción intracelular. Siendo más

rápidamente bactericida que la eritromicina. Además de su actividad antibacteriana directa, se ha demostrado que la roxitromicina aumenta la actividad adhesiva y quimiotáctica de los polimorfonucleares (PMN), siendo éstas las funciones básicas que le permiten a éstos llegar al sitio de la infección (21).

Labro et al. (14), observaron que la roxitromicina aumentó significativamente la actividad fagocítica y bactericida in vitro de los PMN contra S.aureus, mientras que el efecto estimulador de la eritromicina fue mucho menos pronunciado (14).

Por otra parte, la vida media de eliminación de la roxitromicina es seis veces más prolongada que el parámetro correspondiente de la eritromicina. Los perfiles de concentración plasmática y la prolongada vida media de la roxitromicina, sugieren que podría ser superior a los macrólidos existentes. Además de su actividad antimicrobiana directa, los antibióticos tienen otras propiedades biológicas que pueden permitirles la interacción con las células huésped (*).

Algunos microorganismos, son capaces de crecer dentro del fagocito, por lo que el tratamiento de las infecciones causadas por estos patógenos dependerá de la interacción antibiótico-patógeno fuera de las células huésped y de la penetración del antibiótico dentro de las mismas para interactuar con el patógeno y también influir en la función celular. Dentro de la célula fagocítica, la roxitromicina se concentra en

* (*) Información Técnica . Roxitromicina . Perfil de un nuevo antibiótico. Grupo Russell, S.A. México.

fagocitosis, y por lo tanto los patógenos pueden sobrevivir dentro de los fagocitos, fijarse a los lisosomas y entrar en contacto con la roxitromicina. De esta manera, la roxitromicina es eficaz contra patógenos capaces de crecimiento intracelular (12).

La eliminación de la roxitromicina se determinó después de una dosis única de 150 mg la cual se recuperó en un 53% en las heces, 13 % como excreción pulmonar y 7 % en la orina (18).

La experiencia clínica con roxitromicina ha demostrado buena eficacia y tolerancia en el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias altas, bajas y neumonías, con una tasa de curación clínica del 90 % en pacientes humanos (2,5,22).

La roxitromicina es un compuesto activo eficaz contra los más frecuentes patógenos respiratorios. Siguiendo la administración de 150 mg oralmente, se observa una pronta penetración del componente en las secreciones bronquiales de pacientes críticamente enfermos. Concentraciones elevadas superiores a la CMI de los patógenos susceptibles más comunes son alargadas y mantenidas hasta la siguiente administración (20).

La experiencia clínica con roxitromicina ha demostrado una eficacia buena y una tolerabilidad con 150 mg dos veces al día. Desde el punto de vista farmacocinético, un macrólido como la roxitromicina, con una absorción favorable y una eliminación prolongada, debe ser considerado para una dosificación de una vez al día.

Nilsen et al. (20), evaluaron la conveniencia de dosificar con 150 mg dos veces al día contra 300 mg una sola vez de roxitromicina, determinando que la media de los niveles del fármaco en el suero 12 horas después de la dosis de 150 mg y 24 horas después de la dosis de 300 mg, fueron de 2.50 y 2.55 µg/ml, respectivamente, indicando la necesidad de una dosificación menos frecuente con la roxitromicina (4).

Dada la susceptibilidad de los bovinos a las infecciones de las vías respiratorias bajas y en virtud de la necesidad de contar con agentes antibacterianos potentes y eficaces, se consideró necesario llevar a cabo un estudio clínico, comparativo en becerras tratadas con Roxitromicina y Danofloxacin, debido al elevado volumen de distribución a tejido pulmonar de ésta última y a su potente actividad antibacteriana (6,9,10,25).

HIPOTESIS : El tratamiento con roxitromicina de becerras con neumonías de etiología no determinada, es tan eficaz como el logrado con danofloxacin.

OBJETIVO : Evaluar si el tratamiento con roxitromicina es más o tan efectivo como el de la danofloxacin para becerras con neumonía de etiología no determinada.

MATERIAL Y METODOS

I. Solubilización y envasado de la Roxitromicina.

Se evaluó la eficacia de la roxitromicina para el tratamiento de neumonías bacterianas en el Centro de Recría para ganado lechero Dr. Alberto Fernández, Calamanda Km 186.5 carretera a Querétaro, para lo cual, se utilizaron 81 becerros que se encontraron en la fase activa de neumonía. Se utilizaron 50 g de sal pura de roxitromicina, fabricada en octubre de 1993 por Fermic, S.A. de C.V., con la cual se realizaron diferentes pruebas de solubilidad para determinar el vehículo ideal con el propósito de ser aplicada intramuscularmente. Una vez determinada la solubilidad y estabilidad de la solución por espectrofotometría, se procedió a establecer la relación entre los vehículos, la cual fue de 50 % de alcohol etílico (C_2H_5OH) y 50 % aforando con glicerina ($C_3H_5(OH)_3$). Se consideró que 5 ml sería a un volumen adecuado para ser inyectado a una becerro de 60 kg y para transportar 300 mg de roxitromicina. Posteriormente, se pesaron las cantidades necesarias para preparar 100 ml en cinco repeticiones. Las cantidades se pesaron en una balanza analítica para minimizar errores. Una vez pesada la roxitromicina, se disolvió en el alcohol para después aforar con la glicerina en un matraz de fondo plano, solución que posteriormente se terminó de homogenizar con un agitador Vortex. Una vez preparada la solución antibiótica se procedió a esterilizar los envases, cada envase se lavó se enjuagó con alcohol y cubrió con gasa y papel para ponerse a esterilizar en una autoclave a 15 libras de presión por 30 minutos.

Posteriormente se preparó un matraz de fondo plano al cual se le conectó una bomba de vacío y en la boca se le colocó un filtro Millipor de 25 μ m sobre del cual se colocó otro matraz para recibir la solución antibiótica. Ya esterilizada la solución se envasó y selló con una engargoladora manual. Todo el procedimiento se realizó en una campana de extracción con flujo laminar para evitar contaminación de la solución; el proceso se llevó a cabo en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

II. Aplicación de los antibióticos.

Los antibióticos se aplicaron en becerras de la raza Holstein sometidas a idénticas condiciones de manejo; todas se encontraban en becerrerías y se alimentaron a las 8:00 AM y 14:00 PM con dos litros de sustituto de leche y concentrado a libre acceso, sometidas a igual temperatura ambiental en las salas, donde se pudo regular por medio del manejo de puertas (con una temperatura media de 20 °C).

Se procedió a auscultar las becerras que presentaron signos respiratorios; una vez revisadas se pesaron, escogiéndose únicamente las que pesaron 60 kg o menos. Posteriormente se revisó su historia clínica para elegir solamente las que no tenían tratamientos con antibiótico por lo menos 15 días antes a la subsiguiente aplicación de roxitromicina o danofloxacin según el caso, y no pasaran de las 8 semanas de edad. Una vez confirmado que cumplieron con los requisitos, los animales seleccionados se clasificaron según los signos y grado de avance neumónico que presentaron. Las

becerras se dividieron por medio de sorteos aleatorios en dos grupos R y D, para las tratadas con roxitromicina y las tratadas con danofloxacina, respectivamente; el grupo de danofloxacina constó de 28 animales y el de roxitromicina de 59. Estos grupos se subdividieron en tres categorías A, B y C, según la condición en que se encontraron los animales. En cada categoría se formaron dos grupos, los tratados con roxitromicina R.A y los tratados con danofloxacina D.A y así sucesivamente para cada categoría.

En la categoría A. se incluyeron las becerras que comenzaban a presentar problemas respiratorios con los siguientes signos: tos, secreción serosa, anorexia, depresión, taquicardia (110-130) (2) y estertores húmedos con sonidos audibles de inspiración y espiración completos.

En la categoría B. se incluyeron las becerras en fase más avanzada de enfermedad pulmonar y con los siguientes signos : frecuencia respiratoria aumentada (70-90) (2), taquicardia (110-130) (2), aumento de la temperatura corporal (40-42 °C) (2), secreción mucopurulenta bilateral, pelaje hirsuto, de aspecto demacrado, rones pleurales marcados a la auscultación y congestión conjuntival moderada.

Por último, en la categoría C. se incluyeron aquellas con mayores problemas respiratorios y que presentaron : disnea marcada con taquipnea superficial, cabeza extendida, ollares dilatados, codos en abducción, gruñidos a la espiración, amplias zonas de consolidación pulmonar, rones pleurales y congestión conjuntival marcada.

En las tres categorías las becerras se trataron con 300 mg de roxitromicina dosis única, una vez al día, vía intramuscular, durante cinco días. La danofloxacin se administró a razón de 1.25 mg por kilogramo de peso, una vez al día por cinco días, vía intramuscular, como lo recomienda el fabricante.

En el Cuadro 1 se presenta el arreglo del modelo experimental propuesto, en el que cada becerro se clasificó conforme a tres observadores independientes.

Cuadro #1: Distribución de las becerras según su clasificación y tratamiento		
Tratamiento	No. de Becerras	Clasificación
R	29	A
R	26	B
R	4	C
D	13	A
D	13	B
D	2	C
A.B.C. Clasificación según los signos clínicos presentados		

Se realizaron dos observaciones independientes de manera ciega por dos clínicos entrenados con la clasificación propuesta. Para identificar curación total, parcial o no curación, conforme a criterios básicos de :

I.- Frecuencia respiratoria, cardíaca y apetito normales, ausencia de secreciones, sin ruidos respiratorios, sin depresión, y en estado general bueno.

II.- Apetito, frecuencia respiratoria y temperatura corporal normales, pero con disnea al ejercicio moderado y roces.

III.- Cansancio rápido, disnea en reposo, periodos alternantes de jadeo y sonidos bronquiales incrementados.

Las becerras se continuaron evaluando cuatro días post-tratamiento para reafirmar el diagnóstico, y en el caso de las tratadas con roxitromicina hasta seis días para observar el tiempo de absorción del medicamento y desaparición de la inflamación.

Dadas las funciones categóricas de cura o no cura se utilizó un análisis de ji-cuadrada para detectar si existió una diferencia entre ambos tratamientos.

No se utilizaron testigos no tratados, tanto porque los productores no lo permitieron y porque se conoce que la historia natural de la enfermedad tiene alta mortalidad y no sería ético (2,9,3).

Se realizaron evaluaciones clínicas diariamente para identificar la velocidad de desaparición de los signos patológicos.

RESULTADOS

Del estudio se obtuvieron los siguientes resultados.

En la clasificación A., donde se incluyeron las becerras que empezaban con problemas respiratorios como tos, secreción mucosa, anorexia, depresión, taquicardia (110-130), estertores húmedos y sonidos audibles de inspiración y espiración completos. De un total de 13 becerras tratadas con danofloxacina 3 resultaron no curadas, 7 parcialmente curadas y 3 curadas. Con la roxitromicina se trataron 29 becerras de las cuales 11 resultaron no curadas, 14 parcialmente curadas y 4 totalmente curadas, para un total de 42 becerras tratadas (Cuadro 2).

En la clasificación B., donde se agruparon las becerras en fase más avanzada de la enfermedad pulmonar, con frecuencia respiratoria aumentada (70-90), aumento de la temperatura corporal (40-42 °C), taquicardia (110-130), secreción mucopurulenta bilateral, pelo hirsuto, roces pleurales marcados y congestión conjuntival moderada. Fueron tratadas 39 becerras, de las cuales 13 fueron para danofloxacina, obteniendo 4 becerras no curadas, 5 parcialmente curadas y 4 totalmente curadas. Con roxitromicina se trataron 26 becerras de las cuales 13 no se curaron, 4 resultaron parcialmente curadas y 9 totalmente curadas (Cuadro 3).

Para la clasificación C., donde se incluyeron las becerras con problemas respiratorios de tipo crónico, con disnea marcada, taquipnea superficial, cabeza extendida, ollares dilatados, codos en abducción, gruñidos a la espiración, amplias zonas de consolidación pulmonar y roces pleurales marcados. Se trataron 6

becerras de las cuales a 2 se les aplicó danofloxacin y ambas resultaron parcialmente curadas. Para roxitromicina fueron 4 becerras de las cuales 3 no se curaron y 1 resultó parcialmente curada, estas becerras no se consideraron dentro de la evaluación por ser un tamaño muy reducido de muestra.

En todas las becerras tratadas con roxitromicina, en el sitio de aplicación hubo un notable aumento de volumen y datos de inflamación que causó la aplicación de la misma. Dicha inyección produjo gran dolor y tardó en desaparecer entre 4 y 6 días después de la inyección con roxitromicina.

La evaluación estadística, se basó en un análisis por ji-cuadrada, la cual comparó las dos clasificaciones y sus tratamientos, determinando así la magnitud de las desviaciones, la cual fue comparada con un valor de tabla. Los datos relevantes de éste análisis se presentan en el Cuadro 4. En dicho Cuadro se puede apreciar que la ji-cuadrada, para las becerras de la clasificación A.

fue de 1.1, dato que entra en la curva dentro de la zona de no rechazo, por lo que se acepta la hipótesis nula. Esto es, que los datos sobre los cuales se basa la prueba no proporcionan evidencia suficiente para rechazarla; dicho de otro modo, no hay diferencia entre los tratamientos.

Para las becerras de la clasificación B., la ji-cuadrada fue de $2.7 < 5.99$, por lo tanto se acepta la hipótesis nula para ésta clasificación, lo cual indica que no existe diferencia entre los tratamientos, dado que los datos sobre los que se basa la prueba no proporcionan evidencia suficiente para rechazar la hipótesis.

En el caso de la danofloxacina, el porcentaje de eficacia global fue de 27 %, basado en el hecho de que de 26 becerras tratadas con éste medicamento 7 resultaron totalmente curadas. Para la roxitromicina el porcentaje de eficacia global fue de 24 %, ya que de 55 becerras tratadas con roxitromicina, 13 resultaron totalmente curadas (Ver Cuadro 5).

En el Cuadro 6 se pueden observar los porcentajes con relación a la reducción de la pirexia que mostró la danofloxacina, resultado que indica que éste fármaco tuvo mejor respuesta para bajar la pirexia en 77 % de los casos, mientras que solamente en un 11.5 % de las becerras se debió utilizar antipiréticos, ya que por sí sola la danofloxacina no fue eficaz, el restante 11.5 % de las becerras se dieron como negativas ya que fueron retiradas del tratamiento al no ceder la pirexia y no mejorar de su estado neumónico. Por otro lado, la roxitromicina (Cuadro 7) mostró un bajo porcentaje de eficacia antipirética (33 %), en comparación a la danofloxacina, en consecuencia, en mayor porcentaje de casos (34 %) fue necesaria la utilización de antipiréticos y el 33 % de los casos restantes fueron dados como negativos, en iguales condiciones que la danofloxacina. La reducción de la pirexia se presentó dentro de las 24 horas de iniciado el tratamiento con danofloxacina y persistió a través y después del mismo.

En la Figura 1. se presenta la actitud de una becerro que tuvo neumonía de la clasificación A., después del tratamiento con danofloxacina, la cual presentaba los siguientes signos: depresión, polipnea, secreción mucosa bilateral y a la auscultación se le escuchaban rones pleurales en lobulos apicales. Después de los

5 días del tratamiento, a ésta becerra se le diagnosticó curación total.

En la Figura 2, se presenta la actitud típica de una becerra de clasificación A., antes del tratamiento con roxitromicina y que presentaba disnea, secreción mucosa con hilos de purulenta, depresión y postración, además a la auscultación presentó rones pleurales. Después del tratamiento su diagnóstico final fue curación total.

En la Figura 3, se presenta la actitud de una becerra con clasificación A., después del tratamiento con danofloxacin cuyos signos más relevantes fueron lagrimeo, secreción mucosa bilateral y depresión, a la auscultación presentaba ligeros rones pleurales su diagnóstico final fue de no curación. También se puede observar el estado de alerta y estres.

En la Figura 4, se presenta la actitud de una becerra clasificación A., después del tratamiento con roxitromicina y que presentaba depresión, secreción mucosa bilateral, pelo hirsuto y postración, su diagnóstico fue de no curación por persistencia de rones pleurales.

En la Figura 5, se presenta la actitud de una becerra clasificación B., antes del tratamiento con danofloxacin, cuyos signos fueron polipnea superficial, moco bilateral, pelo hirsuto y depresión, su diagnóstico fue de curación total.

En la Figura 6, se presenta la actitud de una becerra clasificación B., antes del tratamiento con roxitromicina y que presentaba tos, poca secreción mucopurulenta, caquexia, pelo hirsuto, cabeza baja, codos en abducción, postración y polipnea; a la

auscultación se le escuchaban rones pleurales en ambos lados del pulmón. Su diagnóstico final fue de curación total.

En la Figura 7, se presenta la actitud de una becerro clasificación B., después del tratamiento con danofloxacin y que presentaba el pelo hirsuto, depresión, polipnea, secreción mucosa bilateral, tos, codos en abducción, a la auscultación presentó rones pleurales. Su diagnóstico fue de no curación.

En la Figura 8, se presenta la actitud de una becerro clasificación B., después del tratamiento con roxitromicina cuyos signos fueron pelo hirsuto, tos, cabeza extendida, anorexia, secreción mucosa moderada, a la auscultación presentaba rones pleurales marcados a ambos lados del pulmón, su diagnóstico final fue de no curación.

DISCUSION

La determinación de la eficacia clínica de los dos tratamientos con danofloxacina y roxitromicina presenta ciertas dificultades metodológicas como lo fue el obtener un filtrado estéril de una solución tan oleosa, así como el envasado de la misma. También se presentó dificultad para el reclutamiento de becerros con clasificación C., ya que en ésta entraban los casos con problemas de tipo crónico, por lo que sólo un pequeño grupo no significativo se pudo reclutar, ya que la mayoría de las becerros que podían entrar en la clasificación sobrepasaban los 60 kg de peso, no pudiendo ser consideradas. Otro obstáculo fue el hecho de que muchas de las becerros que cumplían con los requisitos tenían tratamientos con antibióticos anteriores, lo que imposibilitó un número mayor de muestra para el estudio.

Por otro lado, también resulta necesario utilizar métodos precisos como la espirometría, para evaluar el grado de avance clínico de la neumonía, con la cual se podría medir el porcentaje exacto de afectación pulmonar, pero desafortunadamente en México no existe el método espirométrico adaptado a bovinos.

De acuerdo a los resultados obtenidos, estadísticamente se indica que para la clasificación A. el valor obtenido en ji-cuadrada fue de 1.1 y para la clasificación B. fue de 2.7, ambos datos entraron en la curva en la zona de no rechazo, por lo tanto se acepta la hipótesis nula para las dos clasificaciones. De lo anterior, se podría afirmar que no existe evidencia suficiente que pueda indicar cual de los dos fármacos fue mejor, ya que no hubo diferencias entre los tratamientos ($P > 0.05$).

Los valores porcentuales de eficacia global fueron de 27 % y 24 % para la danofloxacin y la roxitromicina respectivamente, datos muy semejantes, que determinan los resultados.

Cabe mencionar que de acuerdo a los reportes de varios investigadores, se esperaba que la danofloxacin se comportara de forma muy eficiente en el tratamiento contra neumonías, pero se observó muy baja respuesta en la recuperación y desaparición de los signos, existiendo un alto porcentaje (27 %) de becerras no curadas, idéntico al porcentaje de becerras curadas, resultado inesperado sobre todo por los informes que existen a favor de la danofloxacin a nivel mundial.

En el caso de la roxitromicina, también está reportada como una terapia de primera elección en el tratamiento de enfermedades neumónicas, pero dichos reportes son en humanos; en medicina veterinaria a nivel bovinos todavía no hay datos con los cuales pueda compararse la eficacia clínica del medicamento, sin embargo, igualmente se esperaba una respuesta satisfactoria en la terapia de las enfermedades pulmonares, pues en humanos parece ser que es muy efectiva y que inclusive tiene efecto contra mycoplasmas, además de que alcanza concentraciones altas en moco bronquial lo que sugiere un rápido volumen circulante en poco tiempo. Empero, no se puede ser tan estricto con los resultados obtenidos de la roxitromicina, pues el vehículo utilizado no fue precisamente el más adecuado; se piensa que la glicerina, vehículo utilizado para aforar la solución antibiótica, fue altamente irritante en el sitio de la aplicación, lo que provocó datos de inflamación y si se suman datos de inflamación con un vehículo irritante y de difícil absorción, se

podría pensar que el medicamento se secuestró en la zona de aplicación, no alcanzando los niveles adecuados en sangre en el tiempo preciso, consecuentemente la roxitromicina no tuvo muy buena respuesta antipirética, por lo que fue necesario ayudarse de fármacos antipiréticos específicos. Estos datos se ven reflejados en el porcentaje de eficacia antipirética de la roxitromicina que fue de 33 %, que comparado con el de la danofloxacina, 77 %, es demasiado bajo.

Por lo tanto, se podría sugerir que un vehículo con una alta biodisponibilidad mejoraría los resultados obtenidos con la roxitromicina, pues de esta forma se pueden asegurar mayores niveles circulantes de la roxitromicina y tal vez consecuentemente un efecto antipirético dentro de las 24 horas siguientes a la primer aplicación. Es importante añadir que el propilenglicol podría ser un buen vehículo para la roxitromicina, y que se pensó en él, al preparar la solución, pero desafortunadamente no se pudo conseguir por lo que se trabajó con la glicerina.

Otro punto importante a considerar a favor de la roxitromicina, es que la dosis utilizada podría aumentarse, ya que en éste estudio se trabajo con la dosis recomendada para humanos, éste es el motivo por el cual las becerras seleccionadas no debieron sobrepasar los 60 kilos de peso, ya que de esa forma se ajustaba la dosis. De tal forma que se tendrá que determinar la dosis efectiva para becerras, lo cual podría dar mejor respuesta terapéutica.

De todos los datos anteriores se puede sugerir que para estudios posteriores con roxitromicina se considere un nuevo vehículo, con una elevada biodisponibilidad, así como que se trabaje con dosis mayores a

la utilizada de 300 mg por becerro de 60 kilos. También sería interesante explorar otras vías de aplicación, considerando la intravenosa por tener un efecto más rápido sobre el organismo, además de que en becerros con neumonía hiperaguda, el médico de campo por lo general busca fármacos que se apliquen por dicha vía para asegurar una rápida recuperación y no poner en riesgo la vida de la becerro. Es importante añadir que serían de muy valiosa ayuda estudios posteriores sobre la cinética de la roxitromicina en bovinos.

En conclusión, se puede afirmar que se han abierto muchas puertas para estudiar la roxitromicina desde su farmacocinética hasta su farmacodinámica, por lo que el presente trabajo debe ser considerado como un estudio preliminar.

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

- (1).- Altman, P. L. y Dittmer, D. S. :Respiration and circulation. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, 56-57, 110-111. (1971).
- (2).- Bertrand, A., Coulet, M., Forey, F. and Fleurette, J.: Etude multicentrique de l'efficacité clinique et de la tolerance de la roxithromycin comparee a la ethylsuccinate d'erythromycin dans les infections respiratoires basses. Pathol. Biol., 5: 544-547(1988).
- (3).- Blood,D.C., Henderson, J.A. y Radostits,O.M.: Medicina Veterinaria. Interamericana. 7a ed. Madrid, España. 1992.
- (4).- Boccazzi, A. and Langer, M.: Penetration of roxithromycin into bronchial secretions. Chemotherapy, 37: 303-309 (1991).
- (5).- Charpin, J., Freour, P. and Marsac, J.: Etude multicentrique de l'efficacite clinique et de la tolerance de la roxithromycine comparee a la doxycycline dans les infections respiratoires basses. Pathol. Biol., 5: 548-551 (1988).
- (6).- Friis, C.: Penetration of danofloxacin into the respiratory tract tissues and secretions in calves. Am. J. Vet. Res., 54: 1122-1127 (1993).
- (7).- Delverdier, M., Schelcher, F., Cabanie,P., Valarcher, J.F. y Espinasse, J. : Physiopathologie des pneumopathies inflammatoires chez les bovins : mecanismes lesionnels. Point. Vet., 23: 347-354 (1991).
- (8).- Dyer,R.M., Benson,C.E. y Boy, M.G. : Production of superoxide anion by bovine pulmonary macrophages challenged with soluble and particulate stimuli. Am.J. Vet. Res., 46: 336-341 (1985).
- (9).- Giles,C.J., Magonigle, R.A., Grimshaw,W.T., et al.: Clinical pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin in cattle. J. Vet. Pharmacol.ther., 14: 400-410 (1991).
- (10).- Goubin, F., Schelcher, F. y Toutain, P.L. : Antibiotherapie pulmonaire chez les bovins : bases pharmacologiques. Point. Vet., 23 : 801-809 (1991).

- (11).- Gustin, P., Bakima, M., Lokeux, P., Lomba, F. y Van De Woestijne, K.P.: Partitioning of upper airway resistance in Friesian and double-muscled calves. *Resp. Physiol.*, 69: 299-306 (1987).
- (12).- Hand, W.: Antibiotics and phagocytic cells. *The Antimicrobic Newsletter*, no. 8. (1988).
- (13).- Jardón, S.F.: Evaluación de la crianza de reemplazos Holstein Friesian en algunas explotaciones del altiplano central de México. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., (1990).
- (14).- Labro, M., Amit, N., Babin, C. and Hakim, J.: Synergy between Ru 28965 (roxithromycin) and human neutrophils for bactericidal activity in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 30: 137-142 (1986).
- (15).- Lexeloc, P.: Particularités physiologiques et physiopathologiques de la fonction pulmonaire des bovins. *Point. Vet.*, 23: 793-799. (1991).
- (16).- Mann, D. and Frame, G.: Pharmacokinetic study of danofloxacin in cattle and swine. *Am. J. Vet. Res.*, 53: 1022-1026 (1992).
- (17).- McLaughlin, R.F., Tyler, W.S. and Canada, R.O.: A study of the subgross pulmonary anatomy in various mammals. *Am. J. Anat.*, 108: 149-158 (1961).
- (18).- McLean, A., Sutton, J., Salmon, J. and Chatelet, D.: Roxithromycin: pharmacokinetic and metabolism study in humans. *BR. J. Clin. Prac.*, 55: 52-53 (1988).
- (19).- Munro, R., Sharp, M. and Williams, R.: Acute respiratory distress syndrome in yearling cattle. *Vet. Rec.*, 18: 467-468 (1993).
- (20).- Nilson, O., Aamo, T., Zahlsen, K. and Svarva, P.: Macrolide pharmacokinetics and dose scheduling of roxithromycin. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 15: 715-765 (1992).
- (21).- Prieto, J., Minquez, F., Ortega, P., Corrales, I. and Ledema, V.: Comparative study of the effects of roxithromycin and other macrolides on polymorphonuclear white cells in vitro. *BR. J. Clin. Prac.*, 55: 38-39 (1988).

- (22).- Rahlwes, M. and Lode, H.: Prospective randomised comparison of roxithromycin and amoxicillin in nonhospital acquired pneumonia. *BR. J. Clin. Prac.*, 55: 91 (1988).
- (23).- Runnells, R.A., Monlux, W.S. y Monlux, A.W. : Principios de Patología Veterinaria. C.E.C.S.A.. México (1985).
- (24).- Schelcher, F., Valarcher, J.F., Delverdier, M., Cavanie, P. y Espinasse, J.: Diagnostic des troubles respiratoires des bovins : bases cliniques et épidémiologiques. *Point. Vet.*, 23: 339-345 (1991).
- (25).- Sumano, H.: Quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria. *Vet. Mex.*, 24 (2) 83-91 (1993).
- (26).- Tucker, A., McMurdy, I.F. and Reeves, J.T.: Lung vascular smooth muscle as a determinant of pulmonary hypertension at high altitudes. *Am. J. Physiol.*, 228: 762-767 (1975).
- (27).- Vett, H.P. and Farrell, R.: The anatomy and physiology of the bovine respiratory system relating to pulmonary disease. *Cornell Vet.*, 68: 555-581 (1978).

Cuadro #2: Becerras que entraron en la clasificación A. y sus diagnósticos para ambos tratamientos

Clasif. A	No. curadas	Parcialmente curadas	Totalmente curadas	Total
Danofloxacina	3	7	3	13
% tratadas	23 %	54 %	23 %	
Roxitromicina	11	14	4	29
% tratadas	38 %	48 %	14 %	

Cuadro #3: Becerras que entraron en la clasificación B. y sus diagnósticos para ambos tratamientos

Clasif. A	No. curadas	Parcialmente curadas	Totalmente curadas	Total
Danofloxacina	4	5	4	13
% tratadas	31 %	38 %	31 %	
Roxitromicina	13	4	9	26
% tratadas	50 %	15 %	35 %	

Cuadro # 4: Datos relevantes del análisis por ji-cuadrada para dos clasificaciones A. y B.

Clasificación	χ^2	Pto. Crítico	Resultado
A.	1.1	< 5.99	No hay diferencia entre Tx's
B.	2.7	< 5.99	No hay diferencia entre Tx's

Cuadro # 5: Porcentaje de eficacia global de la danofloxacina y la roxitromicina.

Tratamiento	No. de Becerras tratadas	No. becerras c/Cur. Total	% de eficiencia global
Danofloxacina	26	7	27 %
Roxitromicina	55	13	24 %

**Cuadro # 6: Eficacia de la danofloxacin a nivel global.
en la reducci3n de la pirexia.**

Caract.	No. de bec. tratadas	Porcentaje
Becerras a las que les baj3 la pirexia.	20	77 %
Becerras a las que les baj3 la pirexia con ayuda de antipir3ticos	3	11.5 %
Becerras a las que no les baj3 la pirexia.	3	11.5 %

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**Cuadro # 7: Eficacia de la roxitromicina en la reducci3n de
la pirexia, a nivel global.**

Características	No. de bec. tratadas	Porcentaje
Becerras a las que les baj3 la pirexia	18	33 %
Becerras a las que les baj3 la pirexia con ayuda de antipir3ticos	19	34 %
Becerras a las que no les baj3 la pirexia.	18	33 %



Figura 1. Actitud de becerro con clasificación A. después del tratamiento con danofloxacina, cuyo diagnóstico fue curación total.



Figura 2. Actitud de una becerro clasificación A. antes del tratamiento con roxitromicina, cuyo diagnóstico final fue curación total.

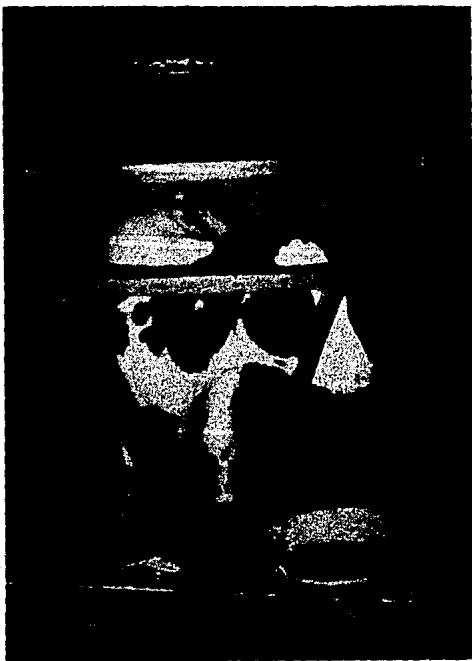


Figura 3. Actitud de una becerro clasificación A. después del tratamiento con danofloxacina, su diagnóstico final fue de no curación.



Figura 4. Actitud de una becerro clasificación A después del tratamiento con roxitromicina, su diagnóstico fue de no curación.

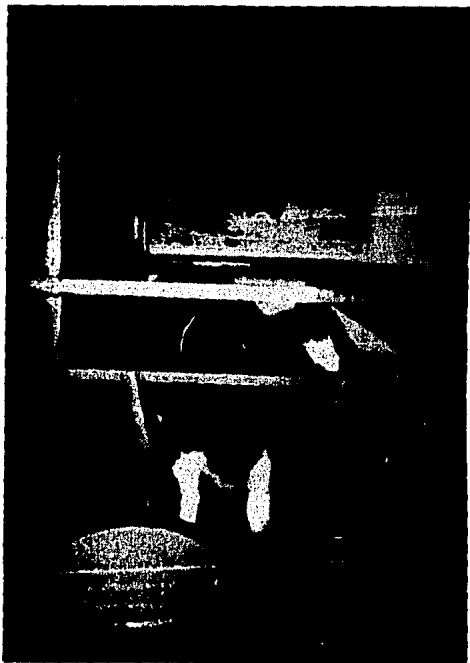


Figura 5. Actitud de una becerro clasificación B antes del tratamiento con danofloxacina, su diagnóstico final fue de curación total.



Figura 6. Actitud de una becerro clasificación B antes del tratamiento con roxitromicina, su diagnóstico final fue de curación total.



Figura 7. Actitud de una becerro clasificación B después del tratamiento con danofloxacina, su diagnóstico final fue no curación.



Figura 8. Actitud de una becerro clasificación B después del tratamiento con roxitromicina, su diagnóstico final fue no curación.