



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTTLÁN**

**COMPENDIO DE FÁRMACOS
ANTIBACTERIANOS EN MEDICINA
VETERINARIA**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
PRESENTA:**

FLOR RAMÍREZ ORTEGA

**ASESOR: M .en C. JOSÉ GABRIEL RUÍZ CERVANTES.
COASESORA: M.V.Z. SUSANA GARCÍA VÁZQUEZ.**

CUAUTTLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉX. 2005.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

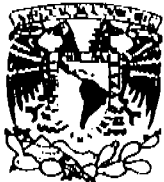
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Florencia Ramírez Ortega

FECHA: 14 de Diciembre del 2005.

FIRMA: [Firma manuscrita]



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:
Compendio de Fármacos Antibacterianos en Medicina Veterinaria.

que presenta la pasante: Flor Ramirez Ortega
con número de cuenta: 9657031-3 para obtener el título de:
Médica Veterinaria Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 28 de Septiembre de 2005

PRESIDENTE	<u>MVZ. Gilberto Ochoa Uribe</u>	
VOCAL	<u>Dr. José Gabriel Ruiz Carvantes</u>	
SECRETARIO	<u>M.C. Víctor Pérez Valencia</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MVZ. Silvano Trejo Núñez</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Dr. Miguel Angel Cornejo Cortés</u>	

Desde la aparición del hombre en la tierra se inicia la práctica de la medicina. Las medidas que emprendieron los hombres primitivos en forma no premeditada como comprimir una región anatómica, cohibir una hemorragia, lamer una llaga o espulgarse unos a otros, fueron las conductas más sencillas que anunciaron la aparición de esta profesión tan indispensable para el hombre.

Sería una pena que la raza que actualmente explora las estrellas no fuera capaz de evitar la extinción lenta o súbita de su género.

Manuel Barquín C.
Facultad de Medicina
UNAM
1989

DEDICATORIA

A mi hijo FROI que es el sol que ilumina mis días.

A mis padres DIONICIO y FRANCISCA.

Ahí un lugar para dos personas, que físicamente ya no están presentes pero que no por eso dejan de existir en mi mente, mi abuela IRENE que gracias a ella se despertó en mí el amor por mi carrera (para mí siempre fuiste una mujer fuerte). A MARY gracias por echarme porras para que yo terminara mi trabajo donde estés sabes que volveremos a estar juntas (y volveremos a reír comadre, porque el dolor no es para siempre).

A todas aquellas criaturas que dieron su vida para que yo tuviera algo de conocimiento (perdón por las molestias que les cause).

A mis gatos PANFILA, MIMI, PACHIS y sus demás hermanos; a mis perros BEN, CACHITA, TREICY, CACHUBIS Y PITIRIJA por que muchas veces le hicieron de conejitos de laboratorio para que yo practicara.

A todos aquellos animales que habitan este mundo por que me permiten realizar mi trabajo.

Por que en este mundo el amor es la fuerza que mueve muchas cosas gracias a ti CHAPARRITO por dármelo.



FLOR R. O.

Octubre 2005.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a DIOS por permitirme llegar a este momento.

A mis padres que siempre se esforzaron en darme lo mejor.

A la UNIVERSIDAD por abrirme sus puertas y permitirme ser parte de ella.

A la FES CUAUTITLÁN (y todo lo que forma parte de ella académicos, alumnos, trabajadores y animales [de todo tipo]) por haber sido la fuente de mis conocimientos.

A mi coasesor el Dr. GABRIEL RUIZ y mi coasesora la Dra. SUSANA GARCIA por su apoyo, colaboración y paciencia que me brindaron en todo momento.

A mi jurado por su contribución en el mejoramiento de este trabajo.

A BETO gracias por enseñarme a manejar una computadora (y disculpe mi ignorancia Inge \square).

A mis amigos que me hicieron mas agradable mi paso por esta facultad en especial a CLAU (Eres mi mejor amiga ∞) a ISAAC, LETY, FLOR, ROCI (gracias por su confianza y por ayudarme con tantos papeles), LILIANA, ALINEE, ALE (el mejor equipo de Anatomía aunque no pasáramos y por los viejos tiempos \star), ISMAEL (todavía me acuerdo de tus chistes).

A mi hermano PP que me soporto en el trayecto del camino (pero con alguien se tiene uno que pelear ¡no! \odot^).*

*A mis primos que siempre me echan porras (El apoyo moral siempre es importante \bullet)
Ahijado apurate que tienes que alcanzarme \heartsuit .*

A ti por tu apoyo que me has dado y lo más importante por tu amor. Las cosas no siempre son como uno quisiera pero siempre podemos mejorarlas, el camino es largo pero junto a ti siempre es más fácil \heartsuit .

FLOR R. O.

Octubre 2005.

ÍNDICE

RESUMEN	5
OBJETIVO	6
INTRODUCCIÓN	7
GENERALIDADES	9
CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS EN BASE A ESTRUCTURA QUÍMICA	25
ANTIBACTERIANOS QUE ACTÚAN SOBRE PARED BACTERIANA	26
B-LACTÁMICOS	28
GLUCOPÉPTIDOS	57
ANTIBACTERIANOS QUE ACTÚAN SOBRE MEMBRANA CELULAR	60
POLIPÉPTIDOS	61
ANTIBACTERIANOS QUE INTERFIEREN LA SÍNTESIS PROTEICA	65
AMINOGLUCÓSIDOS	66
ANFENICOLES	80
TETRACICLINAS	84
MACRÓLIDOS	93
LINCOSAMIDAS	103
ANTIBACTERIANOS QUE IMPIDEN LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS	107
SULFONAMIDAS	108
INHIBIDORES DE LA FOLATO REDUCTASA	126
COTRIMAZOLE	129
QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS	132
NITROFURANOS	143
NITROIMIDAZOLES	147
OTROS ANTIBACTERIANOS	150
RIESGOS Y LIMITACIONES DE LOS ANTIBIÓTICOS	156
ABREVIATURAS	158
BIBLIOGRAFÍA	159

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1. Clasificación de los Antibacterianos	10
Cuadro 2. Interpretación de Diámetros para Antibiograma	19
Cuadro 3. Clasificación de los Antibacterianos en Base a su Estructura Química	25
Cuadro 4. Clasificación de Penicilinas	28
Cuadro 5. Clasificación de Cefalosporinas	40
Cuadro 6. Clasificación de Aminoglucósidos	66
Cuadro 7. Clasificación de Tetraciclinas	84
Cuadro 8. Clasificación de Macrólidos	93
Cuadro 9. Clasificación de Sulfonamidas	108
Cuadro 10. Clasificación de Quinolonas y Fluoroquinolonas	132
Fig. 1. Sitio de acción de los diferentes antibióticos en la estructura bacteriana	10
Fig. 2. Mecanismo de transformación	13
Fig. 3. Mecanismo de trasducción	14
Fig. 4. Mecanismo de conjugación	15
Fig. 5. Mecanismo de transposición	16
Fig. 6. Mecanismo de resistencia de los antibacterianos	17
Fig. 7. Pared bacteriana gram (-) y gram (+)	26
Fig. 8. Inhibidores de la síntesis de pared celular	27
Fig. 9. Estructura básica de Penicilinas	28
Fig. 10. Estructura básica de Cefalosporinas	41
Fig. 11. Estructura del Ácido Clavulánico	50
Fig. 12. Estructura básica de Carbapenems	54
Fig. 13. Estructura de Aztreonam	56
Fig. 14. Estructura de Vancomicina	57
Fig. 15. Estructura de la membrana bacteriana	60
Fig. 16. Estructura de Polimixina	61
Fig. 17. Ribosoma bacteriano 70S	65
Fig. 18. Síntesis de proteínas bacterianas	65
Fig. 19. Estructura básica de los Aminoglucósidos	66
Fig. 20. Estructura del Cloranfenicol	80
Fig. 21. Núcleo de Tetraciclinas	84
Fig. 22. Núcleo básico del Macrólidos	93
Fig. 23. Núcleo general de Lincosamidas	103
Fig. 24. ADN	107
Fig. 25. Interferencia en la síntesis proteica	107
Fig. 26. Núcleo Sulfanilico	108
Fig. 27. Trimetoprim	126
Fig. 28. Núcleo básico de Quinolonas	132
Fig. 29. Estructura de la Nitrofurantoína	143
Fig. 30. Estructura del Metronidazol	147

RESUMEN

La investigación realizada va encaminada a ampliar los conocimientos de diferentes antibacterianos, para así contar con más opciones para el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas.

El presente trabajo, se realizó mediante el método de consulta bibliográfica, en la recolección de la información, se recurrió a la biblioteca de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Biblioteca de la Facultad de Medicina y Veterinaria, el acervo del cubículo de Farmacología Toxicología y Terapéutica Médico Veterinaria, del Laboratorio de Microbiología de la FES Cuautitlán, así como en la búsqueda de artículos de Internet y algunos artículos proporcionados por diversos laboratorios fabricantes de antibacterianos.

Para una mejor comprensión del trabajo se mencionaron los antecedentes de la obtención de cada uno de los antibacterianos, y se clasificaron utilizando los diez puntos generales en relación a cada uno de ellos (como es: nombre, origen y química, acción farmacológica, farmacocinética, farmacodinamia, usos terapéuticos, posología, reacciones adversas, contraindicaciones y presentación comercial).

Se dio una breve explicación de aspectos como resistencia bacteriana, mecanismo de acción de los antibióticos, efectos tóxicos y colaterales, así como los principios más importantes para escoger el antibiótico adecuado a cada necesidad.

Se menciona como evitar el uso erróneo e indiscriminado de los antibacterianos por la falta de identificación del o los agentes causales de enfermedad o el abuso que se hace en algunos casos teniendo como fin la tan temida resistencia bacteriana.

OBJETIVO

PROPORCIONAR UN MATERIAL DE APOYO PRÁCTICO PARA TODO AQUEL INTERESADO EN EL TEMA DE LOS ANTIBACTERIANOS QUE MAS SE UTILIZAN EN MEDICINA VETERINARIA.

ORIENTAR AL CLÍNICO SOBRE EL USO ADECUADO DE LOS ANTIBACTERIANOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS DIVERSAS INFECCIONES BACTERIANAS.

INTRODUCCIÓN

La Farmacología es el estudio de los fármacos los cuales son compuestos químicos que tengan un efecto fisiológico. A los fármacos que se utilizan en el tratamiento (Tx) de las enfermedades se les denomina agentes quimioterapéuticos, por lo tanto la quimioterapia es una rama de la Farmacología que estudia el uso de sustancias químicas específicas en contra de patógenos definidos, incluyendo la actividad de los fármacos tanto en el huésped como en el agente patógeno. Los agentes quimioterapéuticos utilizados en el Tx de infecciones se llaman agentes antimicrobianos (Litter, 1980; Fuentes, 1992; García *et al.*, 1994; Ingraham e Ingraham, 1998; Ruiz, 2000).

Los antibióticos (del Griego *Anti*, contra y *Bios*, vida) son productos metabólicos producidos por microorganismos vivos que matan o inhiben el crecimiento de otros microorganismos. Los fármacos sintéticos son sustancias químicas producidas completamente en el laboratorio. Los antibióticos semisintéticos son drogas que han sido modificadas químicamente en el laboratorio (Ingraham e Ingraham, 1998). Sin embargo, el término antibiótico expresa hoy, simplemente, tanto para el médico como para el común de la gente, medicamentos destinados al Tx de diversas infecciones, sin ahondar sobre su naturaleza exacta (Hammond y Lambert, 1980; Litter, 1980; Trolldenier, 1980; Gómez *et al.*, 1992; Bergoglio, 1993; García *et al.*, 1994; Sumano y Ocampo, 1997; Prescott *et al.*, 2000; Wanamaker y Pettes, 2000; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

La aplicación de la terapéutica antibiótica no se conocía como tal y sin embargo, se describe desde hace 2500 años en libros de Medicina en China; en uno de ellos se menciona a la Cuajada mohosa de soya, para tratar los forúnculos (inflamación supurativa local de la piel y tejido subcutáneo) y otras enfermedades del mismo tipo. A través de los siglos en la literatura médica se encuentran numerosas descripciones de los resultados favorables en el uso de barro y algunas plantas, muchas de las cuales eran probablemente fuentes de mohos y bacterias productoras de antibióticos (término aún no conocido). Los primeros ensayos de la Quimioterapia se deben al bacteriólogo alemán Paul Ehrlich (1854 - 1914) ya que entre 1909 y 1910 emplea el Atoxil en el Tx de la tripanosomiasis. El Atoxil (para- amino- fenil- ardenato) no actúa *in vitro* y es en el organismo donde se reduce en para amino arsenóxido para que pueda actuar *in vivo*. Este descubrimiento le valió para ser considerado como el padre de la Quimioterapia moderna (Carter y Chengappa, 1994; Brooks, 2000; Ruiz, 2000;).

En 1928 Alexander Fleming (1881 - 1955) descubre que un moho *Penicillium notatum* produce una sustancia que inhibía la proliferación de bacterias en cultivo. Fleming llamó a esta sustancia Penicilina; pero esta fue desarrollada como medicamento hasta los años cuarenta por los científicos británicos Howard Florey (1898 - 1968) y Ernest Chain (1906 - 1979). En 1942, el microbiólogo ruso-norteamericano Abraham Selman Waksman (1888 - 1973) propone el término "Antibiótico" (Hammond y Lambert, 1980; Troilkenier, 1980; Bergoglio, 1993; Carter y Chongappa 1994; Sumano y Ocampo, 1997; Prescott *et al.*, 2000; Ruiz y col., 2000; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

La "época de oro" de los antibióticos comenzó con la producción de penicilina en 1941, fecha en que se produjo en forma masiva dicho compuesto y se le pudo obtener para estudios limitados en seres humanos. Cuando menos el 30% de todos los sujetos hospitalizados en la actualidad reciben uno o más ciclos de antibioterapia, y los compuestos de esta categoría han curado millones de infecciones que pudieron haber sido letales. Sin embargo, al mismo tiempo, dichos compuestos son utilizados en forma errónea o incluso han sido objeto de abuso. Un resultado de su utilización amplia ha sido la aparición de microorganismos patógenos resistentes a ellos, y esto a su vez ha sido el punto de partida de la necesidad cada vez mayor de contar con nuevos fármacos. (Chambers, 2003).

GENERALIDADES

Los agentes antimicrobianos utilizados para combatir infecciones se clasifican en: antibacterianos utilizados en contra de infecciones producidas por bacterias, antivíricos contra agentes virales, antifúngicos contra hongos, además de antiparasitarios utilizados en contra de parásitos (Ingraham e Ingraham 1998; Pommerville, 2004).

MODO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBACTERIANOS

El antibiótico introducido en el organismo por cualquier vía, despliega una actividad contra microorganismos sensibles, cuyo efecto se expresa en dos alternativas: a) destruye el microbio, lo cual se denomina efecto bactericida, b) o simplemente inhibe su crecimiento y reproducción designándose a este efecto como bacteriostático (Hammond y Lambert, 1980; Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; Carter y Chengappa, 1994; Wanamaker y Pettes, 2000; Kuklinski, 2000; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Tortora *et al.*, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Del Pozo, 2005).

Todos los fármacos antimicrobianos actúan dañando una estructura celular vital o inhibiendo una función metabólica esencial; pero los diferentes fármacos tienen distintos sitios de acción. Anteriormente se mencionaban cinco sitios principales de los fármacos antimicrobianos:

- A) Interfieren en la síntesis de la pared celular.
- B) Alteran la membrana celular.
- C) Interfieren en la síntesis de proteínas.
- D) Interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos.
- E) Inhiben la síntesis de ácido fólico, un cofactor esencial (Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; Chambers, 2003).

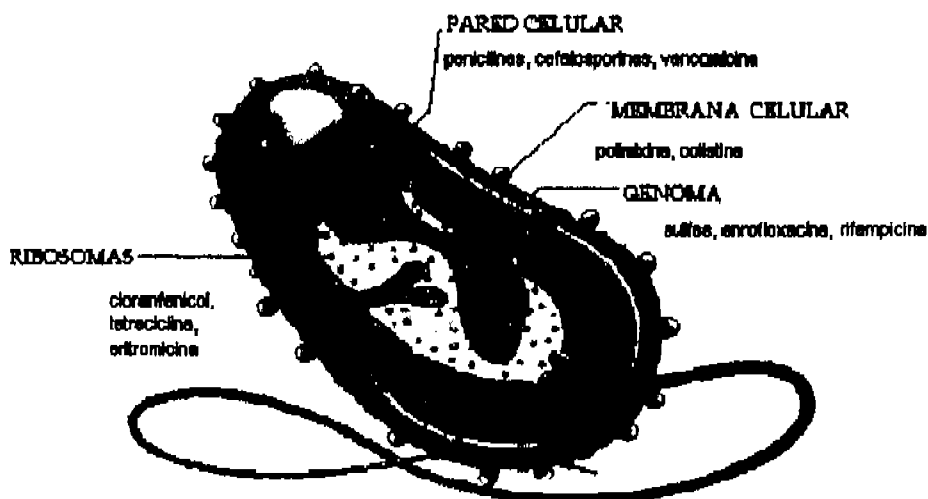
Cada año se descubren muchos agentes con actividad antimicrobiana, mientras que otras sustancias dejan de ser de uso común a causa de la aparición de cepas resistentes o porque se dispone de mejores productos (Hammond y Lambert, 1980; Ingraham e Ingraham, 1998; Stringer, 2001; Del Pozo, 2005; Esteves, 2005).

Actualmente se tiende a simplificar el mecanismo de acción a 4 grupos que son:

- A) Inhibición de síntesis de pared celular.
- B) Inhibición de las funciones de la membrana celular.
- C) Inhibición de la síntesis de proteínas
- D) Inhibición de la síntesis del ácido nucleico. (Litter, 1980; Gómez *et al.*, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Brooks *et al.*, 2000; Kuklinski, 2000; Stringer, 2001; Prescott *et al.*, 2002; Braselli, 2005).

La célula bacteriana, como se observa en la figura 1, puede ser influida negativamente en cualquiera de los sectores abajo mencionados.

Figura 1. Sitios de acción de los antibacterianos en la estructura bacteriana



(Ortega R. A. y Ramírez O. F., 2005).

Cuadro 1. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBACTERIANOS

<p>1.- Según su origen</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ Natural ó biológico ↓ Semisintético ↓ Sintético 	<p>2.- Según su estructura química</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ Beta lactámicos ↓ Glucopéptidos ↓ Polipéptidos ↓ Anfenícoles ↓ Aminoglucósidos ↓ Tetracilinas ↓ Macrólidos ↓ Sulfonamidas ↓ Quinolonas ↓ Nitrofuranos ↓ Nitroimidazoles 	<p>3.- Según el mecanismo de acción</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana ↓ Antibióticos que alteran la permeabilidad de la membrana ↓ Inhibidores de la síntesis proteica ↓ Antibióticos que bloquean la síntesis de ácidos nucleicos.
<p>4.- Según la acción</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ Bactericidas ↓ Bacteriostáticos 	<p>5.- Clasificación sistemática</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ Procedentes de eubacterias ↓ Procedentes de actinomicetos ↓ Procedentes de hongos 	<p>6.- Según su espectro</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ De amplio espectro ↓ De espectro intermedio ↓ De espectro reducido

(Kuklinski, 2000; Velasco *et al.*, 2003; Noblis, 2005).

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

La mayor parte de las especies bacterianas han sido seleccionadas de modo natural con fenotipos sensibles a antibióticos, los cambios genéticos mutacionales que las convierten en resistentes puede que disminuyan su adaptación a otros factores ecológicos, de modo que probablemente la presión de los antibióticos en realidad conduzca en muchos casos a un equilibrio entre cepas sensibles y cepas resistentes. Sin embargo, las bacterias cuentan con una gran cantidad de genes y elementos genéticos transferibles, que las dotan de otros mecanismos de resistencia. Estos genes, no son algo nuevos, sino que han estado durante mucho tiempo en nuestro entorno; ya existían antes del desarrollo y el uso clínico de los antibióticos, aunque sin ponerse de manifiesto. (Bergoglio, 1993; García *et al.*, 1994; García, 2001; García, 2002; Pommerville, 2004).

Resistencia natural

Los microorganismos pueden ser resistentes a ciertos antibióticos porque carecen de elementos necesarios para ser sensibles a los mismos. Se destaca que esta capacidad de resistencia al fármaco es común a todos los integrantes de la especie. La mayor parte de los antibacterianos requieren bacterias en replicación activa para mostrar sus acciones, por consiguiente los microorganismos metabólicamente inactivos pueden ser fenotípicamente resistentes a los fármacos. Sin embargo, su descendencia es completamente susceptible. Los microorganismos pueden perder la estructura blanco específica de un fármaco durante varias generaciones y por tanto hacerse resistente. Los microorganismos pueden causar infección en sitios inaccesibles a los antimicrobianos o donde éstos son inactivos. El conocimiento de la resistencia natural o primaria forma parte del espectro antibacteriano de cada antibiótico (Bergoglio, 1993; Biberstein y Zee, 1994; García *et al.*, 1994; Ingraham e Ingraham, 1998; Brooks *et al.*, 2000; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Chordi, 2005;).

Resistencia adquirida

Puede lograrse en el transcurso del tiempo por 2 mecanismos básicos; y se diferencia de la anterior porque se alcanza de un modo parcial por pocos o muchos integrantes de una misma especie o cepa pero no por la totalidad por lo tanto es fragmentaria, no abarca a todas las especies (Bergoglio 1993; García *et al.*, 1994; Ingraham e Ingraham, 1998; Brooks *et al.*, 2000; García, 2001; Stringer, 2001; García, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Pommerville, 2004).

A) Selección de mutantes resistentes o Resistencia cromosómica (Intrínseca o Constitutiva)

Las mutaciones génicas se dice que son espontáneas cuando ocurren sin intervención de procedimientos mutagénicos experimentales. Las mutaciones bacterianas espontáneas son aleatorias, y afectan a un gen cualquiera con frecuencias dentro del rango de 10^{-5} a 10^{-10} por célula y división (Biberstein y Zee, 1994; García *et al.*, 1994; Brooks *et al.*, 2000; García, 2002).

A través de experimentos quedó demostrado que lo único que hace el antibiótico es seleccionar los mutantes resistentes espontáneos que surgen en la población independientemente de la presencia del agente selectivo (García, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Lullmann y Mohr, 2004).

Esta es precisamente la base genética del surgimiento de ciertas cepas patógenas resistentes a antibióticos: el fármaco inhibe o mata las bacterias silvestres sensibles, pero no afecta a los microorganismos que por mutación espontánea hayan adquirido un alelo resistente; estos individuos se multiplican, de modo que al final son los más prevalentes (García, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Pommerville, 2004; Chordi, 2005).

B) Resistencia por intercambio genético o resistencia extracromosómica

Algunas bacterias contienen elementos genéticos extracromosómicos denominados plásmidos. Los factores R son un tipo de plásmidos portadores de genes para resistencia a uno, y casi siempre a varios antimicrobianos y son la principal amenaza al éxito de la quimioterapia (Biberstein y Zee, 1994; García *et al.*, 1994; Stanier *et al.*, 1996; Koneman *et al.*, 1997; Brooks *et al.*, 2000; García, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Lullmann y Mohr, 2004; Pommerville, 2004; Chordi, 2005).

Ventajas adaptativas de los factores R

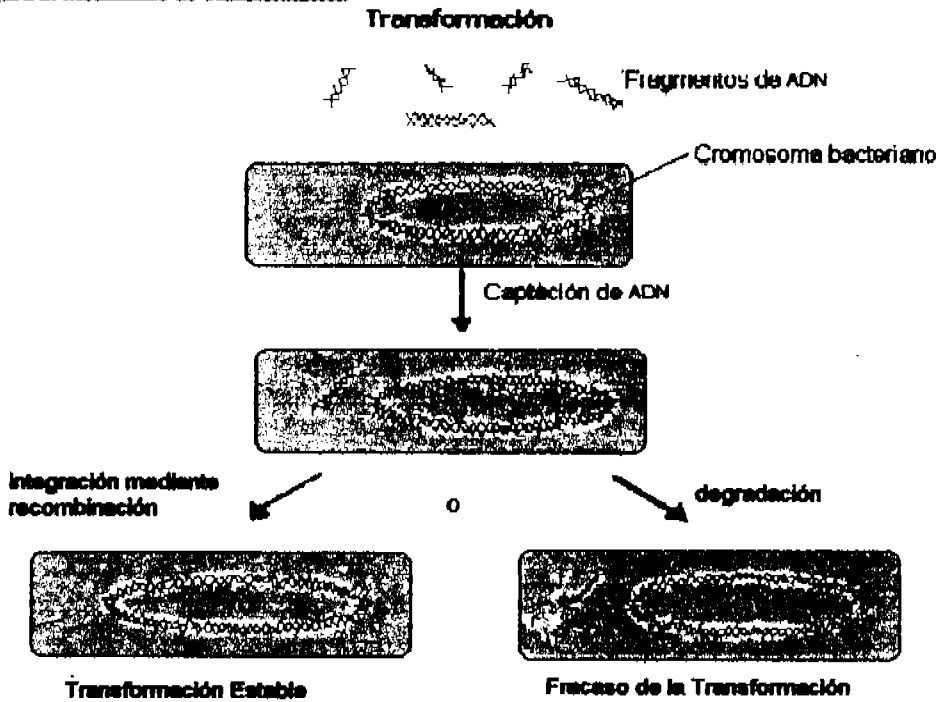
- ◆ Han evolucionado en respuesta a presiones selectivas ambientales (uso indiscriminado de antibióticos).
- ◆ Son capaces de conferir varias resistencias simultáneamente a las bacterias que los adquieran.
- ◆ Tienen capacidad de diseminarse epidémicamente de forma “horizontal” es decir, entre células de la misma especie o en el caso de los promiscuos entre distintas especies.
- ◆ Están constituidos por “módulos” móviles (transposones), de modo que tienen flexibilidad para adquirir nuevos módulos a partir de otras especies.
- ◆ Su forma de transmisión “epidémica” los capacita para diseminarse rápidamente a la mayoría de la población cuando la ocasión lo requiere.
- ◆ No tienen efectos negativos sobre los demás caracteres de la bacteria incluyendo, la patogenicidad y virulencia.
- ◆ Muchos de ellos responden a mayores concentraciones del antibiótico aumentando su número de copias (amplificación del número de copias en los plásmidos) (García, 2002).

Los plásmidos pueden transferirse por intercambio genético mediante los siguientes mecanismos:

Transformación: como puede observarse en la figura 2 el ADN desnudo de una célula donadora, a través de un proceso de absorción, pasa a una célula receptora de otra especie, primero llega a la superficie celular, de allí pasa al citoplasma y luego al genoma, alterando así su genotipo. Esto ocurre *in vivo* e *in vitro*, y se requiere de ciertas condiciones como: receptores de ADN en la pared celular y cercanía

filogenética entre las bacterias participantes (Gómez *et al.*, 1992; Biberstein y Zee, 1994; García *et al.*, 1994; Bergoglio, 1993; Stanier *et al.*, 1996; Brooks *et al.*, 2000; García, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Chambers, 2003; Pommerville, 2004).

Figura 2. Mecanismo de Transformación



(Ortega R. A. y Ramírez O. F., 2005)

Transducción: cuando un virus invade una bacteria le inyecta únicamente su ADN, de tal manera que la envoltura proteica que le envuelve no penetra al citoplasma bacteriano (como se observa en la etapa 1 de la Fig. 3). El ADN viral que penetra a la bacteria obliga a los ribosomas a formar partículas virales completas idénticas a la invasora, lo que ocasiona la lisis bacteriana y liberación de bacteriófagos. Sin embargo, ocasionalmente el bacteriófago puede coexistir durante algún tiempo con la bacteria huésped incorporándose a un cromosoma por un proceso llamado de integración. En este caso el bacteriófago recibe el nombre de profago y la bacteria que lo hospeda se llama lisogénica. Todas las descendientes de la bacteria, portarán en su cromosoma al profago, el cual puede volver a desprenderse del cromosoma mediante un proceso llamado "inducción" y obligar a los ribosomas a formar nuevas partículas virales que ocasionan lisis bacteriana, pero también puede suceder que al desprenderse el profago del cromosoma bacteriano, se englobe en su envoltura proteica ya sea cromosomas o plásmidos y se forme así una

partícula llamada "transductora" (Etapa 2, Fig. 3). Esta partícula puede contener en el fragmento del cromosoma bacteriano, el gen de resistencia a un antibiótico. Sin embargo, la partícula transductora ha dejado parte de su genoma en el cromosoma bacteriano, es decir, ha cambiado algunos genes del cromosoma propios por genes del cromosoma bacteriano lo que impide su reproducción por ser una partícula defectuosa, sin embargo si la bacteria que porta la partícula transductora defectuosa es infectada por otro bacteriófago este se denomina virus adyuvante, que proporciona el material genético que le falta a la partícula transductora y se forma en este caso una población mixta de bacteriófagos consistentes en fagos normales y fagos transductores que son liberados después de la lisis bacteriana. Los fagos transductores pueden invadir otras bacterias inyectándoles su ADN que lleva plásmidos de resistencia al antibiótico, este ADN se incorpora a la bacteria invadida mediante el proceso de integración antes descrito (etapa 3 Fig. 3). Cuando los fagos invaden a una bacteria, le "inyectan" el plásmido y estos se reproducen conjuntamente con la bacteria, llamándosele "plásmido quiescente", de tal manera que todos los descendientes de la bacteria conservan este elemento extracromosómico (etapa 4 Fig. 3). (Gómez *et al.*, 1992; Bergoglio, 1993; Biberstein y Zee, 1994; García *et al.*, 1994; Stanier *et al.*, 1996; Brooks *et al.*, 2000; García, 2002; Proscott *et al.*, 2002; Chambers, 2003; Pommerville, 2004).

Figura 3. Mecanismo de Transducción

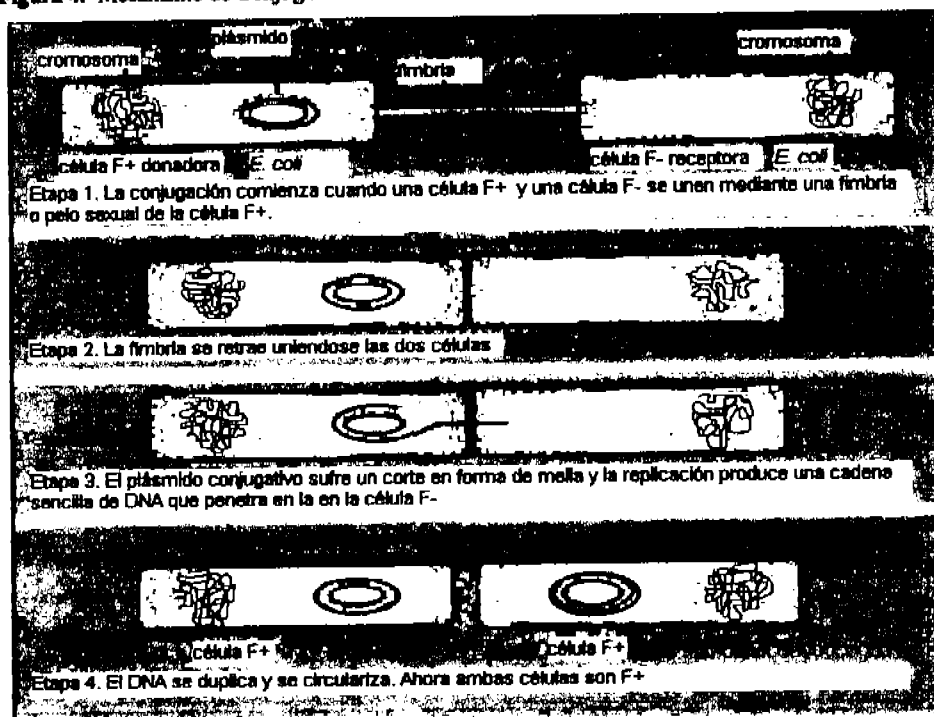


(Ingraham e Ingraham, 1998)

Conjugación: mediante un contacto entre bacterias, puede transferirse unilateralmente material genético, entre bacterias del mismo o de diferente género. Esto es mediado por un factor de fertilidad (F) que provoca la extensión de las fimbrias o pelos sexuales de la célula donadora (F') hacia la receptora (F),

como se observa en la figura 4. Una serie de genes estrechamente vinculados, en la que cada uno de los genes determina la resistencia a un fármaco, pueden transferirse así de una bacteria resistente a una susceptible. Este es el método más común para propagar la resistencia a múltiples fármacos entre diferentes géneros de bacterias Gram (-) (Gómez *et al.*, 1992; Bergoglio, 1993; Biberstein y Zee, 1994; García *et al.*, 1994; Stanier *et al.*, 1996; Brooks *et al.*, 2000; García, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Chambers, 2003; Pommerville, 2004).

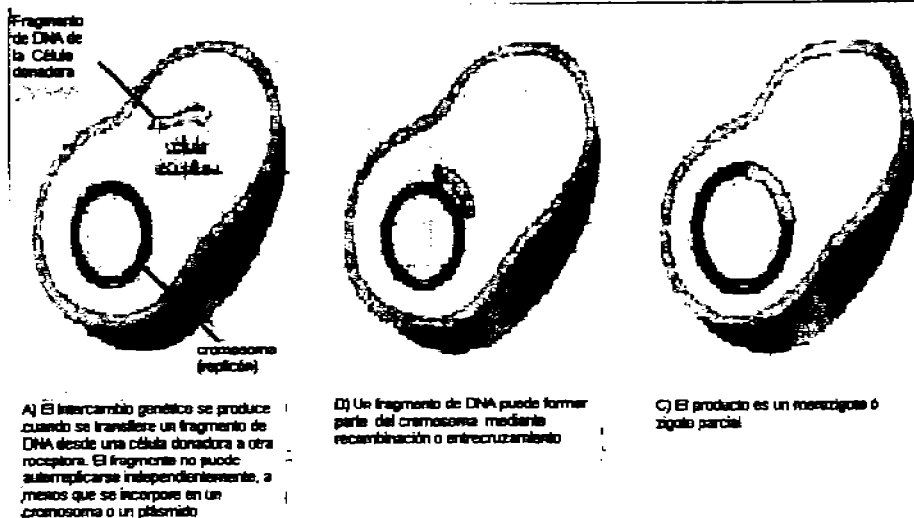
Figura 4. Mecanismo de Conjugación



(Ortega R. A. y Ramírez O. F., 2005)

Transposición: los transposones son genes que tienen capacidad de moverse entre los replicones bacterianos. No se autoreplican, están localizados en el cromosoma o en los plásmidos bacterianos y pueden abandonar estos lugares para insertarse en un nuevo plásmido o un nuevo ADN bacteriano. De esta manera se transfiere material genético de un plásmido a otro, de ADN cromosómico a un plásmido o de un plásmido a un bacteriófago, etc., como se observa en la figura 5 (Bergoglio, 1993; Biberstein y Zee, 1994; Koneman *et al.*, 1997; Brooks *et al.*, 2000; García, 2001; García, 2002; Pommerville, 2004).

Figura 5. Mecanismo de Transposición



(Ingraham e Ingraham, 1998)

Resistencia cruzada

Los microorganismos resistentes a un determinado antibiótico también pueden ser insensibles a otros antibióticos que compartan un mismo mecanismo de acción. Estas interrelaciones existen principalmente entre agentes estrechamente relacionados desde el punto de vista químico (por ejemplo Aminoglucósidos diferentes) o con modos similares de enlace o de acción (por ejemplo, Macrólidos-Lincosamidas). En ciertos tipos de antibióticos el núcleo activo de la sustancia química es tan similar entre muchos congéneres (por ejemplo Tetraciclinas) que se puede esperar una amplia resistencia cruzada (García, 2002; Prescott *et al.*, 2002).

Una misma bacteria puede desarrollar distintos mecanismos de resistencia frente a uno o varios antibióticos; del mismo modo, un antibiótico puede ser inactivado por mecanismos diversos, todo lo cual complica de modo especial el estudio de la resistencia de las bacterias a distintos antimicrobianos. Entre las posibles causas y factores que se asocian con esta emergencia y a la vez mantenimiento de la resistencia antibiótica, se encuentran, en primer lugar, el uso clínico de los antibióticos, que da lugar a una presión selectiva sobre la flora bacteriana: aquí estarían incluidos tanto el abuso como el uso racional de los mismos, que ayudarían a una selección de cepas resistentes (García, 2002).

MECANISMOS BIOQUÍMICOS IMPLICADOS EN LA RESISTENCIA DE ANTIBIÓTICOS

Los principales mecanismos de resistencia a los antibióticos se pueden agrupar de la siguiente manera:

A. Inactivación enzimática del antibiótico.

Puede ser por producción de β -lactamasas, cloranfenicol-acetilasa y enzimas inactivadoras de los Aminoglucósidos.

B. Modificación química del blanco del antibiótico.

- Alteraciones a nivel de la ADN girasa (resistencia a Quinolonas)

- Alteraciones de las enzimas PBP (Proteínas Fijadoras de Penicilina) resistencia a β -lactámicos.

C. Disminución de la permeabilidad hacia el antibiótico.

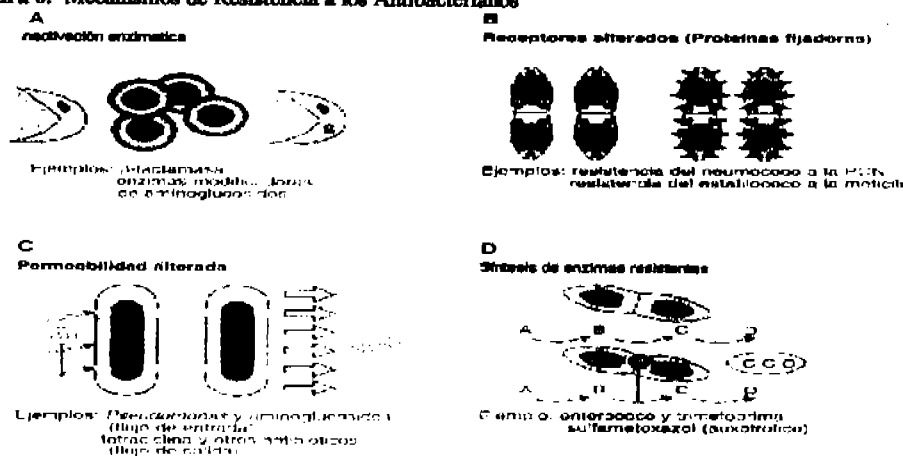
La membrana externa de las bacterias Gram (-) supone una barrera natural que hace que muchas bacterias de este grupo sean insensibles a varios antibióticos (por ejemplo la Vancomicina y la Bacitracina no pueden atravesar las porinas). Algunas bacterias alteran el sistema de transporte del antibiótico (Aminoglucósidos en el caso de los anaerobios). Otras bacterias tienen un mecanismo de expulsión activa del antibiótico, impidiendo que éste se acumule en cantidad suficiente para que actúe de forma eficaz (Tetraciclina y Macrólidos).

D. Síntesis de una enzima resistente.

Determinados plásmidos R portan genes de resistencia a sulfonamidas (SuR), que codifican una dihidropteroico sintetasa muy resistente a la acción de estos quimioterapéuticos, debido a que tienen una afinidad 10 000 veces menor que la enzima normal codificada por el cromosoma (Figura 6)

(Bergoglio, 1993; Biberstein y Zee, 1994; García *et al.*, 1994; Koneman *et al.* 1997; Stringer, 2001; García, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Chordi, 2005).

Figura 6. Mecanismos de Resistencia a los Antibacterianos



(Koneman *et al.*, 1997)

VALORACIÓN DE LOS ANTIBACTERIANOS

La selección óptima y juiciosa de antimicrobianos para combatir enfermedades infecciosas exige juicio clínico y conocimiento detallado de los factores farmacológicos y microbiológicos. Por desgracia, a menudo la decisión de utilizar antibióticos se hace a la ligera, sin considerar la identidad del posible microorganismo infectante o de las características farmacológicas del medicamento (Chambers, 2003; Chordí, 2005). Un hecho común es que el médico no siempre tiene la ventaja de identificar de modo definitivo una infección bacteriana antes de emprender el Tx. Si no existe una indicación clara, a menudo se utilizan los antibióticos si el cuadro es grave y es muy probable que el hecho de no usarlos culmine en la imposibilidad de dominar una infección que puede causar la muerte (Chambers, 2003).

La eficacia del Tx de un problema infeccioso se obtiene con la selección específica del antimicrobiano, lo que reduce el costo del Tx y lo más importante desde el punto de vista individual, disminuye el tiempo de curación (Ortega *et al.*, 1997; Trejo, 2002).

Existen varias técnicas para efectuar pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos.

- a) Dilución en agar o en medio líquido
- b) Difusión en agar (antibiograma) (multidiscos o unidiscos)
- c) Métodos automatizados (García *et al.*, 1994; Ortega *et al.*, 1997; Trejo, 2002)

El antibiograma es un método por el cual podemos valorar la actividad de diferentes antibióticos o quimioterapéuticos "*in vitro*" frente a cepas bacterianas. Tiene como finalidad proporcionar información útil para la iniciación y marcha de la terapéutica (Blood y Radostits, 1992; Bergoglio, 1993; García *et al.*, 1994; Koneman *et al.*, 1997; Sumano y Ocampo, 1997; Trejo, 2002; Chambers, 2003).

La técnica de difusión en agar es sencilla y relativamente barata. Aporta datos cualitativos o semicuantitativos solamente acerca de la sensibilidad de un microorganismo particular a un antibiótico preciso. El método se realiza al aplicar discos de papel filtro impregnado con cantidades conocidas del fármaco en la superficie de placas de agar, en los que se ha hecho un cultivo del microorganismo. Después de 18 a 24 hrs. de incubación se cuantifican el tamaño de la zona de inhibición (Blood y Radostits, 1992; Carter y Chengappa, 1994; Koneman *et al.*, 1997; Ortega *et al.*, 1997; Ingraham e Ingraham, 1998; Brooks *et al.*, 2000; Prescott *et al.*, 2002; Trejo, 2002; Chambers, 2003; Tortora *et al.*, 2003; Chordí, 2005).

Los resultados se obtienen midiendo el diámetro de la zona de inhibición con un vernier, expresándose en milímetros, los resultados obtenidos de esta lectura se compararán con la siguiente tabla, en donde se interpretarán como cepas resistentes, intermedias o susceptibles a los diferentes antibióticos (Ortega *et al.*, 1997; Trejo, 2002).

Cuadro 2. INTERPRETACIÓN DE DIÁMETROS PARA ANTIBIOGRAMA

Abreviatura	Antibiótico	Resistente	Intermedio	Susceptible
AM	Ampicilina	20 mm ó menor	21 - 18 mm	29 mm ó más
AN	Amikacina	14	15 - 16	17
A	Aureomicina	14	15 - 18	19
B	Bacitracina	8	9 - 12	13
CR	Cefalotina	14	15 - 17	18
C	Cloranfenicol	12	13 - 17	18
CL	Colistina	8	9 - 10	11
E	Eritromicina	13	14 - 17	18
G	Gramicidina	12	13 - 16	17
GM	Gentamicina	12	13 - 14	15
K	Kanamicina	13	14 - 17	18
L	Lincomicina	13	14 - 17	18
ME	Meticilina	9	10 - 13	14

(García *et al.*, 1994; Ortega *et al.*, 1997; Trejo, 2002)

PRUEBAS DE CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI) Y CONCENTRACIÓN BACTERICIDA MÍNIMA (CBM)

La CMI se define como la menor cantidad de fármaco capaz de prevenir el crecimiento de un microorganismo. Se practica añadiendo un inóculo estandarizado de microorganismos (cultivo puro) a una serie de tubos que contienen concentraciones crecientes del fármaco a probar, después de incubación se anotan resultados. CMI se obtiene como la menor cantidad de medicamento que impide el crecimiento microbiano (Hammond y Lambert, 1980; Biberstein y Zee, 1994; Koneman *et al.*, 1997; Ingraham e Ingraham, 1998; Greene, 2000; Wanamaker y Pottes, 2000; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Lees *et al.*, 2002; Tortora *et al.*, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Chordí, 2005).

La CBM del antibiótico es aquella que solo permite la supervivencia de menos del 0.1% de los microorganismos en cultivo. Ambas pruebas se efectúan bajo condiciones estandarizadas y se expresan habitualmente en microgramos del fármaco (Blood y Radostits, 1992; Bergoglio, 1993; Carter y Chengappa, 1994; Sumano y Ocampo, 1997; Ingraham e Ingraham, 1998; Axelsen, 2002; Lees *et al.*, 2002; Chambers, 2003; Tortora *et al.*, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Chordí, 2005).

EFFECTOS TÓXICOS, ALÉRGICOS Y COLATERALES

Los antibióticos, como todos los medicamentos, son susceptibles de producir fenómenos tóxicos, alérgicos y otros que denominamos colaterales, como lo son las infecciones agregadas o súper infecciones. Una división estricta es difícil, así, un efecto presumiblemente tóxico puede ser interpretado como debido a

sensibilización, o un efecto local irritativo podría estar originado por una súper infección (Litter, 1980; Bergoglio, 1993; Rulz, 2000; Stringer, 2001).

1) Efectos tóxicos

La acción tóxica de los antibióticos siempre es posible, pero la práctica profesional demuestra que los riesgos son muy lejanos si se atiende a una dosificación correcta con relación al peso y la edad del paciente, y si el tiempo de aplicación no sobrepasa un margen razonable. Algunos de estos efectos pueden ser los siguientes (Litter, 1980; Blood y Radostits, 1992; Bergoglio, 1993; Rulz, 2000).

- ✦ Ototoxicidad: puede manifestarse al nivel de la rama coclear en forma de acúfenos, (disminución auditiva inicial para los tonos de frecuencia alta), más tarde hipoacusia y finalmente sordera. La rama vestibular cuando, es afectada, provoca vértigos, que pueden ser compensados cuando el daño no es muy intenso. Este tipo de toxicidad es principalmente causada por Aminoglucósidos como Gentamicina y Amikacina.
- ✦ Toxicidad neurológica: numerosos antibióticos pueden afectar la parte periférica o central del sistema nervioso.
- ✦ Toxicidad hemática: el ejemplo más notable esta dada por el Cloranfenicol. Se ha informado de anemia, leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y púrpura trombocitopenica.
- ✦ Nefrotoxicidad: los antibióticos pueden ser perjudiciales en el riñón por ubicación sectorial según se afecte el glomérulo, el túbulo proximal, el túbulo distal, el conducto colector, sin tener en cuenta la irrigación sanguínea.
- ✦ Toxicidad hepática: la función depuradora del hígado enfrenta toda sustancia circulante extraña, pero su capacidad tiene límites muy precisos para determinados elementos (Bergoglio, 1993 Rulz, 2000).

2) Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas tienen su importancia en todo Tx con antibióticos, porque es posible su aparición. Las manifestaciones dérmicas o mucosas atenuadas deben investigarse cuidadosamente porque son premonitorias de una reacción más importante en el curso de un Tx continuo o porque servirán como antecedente previo de un shock, en especial cuando se utiliza penicilina (Litter, 1980; Bergoglio, 1993; Brooks *et al.*, 2000, Katzung, 2002).

3) Efectos Colaterales o Secundarios

Los efectos colaterales están condicionados por la aparición de hechos nuevos no conexos con la toxicidad o la reacción alérgica, porque su desarrollo esta mediado por causas diferentes.

- Súper infección: los antibióticos pueden afectar la flora gastrointestinal. La súper infección ó suprainfección, consiste en la presencia de una infección sobre la infección que ya está afectando al paciente. Esto sucede cuando un antimicrobiano deprime a la flora normal o a un patógeno específico

o a ambos, permitiendo que otro patógeno se establezca y prolifere. Las anteriores son comunes en mucosas como la intestinal, en boca y vagina.

o Reacciones por bacteriolisis: el antibiótico administrado en el curso de ciertas enfermedades infecciosas provoca en el periodo inicial, un empeoramiento general o intensificación de la sintomatología propia de la enfermedad. Estas reacciones no solo son posibles con fármacos bactericidas sino también con bacteriostáticos porque producen una liberación de las endotoxinas consecutivas a la lisis del microorganismo.

o Modificación de la patogénesis: si el antibiótico disminuye la actividad de las bacterias, pero sin conseguir erradicarlas, crea un nuevo episodio nosológico que se expresará de distinto modo según se analice el tiempo de duración.

o Riesgos teratogénicos: los efectos colaterales en el embrión y el feto son posibles y de diferente magnitud según la droga antibacteriana: trastornos en la odontogénesis, lesiones del octavo par craneal y malformaciones de otra índole que deben de ser conocidas por el médico veterinario (Litter, 1980; Bergoglio, 1993; Brooks *et al.*, 2000; Ruiz, 2000; Stringer, 2001).

ASOCIACIÓN TERAPÉUTICA

La asociación pretende elevar las posibilidades terapéuticas mediante el empleo simultáneo de antibióticos. La combinación de antibióticos es una técnica del Tx infectológico de amplia difusión en la práctica profesional del médico, su empleo puede ser muy útil o hasta ineludible en determinadas circunstancias, pero en otras es de eficacia dudosa o hasta contraproducente (Stringer, 2001).

La combinación de antibióticos reconoce distintas circunstancias clínico terapéuticas cuya enumeración y desarrollo marca los objetivos de su empleo (Biberstein y Zee, 1994; Chambers, 2003).

La asociación de agentes antibióticos se indica:

- a) Para el Tx de infecciones mixtas en las que todos los microorganismos son sensibles al mismo antibiótico.
- b) Prevención o retardo de la aparición de resistencia bacteriana a un antibiótico.
- c) Posibilidad de utilizar cantidades no tóxicas de un solo antibiótico.
- d) Cuando el Tx combinado puede ser más eficaz contra un solo microorganismo que el uso de un único agente antimicrobiano (Litter, 1980; Biberstein y Zee, 1994; Koneman *et al.*, 1997; Axelsen, 2002).

Para saber el efecto terapéutico de la mezcla de los antimicrobianos se puede seguir una regla sencilla.

Bactericida + Bactericida = Sinergismo.

Bacteriostático + Bacteriostático = Adición

Bactericida + Bacteriostático = Antagonismo (Gómez *et al.*, 1992; Chordi, 2005).

Esto último se explica porque los antibióticos bactericidas matan las bacterias en multiplicación o fase logarítmica, de manera que si su crecimiento es impedido por un antibiótico bacteriostático, los primeros no pueden actuar. Este esquema no es aplicable estrictamente a todos los casos sobre todo si se trata de infecciones mixtas que implican diversos tipos de microorganismos (Litter, 1980; Ruiz *et al.*, 2000; Stringer, 2001).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Sinergismo: la aplicación de un antibiótico determinado contra un microorganismo no consigue efecto terapéutico, pero cuando se asocia con otro fármaco el resultado es la destrucción de la bacteria por lo tanto hay un efecto sinérgico. En este caso la CMI de cada fármaco baja notoriamente, y se acepta como sinergia cuando esta reducción es de 4 veces a más. Las combinaciones antimicrobianas pueden ser sinérgicas si intervienen en:

- § Inhibición secuencial de pasos sucesivos en el metabolismo ejem: Sulfas – Trimetoprim.
- § Inhibición secuencial de síntesis de pared celular ejem: Mecilinam – Ampicilina.
- § Facilita el ingreso del fármaco de un antibiótico por otro ejem: β -lactámico- Aminoglucósido.
- § Inhibición de enzimas inactivantes ejem: Ampicilina – Ácido Clavulánico.
- § Prevención de aparición de poblaciones resistentes ejem: Eritromicina – Rifampicina.

(Litter, 1980; Bergoglio, 1993; Carter y Chengappa, 1994; Koneman *et al.*, 1997; Brooks *et al.*, 2000; Ruiz, 2000; Prescott *et al.*, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Antagonismo: se da cuando el resultado clínico es desfavorable o de inferior calidad en relación con la monoterapia. El antagonismo puede ocurrir si las combinaciones antibacterianas efectúan:

- § Inhibición de la actividad bactericida como el Tx de la meningitis en el cuál un fármaco bacteriostático impide la actividad bactericida de otro.
- § Competencia por sitios receptores del fármaco.
- § Inhibición de los mecanismos de permeabilidad celular.
- § Inducción de β - lactamasas por fármacos β - lactámicos como Imipenem y Cefoxitina combinado con antiguos fármacos β - lactámicos inestables a β - lactamasas.

(Bergoglio, 1993; Carter y Chengappa, 1994; Koneman *et al.*, 1997; Brooks *et al.*, 2000; Ruiz, 2000; Prescott *et al.*, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Indiferencia: si se utilizan dos antibióticos y el efecto bactericida posee la misma rapidez que el compuesto más bactericida (Blood y Radostits, 1992; Koneman *et al.*, 1997; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Adición: Es la acción combinada, equivalente a la suma de las acciones de cada fármaco (Fuentes, 1992; Koneman *et al.*, 1997; Brooks *et al.*, 2000; Ruiz, 2000; Prescott *et al.*, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

CARACTERÍSTICAS DEL ANTIMICROBIANO IDEAL:

- De acción poderosa (bactericida más que bacteriostático)
- De acción específica
- Que tenga actividad en cualquier sitio del organismo animal.
- Que no sea tóxico.
- Que sea estable.
- Que no se elimine rápidamente.
- Que sea efectivo por cualquier vía.
- Que no desarrolle resistencia bacteriana
- Que se obtenga rápido y que se pueda producir en grandes cantidades.
- Que las características de absorción distribución y excreción deben ser tales que los valores bactericidas en sangre, tejidos y líquidos corporales sean alcanzados y mantenidos durante periodos largos
- Que sea barato y fácil de adquirir (Litter, 1980; Gómez *et al.*, 1992; Fuentes, 1992; Ruiz, 2000).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIBACTERIANOS

Parenteral: Intraperitoneal, Intramamaria, Subcutánea, Intramuscular, Endovenosa,
Intrauterina. Intraocular.

Enteral: Rectal
Oral (directa, en alimento o en agua de bebida)

Externa: Aspersión sobre el cuerpo

Tópica

Aerosolterapia respiratoria

Ocular

Ótica(Gómez *et al.*, 1992; Blood y Radostits, 1992; Sumano y Ocampo, 1997).

DOSIS DEL ANTIBIÓTICO

Teóricamente no existe una dosis fija para cada agente antimicrobiano. La dosis recomendada, generalmente es aquella que permite alcanzar niveles en la sangre y en los tejidos que sean eficaces contra microorganismos altamente susceptibles, con el mínimo de efectos secundarios para el hospedador. Desde este punto de vista, la dosis recomendada debe considerarse la dosis mínima. Si se trata de microorganismos que requieren concentraciones mayores del fármaco para que el Tx sea efectivo, puede excederse la dosis recomendada, cuando el antibacteriano es de baja toxicidad (Blood y Radostits, 1992; Biberstein y Zee 1994; Prescott *et al.*, 2002).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Para determinadas enfermedades infecciosas existe un régimen de Tx preestablecido cuya eficacia está indicada por experiencias clínicas. Cuando dicho régimen es conocido se indica en la sección de posología para cada antibiótico en el capítulo correspondiente. Por regla general, en enfermedades no identificadas, el Tx debe continuarse por un período de 3 a 5 días, o más tiempo cuando hay signos de enfermedad infecciosa crónica localizada. En procesos piogénicos crónicos puede ser necesario prolongar el Tx de 2 a 4 semanas e incluso por períodos mayores (Blood y Radostits, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Prescott *et al.*, 2002).

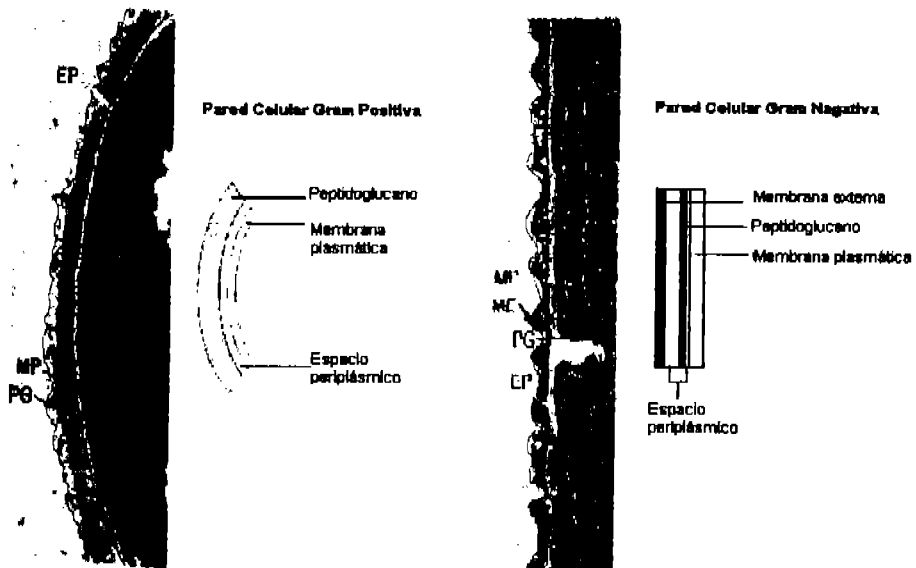
Cuadro 3. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBACTERIANOS EN BASE A SU ESTRUCTURA QUÍMICA

<p>BETALACTÁMICOS Penicilinas Cefalosporinas Carbapenems Monobactámicos Inhibidores de betalactamasas</p> <p>GLUCOPÉPTIDOS Teicoplanina Vancomicina Daptomicina</p> <p>POLIPÉPTIDOS Bacitracina Polimixina B Polimixina E (Colistina) Gramicidina Enramicina</p> <p>AMINOGLUCÓSIDOS Aminoglicosidos Aminoglicosídicos Aminociclitoles</p> <p>ANFENICOLES Cloranfenicol Tiamfenicol Florfenicol</p> <p>TETRACICLINAS Clortetraciclina Oxitetraciclina Tetraciclina oxitetraciclina</p> <p>MACRÓLIDOS Kitasamicina Eritromicina Espiramicina Josamicina Tilosina Alpuicina Tilmicosina Claritromicina</p> <p>LINCOSAMINAS Lincomicina Clindamicina</p>	<p>SULFONAMIDAS Sulfafinoxantina Sulfafiazol Sulfamerazina Sulfisoxazol Sulfadoxina Sulfaguamidina Sulfapiridina Mafenida Sulfacetamida Sulfadiazina de plata Sulfasoxazole Sulfanilarada</p> <p>INHIBIDORES DE LA FOLATO REDUCTASA Trimetoprima</p> <p>QUINOLONAS Ac. Nalidixico Ciprofloxacina Norfloxacina Enrofloxacina Danofloxacina Olaquinox Carbadox</p> <p>NITROFURANOS Furazolidona Nitrofuril Nifurzide Nifuroxazide Nitrofurantoina Nitrofurazona Furaltadona</p> <p>NITROIMIDAZOLES Metronidazol Tinidazol Iprnidazol</p> <p>OTROS Tiamulina Rifamicinas Ac. Fusidico Mupirocina Fosfomicina Isoniazida Monensina Etambutol</p>
---	--

(Fuentes, 1992; García *et al.*, 1994; Sumano y Ocampo, 1997; PLM, 1999; Ruiz, 2000; Stringer, 2001; Esteves, 2003; Fernandez, 2005).

ANTIBACTERIANOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PARED BACTERIANA

Figura 7. Pared bacteriana Gram (-) y Gram (+)



(Ortega R. A. y Ramírez O. F., 2005).

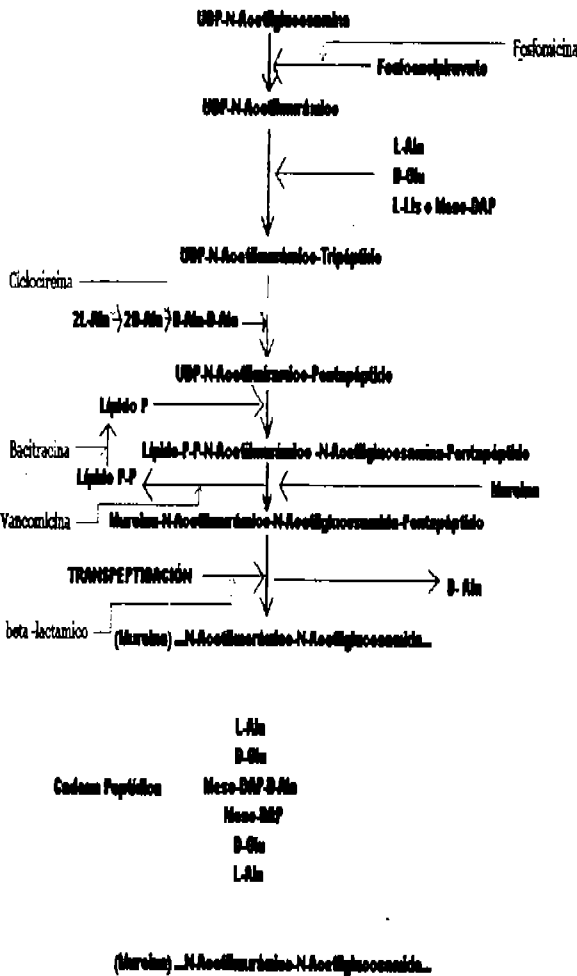
Las bacterias se dividen en dos grandes grupos; bacterias gram (+) y bacterias gram (-), esta distinción inicial se llevo a cabo gracias a un tipo de tinción diferencial denominada tinción de Gram y es debida a las diferencias estructurales que poseen las bacterias en su pared. La pared bacteriana es una capa rígida que mantiene la forma del microorganismo y protege a la célula contra los cambios osmóticos además de contener elementos patogénicos característicos de cada especie. La estructura de la pared celular es diferente para las bacterias gram (+) y bacterias gram (-), como se muestra en la figura 7, pero en ambos casos contienen un polímero complejo químicamente distinto "peptidoglicano" (base interna o sostén de la pared bacteriana) que consta de péptidos con múltiples enlaces cruzados. Además, la pared de los gram (+) contiene ácidos teicoicos y ácidos lipoteicoicos.

Las bacterias gram (-) son células igualmente rodeadas de una membrana citoplasmática constituida por una bicapa lipídica y proteínas. Por encima de esta membrana se encuentra una fina capa de peptidoglicano que se halla unida covalente a unas lipoproteínas de anclaje que fijan la membrana externa por medio de porciones lipófilas. La membrana externa funciona como una barrera de permeabilidad para ciertas sustancias como los antimicrobianos (Licea, 2002; Tortora *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Los distintos puntos de acción de los antibacterianos inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana se encuentran en el esquema de la figura 8.

La primera etapa de la síntesis es interferida por antibióticos como la fosfomicina, que inhibe la unión del fosfoenolpiruvato con el UDP-NaG y la cicloserina que por su analogía estructural con la D- alanina impide el paso de L-alanina-D-alanina y la formación del dipéptido D-alanina-D-alanina. La Bacitracina actúa en el segundo paso, interfiriendo el transporte de N-acetilmurámico. Los glucopéptidos Vancomicina y Teicoplanina se unen en la fracción D-alanil-D-alanina terminal del pentapéptido e impiden la transferencia del disacárido pentapéptido al lípido portador.

Figura 8. Inhibidores de la Síntesis de pared celular



Las reacciones de transpeptidación son interferidas por los antibióticos β -lactámicos, con lo que este grupo de antibacterianos impide que se complete la formación de mureína en las células en crecimiento. Cuando un fármaco β -lactámico se adhiere a uno o más receptores enzimáticos localizados en la cara externa de la membrana bacteriana conocidas como proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) inhibe la reacción de transpeptidación e interrumpe la síntesis del peptidoglucano. La siguiente etapa implica retirar o inactivar un inhibidor de enzimas autolíticas en la pared celular, esto activa la enzima lítica. Como consecuencia de esta interferencia la célula bacteriana sin pared no resiste los cambios osmóticos se hincha y estalla. Por eso este tipo de antibacterianos se denomina bactericidas (Gómez *et al.*, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Brooks *et al.*, 2000; Axelsen, 2002; Licea, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Pommerville, 2004; Braselli, 2005).

(García, V. S. y Ramírez O. F. 2005)

β-LACTÁMICOS

PENICILINAS

Hace más de 70 años, Alexander Fleming comunicó su descubrimiento de la penicilina (1929). Chain, Florey y sus asociados le sucedieron en producir cantidades significativas de las primeras penicilinas de cultivos de *Penicillium notatum* en 1940. Pero éste no proporcionaba las cantidades que la industria requería, luego se buscaron cepas más productivas. La cepa escogida finalmente fue la de *Penicillium chrysogenum*, obtenida de un melón mohoso, la cual mutaron para comercializar su producción. Diez años después, cantidades virtualmente ilimitadas de penicilina G estuvieron disponibles para el uso clínico. Las limitaciones clínicas principales de esta penicilina G fueron su inestabilidad en pH ácido, la susceptibilidad a su destrucción por β- lactamasas y su relativa inactividad contra bacilos gram (-). El aislamiento del núcleo, el ácido 6- aminopenicilánico, permitió el desarrollo de numerosas penicilinas semisintéticas estables a pH ácido, resistentes a β- lactamasas y activas contra bacterias gram (-) así como gram (+) (Hammond y Lambert, 1980; Trolldenier, 1980; Fuentes, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Koneman *et al.*, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Martin, 2002; Katzung, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Pommerville, 2004).

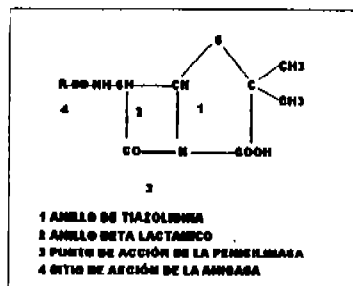
Cuadro 4. Clasificación de Penicilinas

I Penicilinas naturales	Penicilina G ó Benzilpenicilina, Penicilina V, Propicilina, Fembecilina y Feneticilina.
II Penicilinas Isocazozil (resistentes a penicilinasas)	Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina, Meticilina, Nafcilina y Oxacilina.
III Aminopenicilinas	Amoxicilina, Ampicilina, Bacampicilina y Hetacilina.
IV Carboxi y Ureidopenicilinas	Carbenicilina, Ticarcilina, Carfencilina, Mecilina, Azlocilina, Mezlocilina y Piperacilina
V Amidinopenicilinas	Mecillinam y Pivmecillinam.

(PLM, 1999; Greene, 2000; Stringer, 2001; Martin, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Noblis, 2005).

Estructura Química

Fig. 9. Estructura básica de penicilinas



Incluye un anillo de Tiazolidina (A) unido a otro anillo β lactámico (B) que está unido a una cadena lateral (R). Como se observa en la figura 9, el propio núcleo de penicilina es el elemento estructural fundamental de actividad biológica; la transformación metabólica o la alteración química de esta parte de la molécula hace que se pierda toda acción bacteriana importante (Trolldenier, 1980; Fuentes, 1992; Kuklinski 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Stringer, 2001; Martin, 2002; Katzung, 2002;

(Litter, 1980) Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Noblis, 2005)

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis de la pared celular al unirse a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) y bloquean la actividad de enzimas transpeptidasas, las cuales catalizan los enlaces cruzados de las cadenas de peptidoglucanos que conforman la pared celular. También activan enzimas autolíticas que lesionan la pared celular y la bacteria muere por efecto osmótico. Son bactericidas de efecto lento. La eficacia está más relacionada con el tiempo de acción que con la concentración del antibiótico en el medio. Activos solo en la fase de crecimiento bacteriano. Efecto bactericida máximo a concentraciones cuatro veces superior a la CMI. Efecto postantibiótico de dos horas en promedio frente a cocos gram (+) y menor o inexistente frente a bacilos gram (-) (Gonzalez y Saltigeral, 1992; PLM, 1999; Stringer, 2001; Martin, 2002; Axelsen, 2002; Katzung, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Resistencia Bacteriana a Penicilinas

Las bacterias pueden volverse resistentes a la penicilina por cualquier mecanismo conocido conjugación, trasducción, entre otros. Las bacterias tienden a elaborar enzimas específicas que inactivan la penicilina, estas enzimas son llamadas penicilinasas, las cuales son producidas por diversos géneros como: *Bacillus*, *Bacteroides*, etc. La penicilinasas es estable a pH neutro y se destruye a calor moderado. Es producida en el interior de las células bacterianas. Desde el punto de vista clínico esta forma de resistencia es la más importante. De manera general se puede resumir que las bacterias se vuelven resistentes de la siguiente manera:

1. Inactivación por β - lactamasas producidas por las mismas bacterias.
2. Disminución de la permeabilidad celular bacteriana a la penicilina, lo cual impide que ésta llegue hasta las proteínas específicas con las que se conjuga.
3. Alteración de las proteínas conjugadoras de penicilina, lo cual impide la unión de fármacos.
4. La adquisición de tolerancia al antibiótico. (Fuentes, 1992; Koneman *et al.*, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Martin, 2002; Prescott *et al.*, 2002, Velasco *et al.*, 2003).

Farmacocinética

Las penicilinas son ácidos orgánicos en general disponibles como sal sódica o potásica del ácido libre. En la forma cristalina seca, las penicilinas son estables pero pierden su actividad con rapidez al ser disueltas. Con la excepción de las isoxazolilpenicilinas y penicilina V, la hidrólisis ácida limita la disponibilidad sistémica de la mayoría de las penicilinas de las preparaciones orales. Después de la administración IM ó IV su absorción es rápida y completa, su distribución es amplia en los tejidos y líquidos corporales, pero apenas atraviesan membranas biológicas por estar ionizadas y por su escasa liposubilidad. Las penicilinas básicamente están ionizadas en plasma, tienen V_d aparentes relativamente pequeños (0.2-0.3 l/Kg) y V_m corta (0.5-1.2 horas) en todas las especies de animales domésticos. El ingreso a través de las membranas

biológicas, de la BHE, sangre o LCE es acrecentado por la inflamación, de modo que las concentraciones inhibitorias pueden ser alcanzadas en tales sitios, que normalmente son inaccesibles para la penicilina. En general las penicilinas se biotransforman tan poco que carece de importancia clínica. Las penicilinas son eliminadas casi por completo por los riñones, lo cual redundaría en niveles muy altos en la orina; la nafcilina es una excepción, porque se excreta principalmente en bilis. Los mecanismos de la excreción renal incluyen filtración glomerular y secreción tubular. La última está sujeta a la inhibición competitiva por otros ácidos orgánicos, como el probenecid. El deterioro del funcionamiento renal retarda la excreción de las penicilinas, pero el amplio margen de seguridad de esta clase de fármacos supera la necesidad absoluta del ajuste posológico (Sumano y Ocampo, 1997; Brooks *et al.*, 2000; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Katzung, 2002; Martin, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Reacciones Adversas

Las respuestas de hipersensibilidad son los efectos adversos más comunes que surgen con las penicilinas y ellas quizá sean el punto de partida más frecuente de alergia a medicamentos. En orden aproximado de frecuencia decreciente, las manifestaciones de alergia a las penicilinas incluyen erupción maculopapular, erupción urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, y anafilaxia. La incidencia global de dichas reacciones a las penicilinas varía de 0.7 a 10% en diferentes estudios (Litter, 1980; González y Saltigeral, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Petri, 2003; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Interacciones Medicamentosas

Por lo usual las penicilinas son sinérgicas con aminoglucósidos, ya que potencian la penetración de estos últimos. Otras combinaciones de gran eficacia para las penicilinas incluyen el Sulbactam ó el Ác. Clavulánico con Ampicilina ó Amoxicilina, contra infecciones causadas por gram (+) y gram (-), tanto a nivel respiratorio como digestivo (Sumano y Ocampo, 1997; Prescott *et al.*, 2002).

Grupo I Penicilinas Naturales: son fármacos de elección contra múltiples microorganismos. La penicilina G tiene diferentes sales que la hacen más estable, su administración es solo vía IM. La penicilina V es la única que tiene administración PO (Litter, 1980; González y Saltigeral, 1992).

Nombre	Penicilina G ó Benzilpenicilina
Origen y química	Derivado del hongo del género <i>Penicillium</i> . Se presenta en forma cristalina como sal benzoatínica, potásica, procaínica y sódica.

Acción Farmacológica	Antibiótico bactericida contra microorganismos gram (+) <i>Corynebacterium</i> y algunos Anaerobios <i>Clostridium</i> , <i>Peptococcus</i> , gram (-) <i>Fusobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> Ineficaz contra <i>Streptococcus</i> y <i>Staphylococcus</i> productores de β - lactamasas.
Farmacodinamia	Inhiben la síntesis de pared celular al unirse a las PBP.
Farmacocinética	Su administración es solo vía IM. Se distribuye en bajas concentraciones en los líquidos articulares, pleurales, pericárdicos y oculares. En sangre, hígado, bilis, piel, semen e intestinos se producen valores altos, en riñón la concentración es más alta. Se excreta en porcentaje aproximadamente de 80 % por vía renal y sin biotransformación, de este total 20% se excreta por filtración glomerular y 80% mediante transporte tubular activo. No atraviesa la barrera placentaria, intestinal o el peritoneo. Alcanza niveles séricos en 3 - 4 hrs. Tiene una Vm de 30 min con un Vd de 0.16 l/kg, además se puede excretar por leche hasta 72 hrs después de la última aplicación, lo que ocasiona un problema de salud pública. En la sal Benzatínica los niveles séricos se mantienen durante 5 a 10 días, ya que tarda hasta 7 días en ser absorbida por completo. Estudios farmacocinéticos señalan un pobre valor para el uso de estas formas de presentación en equinos, ya que las concentraciones en el suero caen rápidamente por debajo de los valores efectivos, aun cuando se administren dosis altas.
Posología	Para todas las especies Benzatínica 23,000 - 50,000 UI/Kg IM c/ 5 ó 7 días por un periodo de 20 días. Procainica 20,000 - 40,000 UI/ Kg IM o SC c/24 - 48 hrs. Potásica 10,000 a 20,000 UI /Kg IM c/ 6 hrs por 5 a 7 días en grandes especies se pueden utilizar hasta 60,000 UI / Kg (1mg =1595 Unidades). Sódica 10,000 a 20,000 UI/Kg, IM IV c/ 6 a 8 hrs por 5 a 7 días (1mg = 1667 UI).
Usos terapéuticos	Se recomienda para actinomicosis, tétanos, listeriosis, carbunco, erisipela leptospirosis, clostridiasis e infecciones por <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i> que no produzcan β lactamasas.
Reacciones adversas	Reacciones de hipersensibilidad pudiendo ser desde urticaria, diarrea, edema generalizado, incluyendo dolor articular fiebre y anafilaxia de consecuencias fatales. En perros puede haber faringitis y disfagia después del 4to. día de Tx.
Contraindicaciones	No administrarse en animales alérgicos a algún tipo de penicilina. No mezclar antes de administrarse con aminoglucósidos ya que se inactivan estos últimos. La procaina en caninos puede producir problemas neurológicos. Evitar su uso en equinos, debido a su deficiente capacidad de biotransformar la procaina. La penicilina en su sal potásica y procainica no se debe administrar IV ya que provoca

	reacciones tóxicas graves o hasta la muerte.
Presentación Comercial	<p>P. G benzatínica: Andobiotic (Andoci) Avipen (Tornel) Bencipenestrep (Loeffler) Benzetacil V fortificado (Fort Dodge).</p> <p>P. G procaínica: oleoncilina (Fiori) Oleopen (Lapisa) Penicilina acuosa (Aranda) Penicilina G procaína (Brovel).</p> <p>P. G potásica: Andobiotic (Andoci) Avipen (Tornel) Bencipen estrep (Loeffler) Benzetacil V Fortificado (Fort Dodge).</p> <p>P. G sódica: Dexabiotic (PROQUIVET) Estreptopen (Lapisa) Penflumet (Loefler) Super Xantropen (Tornel).</p>

(Blood y Radostits, 1992; González y Saltigeral, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; Orsini y Divers 2000; Sumano *et al.*, 2000; Martin, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Petri, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; PLM, 2004).

Fenoximetilpenicilina

También llamada penicilina V. En sus sales potásica y benzatínica es más estable que la penicilina G en un pH ácido; el tubo digestivo la absorbe bien y sólo se da PO. Por lo general solo se usa la sal potásica. Los que la fabrican establecen que la potencia aceptable es de 200,000 U.I. presentes en 125 mg de la sal, por lo demás, sus propiedades son similares a las de penicilina G. Dosis: Caninos, Suinos y Felinos 10 mg/kg de tres a cuatro veces al día por 7 días. Equinos 100,000 U.I. /Kg PO cada 8 hrs. Aunque no alcanza el nivel necesario en la sangre del equino al ser administrada PO en dosis prácticas (Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Ruiz *et al.*, 2001).

Grupo II Penicilinas Resistentes a Penicilinasas: tienen como característica común su elaboración semisintética que se obtiene por desaminación de la Penicilina G; al ácido Gaminopenicilánico se le agrega un radical isoxazolil. Este puede estar solo o combinado con un átomo de cloro ó flúor. Estos fármacos son resistentes a la acción del ácido de la secreción gástrica. Su uso debe limitarse al Tx de infecciones por *Staphylococcus* productor de penicilinas (González y Saltigeral, 1992; Martin, 2002).

Nombre	Nafcilina
Origen y Química	Penicilina semisintética derivado del hongo del genero <i>Penicillium</i>
Acción Farmacológica	Antibióticos bactericidas contra Gram (+) Es muy resistente a la penicilinasas y efectiva contra cepas penicilino-resistentes de <i>Staphylococcus aureus</i> .
Farmacodinamia	Bloquea la síntesis de la pared bacteriana.
Farmacocinética	Estable en ácido gástrico, su absorción en el intestino puede ser errática y poco efectiva. La bilis la elimina, por tanto, se administra parenteralmente de preferencia. Sólo se

	distribuye en el líquido extracelular y se excreta en la bilis. Se une con fuerza a las proteínas plásticas, con preferencia a la albúmina. A diferencia del resto de las penicilinas se excreta por vía hepática.
Posología	Caninos 10 mg / kg cada 6 hrs PO, IM e IV.
Usos terapéuticos	Se utiliza en abscesos, actinomicosis, antrax, espiroquetosis, clostridiasis, leptospirosis, listeriosis, osteomielitis, flegmones
Reacciones adversas	Reacciones alérgicas, alteraciones sanguíneas, alteraciones en la coagulación, choque anafiláctico, irritación en el sitio de inyección, náuseas, vómito, irritación del tracto GI, nefritis intersticial aguda.
Contraindicaciones	Contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier tipo de penicilina o con insuficiencia renal.
Presentación comercial	Combinado: Nafpenzal DC (Intervet)

(Sumano *et al.*, 2000; PLM, 2004)

Nombre	Cloxacilina La sal sódica también recibe el nombre de Clorfenilmetil isoxazolil penicilina sódica y metilclorofenil isoxazolil penicilina sódica. También existe una sal benzatina de Cloxacilina.
Origen y Química	Penicilina semisintética, congénere de la oxacilina, es una isoxazolil-penicilina resiste a la penicilinasas y al pH ácido. 1 mg de cloxacilina sódica debe contener no menos de 825 mcg de cloxacilina.
Acción Farmacológica	Actúa en contra de estafilococos productores de penicilinasas, su espectro antibacteriano es menor que el de las penicilinas naturales. No ataca a <i>Mycobacterium</i> , <i>Rickettsias</i> y <i>Mycoplasma</i> .
Farmacodinamia	Bloquea la síntesis de la pared bacteriana.
Farmacocinética	Se administra por vía oral y parenteral. Cuando se administra PO solo se absorbe parcialmente, en humanos su biodisponibilidad por PO solo es de hasta 60%, se distribuye en mayor parte de los tejidos y líquidos corporales con excepción de SNC y LCE, se metaboliza en el hígado en moléculas activas e inactivas; se excreta de manera activa por orina, tiene una Vm 0.5 a 1 hr.
Posología	Caninos y Felinos: 30 mg/kg. PO c/6 hrs por 3 a 6 días. Para los casos de discospondilitis, osteomielitis o infecciones de la piel producidas por estafilococos 10 mg/kg c/6 hrs por 10 a 15 días. Proporcionar sin alimento una hora antes o dos después. Bovinos, Ovinos, Equinos, Suinos y Caprinos 33 a 44 mg / kg IV c/6 hrs por 5 a 7 días.

Usos terapéuticos	En caninos se recomienda para el Tx de las infecciones de hueso, piel y tejidos blandos, se recomienda en el Tx de los piodermas crónicos por estafilococos. La cloxacilina benzatínica se ha utilizado con eficacia en la queratoconjuntivitis de las vacas producida por <i>M. bovis</i> , instilándola en el saco conjuntival. Se usa mucho para la aplicación IMM por lo que se le llama penicilina antiestafilococos
Reacciones adversas	Alteraciones sanguíneas, alergias, nefritis aguda y colitis pseudomembranosa.
Contraindicaciones	No usar en pacientes hipersensibles a algún tipo de penicilina.
Presentación comercial	Antimamítica secado (Cheminova) Cloxa 1000 (Virbac) Cloxar S (Aranda) Vetisec (Salud animal) Mastivet Secado (DIVASA) Cloxa coli (Virbac)

(Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Sumano *et al.*, 2000; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Nombre	Dicloxacilina También conocida como diclorfenilmetil isoxalil ó metil diclorofenil isoxazolil.
Origen y Química	Penicilina semisintética resistente a la penicilinas. Se utiliza la sal monohidrato sódica, que es muy soluble en agua y tiene un pK de 2.7 a 2.8, un mg de dicloxacilina sódica debe tener no menos de 850 µg de dicloxacilina.
Acción Farmacológica	Antibiótico contra casi todos los estafilococos productores de penicilinas.
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis de la pared bacteriana.
Farmacocinética	Cuando se administra por PO también se absorbe rápido pero en forma parcial, la absorción es más eficaz cuando se ingiere con el estomago vacío. Al término de 1 hr se alcanzan los niveles máximos en plasma y van de 5 a 10 µg/ml después de ingerir 1g de dicloxacilina, su Vm en caninos es de 20 a 40 min. Se excreta rápidamente por los riñones, también hay una eliminación hepática importante por la bilis.
Posología	Caninos y Felinos 50 mg/kg c/ 8 horas PO de 7 a 14 días. Proporcionar 1 hr antes ó 2 hrs después del alimento.
Usos terapéuticos	Infecciones estafilocócicas y pioderma
Reacciones adversas	Tromboflebitis cuando se administra IV, vómito y diarrea en las formulaciones orales.
Contraindicaciones	No usar en pacientes alérgicos a penicilinas.
Presentación comercial	Estrepto Bio-Benzipen plus reforzado (Bio zoo) Mastifarvet (Farvet).

(Fuentes, 1992; Greene, 2000; Sumano *et al.*, 2000; Ruiz *et al.* 2001; PLM, 2004)

Meticilina sódica

Combate estafilococos resistentes a la penicilina G, además penetra la barrera hematoencefálica. Se elimina en la orina, bilis y demás secreciones orgánicas. Se administra preferentemente por vías IV e IM debido a que el pH del estómago la destruye. A menudo distribuye más en el líquido extracelular, por lo

que se elimina de manera rápida por vía glomerular; se excreta hasta en un 80% en la orina. Cuando se administra por vía IM puede producir dolor en el sitio de la inyección. (Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Ruíz *et al.*, 2001).

Oxacilina

Es una isoxazolil penicilina, muy estable en medio ácido y resistente a la penicilinasas, aunque suele administrarse PO, puede ser administrada por vía IM e IV, sin embargo cuando se administra PO su absorción es incompleta y la presencia de alimento reduce su absorción por lo que se debe administrar con un estómago vacío o entre alimentos. Posee una potencia cuatro o más veces mayor que la meticilina cuando se utiliza en contra de infecciones producidas por estafilococos. Se elimina por vía renal. Su Vd en humanos adultos es de 0.4 l/kg y de 0.3 l/kg en caninos, la Vm en caninos es de 20 a 30 minutos, en el equino puede existir indicaciones para su uso en el Tx de mastitis y dermatitis estafilocócicas. Dosis: Caninos y Felinos: 25 mg/kg c/8 hrs. Equinos: 20 a 50 mg/kg IM o IV c/6 a 12 hrs (Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Greene, 2000; Ruíz *et al.*, 2001).

Grupo III Aminopenicilinas: Son derivados semisintéticos que se obtienen a partir del ácido 6-aminopenicilánico. Su importancia radica en que amplían el espectro de la penicilina natural, lo cual ha motivado su extenso uso en la práctica clínica (González y Saltigeral, 1992; Martin, 2002).

Nombre	Amoxicilina También se le conoce como p - hidroxiampicilina ó BRL 2333.
Origen y Química	Es una penicilina semisintética
Acción Farmacológica	Antibiótico de amplio espectro. Bactericida contra Gram (+) <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> que no produzcan betalactamasas. Gram (-) <i>E coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pasteurella</i> . Otros como <i>Borrelia</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Actinobacillus</i> .
Farmacodinamia	Inhibe el crecimiento bacteriano por bloquear las enzimas transpeptidasas en la síntesis de la pared celular.
Farmacocinética	Es estable en ácido y se absorbe bien, por tracto GI y con rapidez IM y SC, produciendo concentraciones plasmáticas de 4 a 8 µg / ml, después de una dosis oral de 500 mg. Tiene una Vm biológica de 17 hrs, 70 a 80 % de biodisponibilidad y se difunde en todo el organismo. No se concentra en LCE, ni atraviesa la barrera placentaria, se elimina por orina y bilis. Tiene ciclo enterohepático.
Posología	Caninos 20 mg /kg c/ 12 hrs por 5 a 7 días. Bovinos 10 mg / kg c/12 a 24 hrs IM ó c/12 hrs por 5 a 7 días. Ovinos y Caprinos 5 a 10 mg /kg c/12 hrs PO por 5 a 7 días

	Equinos de 20 a 30 mg / kg PO c / 6 hrs ó IM 20 mg / kg c/12hrs. Aves 10 a 20 mg /kg IM ó SC c /12 a 24 hrs ó 192 ppm por 5 días en alimento. Felinos 50 mg /kg PO c/ 24 hrs de 5 a 7 días.
Usos terapéuticos	Utilizado en: actinomicosis, antrax, espiroquetosis, clostridiasis, abscesos, mastitis, leptospirosis, listeriosis, nocardiosis, enfermedades respiratorias, enfermedades urinarias, otitis, bronquitis, sinusitis.
Reacciones adversas	Reacciones alérgicas, diarrea, náuseas, vómito, alteraciones hematológicas, choque anafiláctico, colitis pseudomembranosa, urticaria, superinfecciones, disfunción tubular renal proximal y tumefacción facial.
Contraindicaciones	No administrar en pacientes alérgicos al medicamento.
Presentación comercial	Amoxivet LA (Novartis) Amoxoil (SYVA) Amoxol inyectable (Lapisa) Animox (Halvet) APS (Intervet) Blindamox (Halvet)

(Blood y Radostits, 1992; Gómez *et al.*, 1992; González y Saltigeral, 1992; Sumano *et al.*, 2000; Greene, 2000; Katzung, 2002; Prescott *et al.*, 2002; PLM, 2004)

Nombre	Ampicilina ó Aminobenzilpenicilina, AY-6108, BRL 1341.
Origen y Química	Penicilina semisintética
Acción Farmacológica	Antibiótico de amplio espectro Bactericida actúa contra Gram (+) <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> no productores de betalactamasas. Gram (-) <i>Escherichia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> y <i>Pasteurella</i> . No muy eficaz contra anaerobios.
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis del mucopéptido que forma la pared celular
Farmacocinética	No se concentra en LCE, ni placenta, concentración media en hueso y piel y si se concentra en bilis, tracto GI y secreciones bronquiales. Se elimina por orina y heces 40 - 50 % de biodisponibilidad. La absorción de ampicilina a partir del intestino es ineficaz, en especial si existe leche; de tal forma de requerirse altos niveles de antibiótico en sangre y tejidos se recomienda usar ampicilina por vía parenteral.
Posología	Caninos 10 - 20 mg /kg c/ 8 hrs PO (solo la sal Trihidratada) por 7 días. Felinos 5 - 10 mg / kg c/ 8hrs IV, IM ó SC de 7 a 14 días. Bovinos, ovinos y caprinos 6 a 10 mg / kg PO, IM c / 8 a 12 hrs por 7 a 14 días. Equinos 22 mg / kg c / 8 a 12 hrs por 7 a 14 días. Aves 100 ppm en agua ó 20 a 80 mg / kg IM, SC por 7 a 10 días
Usos terapéuticos	Actinomicosis, antrax, abscesos, mastitis, leptospirosis, listeriosis, nocardiosis, enteritis, infecciones respiratorias, gastrointestinales, de vías urinarias, en piel ó secundarias a

	enfermedades virales. Se puede utilizar en profilaxis dental, meningitis, otitis, sinusitis, es segura en gestación.
Reacciones adversas	Puede causar reacción alérgica incluyendo anafilaxia, nefritis aguda y colitis pseudomembranosa, superinfecciones y urticaria. La administración IV rápida puede causar convulsiones.
Contraindicaciones	No administrar en pacientes alérgicos al fármaco. En caso de insuficiencia renal grave prolongar el intervalo posológico a 12 hrs o reducir la dosis.
Presentación comercial	Albipen L. A. (Intervet) Ampicilina (Brovel) Ampicilina Purina (Purina) Ampifarvet (Farvet) Ampipen (Lapisa)

(Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Gonzalez y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Sumano *et al.*, 2000; PLM, 2004)

Bacampicilina

Ester 1- α -toxicarboniloxietil de la ampicilina y en si misma no posee efectos antibacterianos pero es rápidamente desdoblada en vivo para liberar la ampicilina. Es estable en el medio ácido del estómago y se absorbe muy bien después de su administración PO. La presencia de alimentos no interfiere con la absorción de la Bacampicilina. Dosis: caninos 11 a 44 mg / kg PO c/ 8 a 12 hrs por 7 a 14 días. Felinos de 10 a 20 mg /kg PO c / 8 hrs 7 a 14 días ó 50 mg / gato c / 12 hrs administrar 1 hr antes ó 2 después de los alimentos (Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001).

Hetacilina

Es una aminopenicilina que es hidrolizada durante su absorción al pasar por la barrera GI ó cuando pasa al torrente sanguíneo convirtiéndose en acetona y ampicilina, su espectro es similar al de la Ampicilina. Se utiliza para infusión IMM. Debido a que se convierte en Ampicilina una vez que es absorbida comparte todas las propiedades farmacológicas que se anotaron para la Ampicilina. Dosis en caninos 11 a 44 mg/kg PO c/ 8 a 12 hrs por 7 a 14 días. Felinos de 10 a 20 mg/kg PO c/ 8 hrs por 7 a 14 días ó 50mg/ c/12 hrs PO por 7 a 14 días. Administrar 1 hr antes ó 2 después del alimento (Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001).

Grupo IV Carboxi y Ureidopenicilinas: en este grupo de β - lactámicos se caracteriza por su actividad antipseudomonas, sobre todo contra *Pseudomonas aeruginosa* además de su espectro para enterobacterias. Tambien se distinguen por tener cadenas moleculares laterales que facilitan el paso de estos antimicrobianos através de los poros o porinas de la pared bacteriana de los gérmenes Gram (-). Incluye dos subgrupos químicamente diferentes, las Carboxipenicilinas y las Ureidopenicilinas, estas últimas pueden además resistir la acción inactivadora de las β - lactamasas de ciertos microorganismos Gram (-) (González y Saltigeral, 1992; Martin, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Penicilinas específicas contra pseudomonas. Una observación importante es que varias de las penicilinas de este grupo pueden inactivar *in vitro* a los Aminoglicósidos en particular a la Gentamicina y a la Tobramicina y en pacientes con fallo renal agudo se pueden antagonizar. *In vivo* parece que se logra un efecto sinérgico la combinación de estas penicilinas con Aminoglicósidos (Ruiz *et al.*, 2001).

Carbenicilina disódica y Carbenicilina indanil sódica

Es una alfa carboxipenicilina, también se le conoce como BRL 2064, se le conoce como la penicilina anti *Pseudomonas aeruginosa* aunque también ataca a varias cepas de *Proteus*. Actúa contra Gram (+) *Staphylococcus* Gram (-) *Escherichia*, *Proteus*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, anaerobios como: *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*.

Se destruye por el ácido gástrico y eso da por resultado una absorción GI deficiente. Es más estable la indanilcarbenicilina y se absorbe en forma parcial (30 a 50%) cuando se administra por vía parenteral, penetra en muchos tejidos y líquidos corporales en concentraciones terapéuticas, pero en LCE solo cuando hay inflamación meníngea. Se excreta rápido por vía renal, no es resistente a la penicilinas y el pH ácido la descompone. Se elimina por vía renal en su mayor parte sin cambio. El Vd en caninos y felinos es de 0.18 a 0.22 l/kg y en equinos es de 0.29 a 0.4 l/kg. Su Vm en caninos y felinos es de 45 a 75 min y en equinos es de 60 a 90 min.

Indicaciones: se utiliza para el Tx de infecciones sistémicas, infecciones agudas y crónicas de vías urinarias superiores e inferiores incluyendo prostatitis y cistitis. El uso PO debe restringirse para la terapéutica de infecciones urinarias por bacterias Gram (-) ó cepas de *Pseudomonas* resistentes a otros fármacos pero se requieren dosis altas.

Efectos secundarios GI, neutropenia reversible, a veces eosinofilia, hipokalemia, neurotoxicidad e inactiva Aminoglicósidos *in vitro*.

Dosis: Caninos y Felinos 15 a 50 mg/kg PO, IV ó IM. Equinos 100 mg/kg IV c/ 6 a 8 hrs. Aves 100 mg/kg IM c/ 12 hrs (Blood y Radostits, 1992; Greene, 2000; Sumano *et al.*, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Martin, 2002).

Ticarcilina

Similar a la carbenicilina pero hasta cuatro veces más activa contra *Pseudomonas aeruginosa*. No estable en el ácido estomacal y no se absorbe PO. Se aplica solo por vía IM ó IV. Es susceptible a β -lactamasa. Se puede combinar con un Aminoglicósido para hacer sinergia contra *Pseudomonas*, téngase cuidado de no mezclar los antibióticos *in vitro*, es decir en la jeringa. Se recomienda para las septicemias por *Pseudomonas*. Su biodisponibilidad en el equino después de la aplicación IM es de 65%. El Vd es de 0.34 l/kg en caninos y en equino es de 0.22 a 0.25 l/kg.

Indicaciones: infecciones óseas, articulares, de piel, tejido blando, genitourinarias, intraabdominales y pélvicas, sepsis bacteriana, infecciones respiratorias agudas y crónicas.

Dosis: caninos y felinos es de 15 a 25 mg/kg c/ 8 hrs, equinos 44 a 50 mg/kg IV c/ 5 a 8 hrs, IM c/ 12 hrs. Aves 200 mg/kg IV ó IM, c/ 6 a 12 hrs (Blood y Radostits, 1992; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Martin, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Piperacilina

Espectro Gram (+) *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* no productores de β -lactamasas Gram (-) *Escherichia*, *Proteus*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas*, *Yersinia*, *Anaerobios*, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*. Muy activa contra *Pseudomonas* y *Klebsiella*.

No se absorbe PO. Es sensible a las β -lactamasas. No resiste el pH ácido del estómago. Penetra la BHE. Se elimina rápido por vía renal y biliar. Se puede utilizar combinándola con un Aminoglucósido para el Tx de bacteremia; endocarditis, osteomielitis, neumonía, usar sola en la terapéutica de meningitis, infección urinaria, otitis invasora. Combinar con un inhibidor de β -lactamasas en contra de *Escherichia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* resistentes, combinación útil para el Tx de infecciones de piel, tejido blando, respiratorias, intraabdominales y ginecológicas.

Dosis: caninos 25- 50 mg / kg IV, IM c/ 8 a 12 hrs por 14 días (Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Martin, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Grupo V Amidino Penicilinas: En este grupo de penicilinas destacan el mecilnam y el pivmecilnam. En un sentido estricto no son penicilinas verdaderas.

Pivmecilnam y Mecilnam

En su sal clorhidrato es el éster pivaloiloxy metil clorhidrato del Mecilnam. Se absorbe rápido PO liberando el compuesto original. El Mecilnam se puede administrar por vía parenteral. En su espectro antibacteriano destaca su selectividad por las bacterias gram (-), o sea que su espectro es totalmente opuesto al de las penicilinas naturales. Entre las bacterias que ataca se incluye a *Escherichia*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacterias*, *Salmonella* y *Shilguella*, *Proteus mirabilis* y *vulgaris*. Mientras que la *Pseudomonas* es totalmente resistente. Puede atacar algunas especies de *Streptococcus*. Su mecanismo de acción es en cierta manera diferente, de tal manera que los gérmenes afectados por el Mecilnam toman una forma esférica, es probable que interfieran con los procesos de división celular. Se puede combinar de manera sinérgica con Ampicilina y las penicilinas de amplio espectro. La dosis de mecilnam en el humano es de 0.8 a 2.4 gramos dividida en cuatro tomas. (Bergoglio, 1993; Ruiz *et al.*, 2001).

CEFALOSPORINAS

En 1948, Brotzu aisló a *Cephalosporium acremonium* que fue la primera fuente de cefalosporinas del agua de mar cerca de una descarga de agua negras en la costa de Cerdeña. Los filtrados "en bruto" del cultivo de dicho hongo inhibieron la proliferación *in vitro* de *Staphylococcus aureus* y curaron infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en seres humanos. Los líquidos de cultivo en que proliferó el hongo de Cerdeña contuvieron tres antibióticos diferentes que fueron llamados cefalosporinas P, N y C. Después de aislar el núcleo activo de la cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico, y con adición de cadenas laterales fue posible producir compuestos semisintéticos con acción antibacteriana mucho mayor que la de la sustancia original (Hammond y Lambert, 1980; Biberstein y Zee, 1994; Martin, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Pommerville, 2004).

Cuadro 5. Clasificación de Cefalosporinas

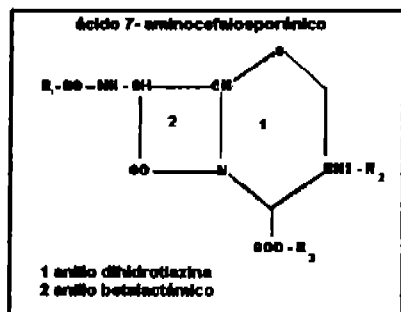
Espectro antibacteriano	1a generación activas contra microorganismos gram (+)	2a generación activas contra microorganismos gram (+) y algunos gram (-)	3a generación más activas contra microorganismos gram (-) que con los gram (+)	4a generación mayor actividad contra <i>Pseudomonas Enterobacter</i> y <i>Citrobacter</i> resistentes a cefalosporinas de 3ra gen.
Orales	Cefadroxil Cefalexina Cefradina* Cefadrina Cefaloglicina	Cefaclor Loracarbef Cefatrizina Cefprozil Cefuroxima *	Cefpodoxima * Cefixima Ceftibuten Cefetamet Cefdinir	
Parenterales	Cefaloridina Cefalotina Cefapirina Cefazolina Cefacetril	Ceforamida Cefamandol Cefonicida Cefotetán Cefoxitina Cefmetazol Cefminox Cefoxitina Cefotian Ceforanida	Cefmenoxima Cefoperazona Cefotaxima Cefsulodina Ceftazidima Ceftizoxima Ceftriaxona	Cefpirome Cefepima Cefquinoma Ceftiofur

*también se pueden administrar por vía parenteral (Bergoglio, 1993; Sumano y Ocampo, 1997; PLM, 1999; Greene, 2000; Stringer, 2001; Katzung, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Del Pozo, 2005; Fernandez, 2005).

Estructura Química

La evolución de este grupo generó más de 20 cefalosporinas y 2 antibióticos químicamente afines. Las cefalosporinas poseen un anillo β - lactámico esencial, productor del efecto antimicrobiano, como se observa en la figura 10. Su núcleo químico básico es el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), derivado de la cefalosporina C, resultante de la fermentación del *Cephalosporium acremonium* a estas se les llama las verdaderas cefalosporinas.

Figura 10. Estructura básica de Cefalosporinas



(Litter, 1980) *Streptomyces lactamdurans*.

Su estructura química consta de un anillo dihidrotiazina y otro betalactámico, que lo hace resistente a las penicilinasas producidas por estafilococos. Las cefamicinas, antibióticos afines a la cefalosporina C, difieren de ésta sólo por tener un grupo 7 alfa-metoxi en R3, manipulación química que permite mayor estabilidad a algunas betalactamasas. Entre éstos destaca el ceftioxitin que deriva de la cefamicina C, la cual a su vez se obtiene del

El Moxalactam es otro antibiótico betalactámico que se vincula con las cefalosporinas, presenta un anillo dihidro-oxazine que reemplaza al dihidrotiazina de cefalosporinas y cefamicinas. En consecuencia no es una penicilina ni una cefalosporina, ni tampoco un cefamicina, pero sí un antibiótico totalmente sintético (Fuentes, 1992; Kuklinski, 2000; Ruíz *et al.*, 2001; Velasco *et al.*, 2003; Noblis, 2005).

Mecanismo de Acción

Estos antibióticos se unen a las PBP, localizadas debajo de las paredes celulares bacterianas susceptibles; por consecuencia inhiben la fase tercera (final) de la formación de la pared celular bacteriana (formación de peptidoglucano). Una vez que se pierde la pared, el agua del espacio extracelular penetra al espacio intracelular por diferencia osmótica y, por lo tanto, hay salida de elementos intracelulares. Además, están las enzimas autolíticas (peptidoglucanhidrolasas) las cuales en forma normal intervienen en la división y crecimiento bacteriano, pero en las circunstancias descritas actúan como autolisinas. Las cefalosporinas de 1ª generación tienen afinidad específica para las PBP de estafilococos; (Fuentes, 1992; González y Saltigeral, 1992; Ruíz *et al.*, 2001; Martín, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Lullamn y Mohr, 2004).

Farmacocinética

Se absorben por todas las vías, se difunden bien en la mayor parte de los tejidos incluso pleural, ascítico, pericárdico y sinovial, humor acuoso y tejido prostático. Atraviesan escasamente la BHE, incluso con las meninges inflamadas, excepto la cefuroxima, cefotaxima, cefacetil, cefotaxima y cefoperazona que alcanzan niveles terapéuticos en LCE de pacientes con meningitis. La cefapirina y el cefamandol alcanzan niveles elevados en tejido óseo. La Vm varía de unos compuestos a otros. La eliminación se efectúa principalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular; se recupera un 55 – 90 % de la dosis administrada, en las primeras horas (Velasco *et al.*, 2003).

Resistencia Bacteriana a Cefalosporinas

La resistencia bacteriana a las cefalosporinas puede hacerse patente de la siguiente manera:

1. Inactivación por β -lactamasas bacterianas.
2. Alteración en la permeabilidad celular bacteriana impidiendo el paso de cefalosporina al sitio receptor.
3. Alteración estructural de PBP, que impide la conjugación de cefalosporina.
4. Se ha observado también resistencia a cefalosporinas mediadas por plásmidos.

Clinicamente los puntos 2 y 3 se consideran los más importantes. Hay enzimas β -lactamasas que de preferencia se unen a penicilinas o cefalosporinas (Velasco *et al.*, 2003; Fernandez, 2005; Noblis, 2005).

Reacciones Adversas

El efecto adverso más común de las cefalosporinas es la hipersensibilidad y no hay datos de que una sola de ellas tenga menor o mayor propensión a causar esta manifestación. Las reacciones al parecer son idénticas a las generadas por las penicilinas y ello depende de la estructura β -lactámica compartida por ambos grupos de antibióticos. Se observan reacciones inmediatas como anafilaxia, broncoespasmo y urticaria. Con mayor frecuencia, aparecen erupciones maculopapulares por lo regular después de varios días de administrar los fármacos que a veces se acompañan de fiebre y eosinofilia.

Ante la semejanza estructural de las penicilinas y las cefalosporinas, las personas que son alérgicas a una clase de medicamentos pueden presentar reacción cruzada con un miembro de otra clase (Litter, 1980; González y Saltigeral, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Stringer, 2001; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Interacciones Medicamentosas

Son sinérgicos con Aminoglucósidos y Fosfomicina y son antagónicos con Rifampicina, Tetraciclina y Cloranfenicol. Las Sulfas, Fenilbutazona, anticoagulantes orales y antidiabéticos orales producen un desplazamiento de la unión a proteínas. Los diuréticos alteran la eliminación renal. (Velasco *et al.*, 2003).

Cefalosporinas de 1ª generación: Cefacetril, Cefaprina, Cefaloridina, Cefradina, Cefadrina, Cefalotina, Cefazolina, Cefadroxil y Cefalexina. Son muy activas contra bacterias Gram (+), incluyendo a *S. aureus* productor de penicilinas. No ataca a *Enterobacter sp.* *Serratia sp.*, es posible que se presente resistencia adquirida en las Gram (-), pero poco usual en Gram (+). Se absorben rápido cuando se administran por vía IM ó SC con buena biodisponibilidad. Su distribución es amplia en los líquidos extracelulares pero atraviesan con dificultad las membranas biológicas, no adquieren concentraciones de significancia en la ubre. Y asimismo no se hacen presentes en el LCE. La V_m de estas cefalosporinas es menor de 1 hr. Dosis: Cefaloridina en cáninos 5 a 25 mg/kg c/ 8 a 12 hrs, vía IM ó IV. Cefazolina 15a 30 mg/kg c/8 a 12 hrs IM o IV (Gonzalez y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Sumano *et al.*, 2000; Rulz *et al.*, 2000; Martin, 2002).

Nombre	Cefalotina
Origen y Química	Derivado del hongo <i>Cephalosporium acremonium</i>
Acción Farmacológica	Antibiótico contra cocos Gram (+)
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis de pared celular
Farmacocinética	No se absorbe PO, se absorbe bien por vía parenteral, se concentra en líquido sinovial y bilis. Puede atravesar la barrera placentaria. Se elimina por vía renal. Vm de 45 min a 1.5 hrs Vd de 0.8 l / Kg.
Posología	Caninos y felinos 10 - 25 mg/ kg c/ 8 hrs IM, SC, IV.
Usos terapéuticos	Infecciones en aparato respiratorio, genitales, piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones.
Reacciones adversas	Anorexia, vómito, náuseas, flebitis en el sitio de inyección, hipersensibilidad, alteraciones sanguíneas, necrosis tubular renal, insuficiencia renal y hepática, choque anafiláctico.
Contraindicaciones	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y hepática.
Presentación comercial	Combinado Mastobac L.A. (Parfärm)

(Sumano *et al.*, 2000; PLM 2004)

Nombre	Cefapirina
Origen y Química	Derivado del hongo <i>Cephalosporium acremonium</i>
Acción Farmacológica	Antibiótico bactericida con actividad predominante contra cocos Gram (+) <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> y Gram (-) <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> .
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis de pared celular.
Farmacocinética	No se absorbe en el tubo GI se distribuye ampliamente en algunos líquidos corporales, pleurales, peritoneales y sinovial. Tiene una Vm de 24.6 min en caninos y se une en un 47.4% a las proteínas plasmáticas. Excreción renal sin cambios.
Posología	Caninos y felinos 10 a 20 mg/ kg IM, IV c/ 6 hrs en casos de perforación gástrica aguda 11 a 30 mg/kg IV c/4 a 8 hrs durante 48 hrs. Equinos 20 mg/kg c/ 8 hrs.
Usos terapéuticos	Infecciones resistentes, perforación gástrica, infecciones óseas (Tx prolongado) de piel, respiratorias, urinarias de la próstata, pericarditis, profilaxis quirúrgica, septicemia, neumonía, osteomielitis.
Reacciones adversas	Vómito y diarrea ocasionales. Nula toxicidad, 89% más eficaz clínicamente que las penicilinas en caninos.
Contraindicaciones	No administrar en pacientes alérgicos
Presentación comercial	Cefa- safe (Intervet) Metricure (Intervet)

(Sumano *et al.*, 2000, Greene, 2000; PLM, 2004)

Nombre	Cefadroxil
Origen y Química	Derivado del hongo <i>Cephalosporium acremonium</i>
Acción Farmacológica	Antibiótico bactericida con actividad predominante contra cocos Gram (+) <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> y Gram (-) <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pasteurella</i> .
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis de la pared celular.
Farmacocinética	Se absorbe muy bien por PO. Incluso en presencia de alimento cuando se administra una dosis oral de 22 mg/kg, se obtienen niveles sanguíneos máximos de 18.6 µg/ml una a dos horas después de la dosis. En caninos solo el 20% del antibiótico se une a las proteínas plasmáticas. Tiene una Vm de 2 hrs en caninos y de 3 hrs en felinos. Resiste el pH estomacal, las penicilinasas y cefalosporinasas. Se excreta más del 90% sin modificar por la orina en 24 hrs en los equinos se ha observado que la absorción de una dosis oral es poco confiable y errática.
Posología	Caninos 20 mg / kg c/ 8 a 12 hrs PO Felinos 11 a 22 mg / kg PO c/ 12 a 24 hrs la duración del Tx puede ser de 3 días y hasta 30 días en ortopedias.
Usos terapéuticos	Infecciones graves de la piel y tejidos blandos, infecciones del aparato urinario o respiratorio, infecciones anaerobicas con excepción de <i>Bacteroides</i> .
Reacciones adversas	Ocasionalmente provoca vómito y diarrea. Nefrotoxicidad, sobre todo en pacientes con daño renal previo. Las nauseas disminuyen si se da junto con comida. Letargo ocasional, depresión anorexia, polidipsia y poliuria.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad conocida a cefalosporinas ó penicilinas.
Presentación comercial	Cefacure (Intervet)

(Sumano *et al.*, 2000; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Nombre	Cefalexina
Origen y Química	Derivado del hongo <i>Cephalosporium acremonium</i>
Acción Farmacológica	Antibiótico bactericida con actividad predominante contra cocos Gram (+), <i>Streptococcus</i> y Gram (-) <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> .
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis de la pared celular.
Farmacocinética	Se absorbe PO. Cruza la barrera placentaria y se concentra bien en pericardio, humor vítreo, líquido sinovial y bilis. Se elimina por vía renal. Su Vm es de 1 a 2 hrs biodisponibilidad de 75%. Vd de 0.5 a 0.8 l / kg su velocidad de depuración renal es de 2.44 ml/ min/kg su unión a proteínas plasmáticas es bajo del 10 al 15% penetra en

	músculo y hueso en concentraciones terapéuticas. No penetra SNC ni LCE. Produce concentraciones máximas de 18.6 µ/ml 1.8 hrs después de una dosis oral de 12.7 mg/kg en caninos; y de 18.7 µ/ml 2.6 hrs después de una dosis oral de 22.9 mg/kg en felinos. Se excreta sin modificar en orina y bilis.
Posología	Caninos 20 a 40 mg / kg. c / 12 hrs PO por 14 a 28 días Felinos 35 mg / kg. c / 8 hrs PO por 14 a 28 días. Equinos 25 mg/kg. PO c/6 hrs por 14 días. Aves 35 a 50 mg oral cuatro veces al día.
Usos terapéuticos	Infecciones respiratorias, de piel, tracto urinario, biliar, óseas, articulares, en tejidos blandos y próstata. Contra bacterias que producen β-lactamasas. Actúa contra anaerobios a excepción de <i>Bacteroides fragilis</i> y no actúa contra <i>Pseudomonas</i> . En bovinos este grupo de cefalosporinas son muy utilizadas para aplicación IMM ya sea para la prevención o para el Tx de la mastitis.
Reacciones adversas	Náusea, vómito, diarrea, glositis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolítica, necrosis tubular renal, insuficiencia renal y hepática, salivación taquipnea y excitación en algunos perros. No usar en pacientes con problemas renales (los efectos colaterales son muy raros). En gatos además puede causar pirexia e ictericia colestática.
Contraindicaciones	No debe administrarse en pacientes con alergias al medicamento.
Presentación comercial	Cefalexil (Virbac) Rilexine (Virbac) Cefu (Senosiain) Lactocef - L (Vedi).

(Sumano *et al*, 2000; Greene 2000; Ruíz *et al.*, 2001; PLM 2004)

Nombre	Cefradina
Origen y Química	Derivado del hongo <i>Cephalosporium acremonium</i>
Acción Farmacológica	Antibiótico bactericida con actividad predominante contra cocos Gram (+), <i>Streptococcus</i> y Gram (-) <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> .
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis de la pared celular.
Farmacocinética	Se absorbe por PO y de mejor manera si se administra en ayunas. No llega a SNC pero si a hueso y tejidos blandos es igual a Cefalexina. Se excreta a nivel renal sin cambios.
Posología	Caninos 22 mg/kg PO IM IV c/8 hrs por 14 a 28 días ó 5 a 7 días después de resolverse la infección.
Usos terapéuticos	Infecciones sistémicas, enfermedad hepática, otitis, infecciones de las vías respiratorias. La sinergia con ac. Clavulánico es ideal para osteomielitis y piodermas profundas.
Reacciones adversas	Trastornos GI, colitis, prurito, eosinofilia, leucopenia, y neutropenia leves, infecciones sobreagregadas.

Contraindicaciones	Se debe evitar su uso en pacientes con trastornos GI.
Presentación comercial	Maxicef (CPMAX) combinado con Ac. Clavulánico.

(Sumano *et al.*, 2000; Greene, 2000; PLM, 2004)

Cefalosporinas 2ª generación: son muy activas contra estreptococos, no contra enterococos. Atacan a *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Salmonella*. Se usan principalmente en encefalitis, infecciones óseas, articulares, próstata, pericarditis, biliares y sinoviales. Sus concentraciones máximas se alcanzan en 30 min a una hora, hacen sinergia con los Aminoglucósidos, pero puede haber nefrotoxicidad.

Dosis: en caninos y felinos se recomienda el Cefamandol a 10 a 30 mg/kg c/ 8 hrs. El Cefaclor se parece al Cefalexim, pero es más activa contra *Haemophilus influenzae*. Se emplea en otitis media y sinusitis producidas por *Haemophilus* y *Branhamella catarrhalis*, que resisten a la Amoxicilina, el antibiótico de elección. La dosis en bovinos 3.5 mg/kg PO c/ 12 hrs caninos 4 a 20 mg/kg PO c/ 8hrs (Gonzalez y Saltigeral 1992; Greene, 2000; Sumano *et al.*, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Martin, 2002)

Cefalosporinas 3ª generación: Son en especial activas contra *Pseudomonas*. Su farmacocinética es muy parecida a la del grupo anterior. Cefazidima se dosifica en bovinos 20 a 40 mg/kg c/ 12 a 24 hrs se recomienda en casos de mastitis por coliformes, en equinos de 20 a 30 mg/kg c/ 12 hrs. La Cefotaxima se ha combinado con Quinolonas, esta combinación permite que la cefalosporina se conjugue con PBP, para después liberar la Quinolona que interfiere con la síntesis de DNA. La liberación de la Quinolona asegura el blanco primario en la bacteria reduciendo su toxicidad hacia el paciente. Cefotaxime en caninos IM 20 a 40 mg/kg c/ 8 hrs ó SC 50 mg/kg c/ 12 hrs, caprinos 50 mg/kg c/ 12 hrs, equinos 50 mg/kg c/ 24 hrs. El Cefotaxime en equinos se ha utilizado en el Tx contra la septicemia neonatal y la meningitis producida por *Acinetobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, y *Pseudomonas*. En suinos experimentalmente se ha utilizado con éxito en contra de colibacilosis utilizando dosis orales únicas de 10 mg/kg (Gonzalez y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Orsini y Divers, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Martin, 2002).

Nombre	Cefoperazona
Origen y Química	Derivado del hongo <i>Cephalosporium acremonium</i>
Acción Farmacológica	Antibiótico bactericida contra Gram (+) <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i> Gram (-) <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , Anaerobios, <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Clostridium</i> y <i>Bacteroides</i>
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis de la pared bacteriana
Farmacocinética	Vm más prolongada que otros de su clase. No se absorbe por el tubo GI después de la inyección parenteral, se distribuye ampliamente en tejidos y líquidos corporales.

	Penetración errática del SNC y LCE menor si existe meningitis, se excreta principalmente por la bilis y el resto por la orina sin modificar.
Posología	Caninos 22 mg / kg c/ 8 a 12 hrs. IV, IM por 7 a 14 días. Bovinos 30 mg/kg c/ 6 a 8 hrs
Usos terapéuticos	Infecciones graves, resistentes a otros fármacos, de vías respiratorias inferiores, cavidad peritoneal, piel, vías genitales, urinarias, septicemia e infección por <i>Pseudomonas</i> .
Reacciones adversas	Hipersensibilidad local o sistémica, deficiencia de vitamina K y hemorragia ó neutropenia, con la administración prolongada: diarrea pasajera, baja de enzimas hepáticas séricas.
Contraindicaciones	Evitar ó reducir la dosis en insuficiencia hepática ó en obstrucción biliar. En insuficiencia renal la dosis es normal. No se debe utilizar en equinos y en especies herbívoras con tracto gastrointestinal similar al equino
Presentación comercial	Prenicef 5 G y Prenicef RTU (Aranda).

(Brooks *et al.*, 2000; Greene, 2000; Orsini y Divers, 2000; PLM, 2004)

Nombre	Ceftriaxona
Origen y Química	Derivado del hongo <i>Cephalosporium acremonium</i>
Acción Farmacológica	Antibiótico bactericida contra Gram (+) ciertos <i>Staphylococcus</i> (algunas cepas productoras de β -lactamasas, pero no cepas resistentes a meticilina) algunos <i>Streptococcus</i> . Gram (-) <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Providencia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> y <i>Pseudomonas</i> .
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis de pared bacteriana
Farmacocinética	Se inactiva en estómago y debe administrarse por vía parenteral. Muy soluble y puede aplicarse IV ó IM. Unión muy alta a proteínas. Alcanza concentraciones elevadas en LCE. 40% se excreta por la bilis y 60% en la orina. Posee la Vm más prolongada de las cefalosporinas de 3a, generación lo que permite administrarla 1 vez al día.
Posología	Caninos 25mg / kg. IM, IV c/ 24 por 7 a 14 días. Felinos 25 a 50 mg/ kg. IV ó IM cada 12 hrs por 7 a 14 días.
Usos terapéuticos	Infecciones de vías respiratoria inferiores, piel, tejido blando, vías urinarias, hueso, articulaciones, intraabdominales y genitales. Se ha utilizado para tratar meningitis por cepas susceptibles; sepsis por Gram (-) Tx de infecciones bacterianas multisistémicas graves cuando preocupa la toxicidad de Aminoglucósidos o la resistencia a quinolonas. La mejor opción para el Tx de las manifestaciones sistémicas (meningitis, artritis) de la borreliosis, se utiliza para profilaxis quirúrgica en venoclisis preoperatoria e

	interoperatoria en casos de contaminación abdominal de origen intestinal, genital y biliar.
Reacciones adversas	Diarrea, dolor local en el sitio de inyección, hipersensibilidad sistémica, discrasias sanguíneas a alza de la actividad de enzimas hepáticas séricas. Depósito y sedimentación de cristales biliares, antagonismo de la vitamina K hiperazonemia leve o pasajera e hipercreatininemia.
Contraindicaciones	Evitar cuando hay ictericia. Reducir la dosis en insuficiencia renal, hipersensibilidad previa a cefalosporinas o penicilina. La ceftriaxona se debe evitar usarlo en caballos por su excreción biliar.
Presentación comercial	Actynocef 4 % (PISA)

(Brooks *et al.*, 2000; Greene, 2000; PLM, 2004)

Cefalosporinas de 4a generación: Estas cefalosporinas, tienen elevada actividad contra *Enterobacteriaceae*, moderada contra *Pseudomonas aeruginosa* y acrecentada actividad contra *Staphylococcus*. Son estables frente a la hidrólisis por muchas β -lactamasas con mediación cromosomal o por plásmidos. Estas cefalosporinas son valiosas para el Tx de infecciones graves humanas por lo que es poco probable que tengan mucha aplicación veterinaria en el futuro cercano (Prescott *et al.*, 2002).

Nombre	Ceftiofur
Origen y Química	Derivado del hongo <i>Cephalosporium acremonium</i>
Acción Farmacológica	Antibiótico bactericida con actividad contra cocos Gram (+), <i>Streptococcus</i> y <i>Staphylococcus</i> y Gram (-) <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> y <i>Pasteurella</i> . Anaerobios <i>Bacteroides</i> y <i>Fusobacterium</i>
Farmacodinamia	Inhibe la síntesis de la pared bacteriana.
Farmacocinética	Después de su administración IM el Ceftiofur es rápidamente metabolizado a desfuroil-ceftiofur, que es su principal metabolito activo. Aproximadamente entre 45 y 60 min se logran niveles plasmáticos superiores a los CMI de diversos patógenos. El desfuroil-ceftiofur se distribuye ampliamente por todo el organismo, logrando elevada concentración en sangre, orina, bilis, líquido pericárdico, líquido sinovial, corteza y médula ósea. Tiene poca penetración al tejido prostático, humor acuoso y vítreo. Su principal ruta de excreción es la filtración renal eliminándose en menor proporción por las heces. Más de 80 % del fármaco administrado se elimina por estas vías. La Vm en caninos es de 6 a 7 hrs.
Posología	Bovinos 1 a 2 mg / Kg. IM c 24 hrs por 3 a 5 días Porcinos 1 a 3 mg / kg. IM c / 24 hrs por 3 a 5 días

	Equinos 1-5 mg / Kg. IM c/ 12-24 hrs por 3 a 5 días Caninos y Felinos 2 a 4 mg / kg. SC c/ 12 a 24 hrs por 5 a 14 días.
Usos terapéuticos	Indicado en el Tx de enfermedad respiratoria bovina (fiebre de embarque) ó neumonia, garraró en porcinos indicado para enfermedad respiratoria bacteriana porcina o infecciones de vías urinarias en caninos.
Reacciones adversas	Mielosupresión relacionada con la dosis y duración con anemia, leucopenia y trombocitopenia en especial a dosis de 6.6 mg / kg. c/ 24 hrs.
Contraindicaciones	No administrarse en animales alérgicos a las cefalosporinas
Presentación comercial	Cyanol (Fort Dodge) Excenel (Farmacia) Minoxel (LAPISA)

(Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; Orsini y Divers, 2000; PLM, 2004)

Cefepime

Este antibiótico es de amplio espectro extendido, cuya naturaleza dipolar le otorga rápida capacidad de penetración a través de los poros de las bacterias gram (-) hacia la membrana celular. Tiene mayor afinidad por PBP esenciales y superior resistencia a la hidrólisis por las β - lactamasas (Greene, 2000; Martin, 2002; Prescott *et al.*, 2002).

INHIBIDORES DE β -LACTAMASAS

Las penicilinas tienen como enemigo principal, a las enzimas que inhiben su efecto antibacteriano llamadas β -lactamasas producidas por las mismas bacterias. Se ha descubierto la posibilidad de inhibir la actividad de estas enzimas de tal manera que las penicilinas puedan aumentar su efectividad terapéutica, con la combinación de sustancias como el Ácido Clavulánico, Tazobactam y el Sulbactam.

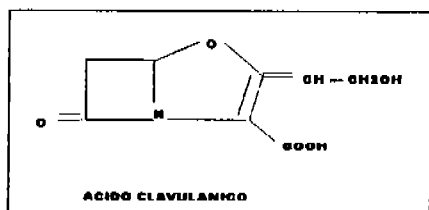
Estas sustancias tienen la capacidad de conjugarse con las β -lactamasas producidas por las bacterias para inactivar a los antibióticos de estructura β -lactámica. Los inhibidores de las β -lactamasas son muy activos contra β -lactamasas codificadas por plásmidos, esta propiedad también incluye a las enzimas que hidrolizan al Cefotaxime. No actúan en contra de las β -lactamasas cromosómicas tipo I producidas por bacterias gram (-) en contra de las cefalosporinas parenterales (González y Saltigeral, 1992; Ruiz *et al.*, 2001; Stringer, 2001)

Inhibidores de β -lactamasas

- Ac. Clavulánico
 - Sulbactam
 - Tazobactam
- (Bergoglio, 1993; PLM, 1999).

Estructura Química

Figura 11. Estructura del Ác. Clavulánico.



El ácido clavulánico, estructurado en la figura 11, producido por *Streptomyces clavuligerus*, tiene la propiedad de unirse en forma irreversible con las β -lactamasas producidas por una gran variedad de bacterias gram (+) y (-). Se ha combinado con varios antibióticos para aumentar su eficiencia entre estos se

mencionan: amoxicilina, ticarcilina, ampicilina, cefoperazone. El sulbactam es otro inhibidor de las β -lactamasas parecido en su estructura al ácido clavulánico. Se puede administrar por vía oral y parenteral combinado con un antibiótico β -lactámico. Combinado con ampicilina presenta buena actividad contra cocos gram (+) y (-) no activo contra *Pseudomonas*. El tazobactam es otro inhibidor de las β -lactamasas derivado de la sulfona del ácido penicilánico, es activo contra β -lactamasas mediadas por plásmidos, se le ha combinado con la piperacilina, pero la combinación no actúa contra *P. aeruginosa*. (González y Saltigeral, 1992; Ruiz *et al.*, 2001; Petri, 2003).

Nombre	Ácido Clavulánico
Origen y Química	Se aisló por primera vez del <i>Streptomyces clavuligerus</i>
Acción Farmacológica	Amplios límites de infecciones cuando se usa en combinación. Amplía el espectro de la Amoxicilina al incluir productores de β -lactamasas mejorando la actividad contra <i>Escherichia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Bacteroides</i> , resulta ineficaz contra <i>Pseudomonas</i> y <i>Enterobacter</i> .
Farmacodinamia	El ácido clavulánico es un β -lactámico inhibidor de muchas β -lactamasas, inhibiendo la exoenzimas mediadas por plásmidos producidas por los estafilococos y las β -lactamasas de gram (-) de los tipos Richmond II, III, IV y V. Incluyendo a la enzima TEM-1 (Tipo III) que es la más común y está mediada por plásmidos. Esta enzima se encuentra presente en <i>Haemophilus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i> . También afecta a algunas enzimas que son mediadas por cromosomas, como las enzimas tipo IV presentes en <i>Klebsiella</i> , <i>Bacteroides</i> y <i>Legionella</i> . No afecta a las enzimas mediadas por cromosomas del tipo I, β -lactamasas de Richmond presentes en <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Morganella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> y <i>Acinetobacter</i> .
Farmacocinética	Se absorbe con rapidez, el alimento no lo afecta y se distribuye con amplitud en sitios extravasculares con excepción del SNC y LCE donde su penetración es incierta. Se une con proteínas plasmáticas en un 30% aun con meninges inflamadas no alcanza niveles terapéuticos en LCE. Su depuración es rápida, fundamentalmente por vía renal en forma activa (70%) por lo que sus concentraciones en orina son altas. Se metaboliza en el hígado (17 a 28%). Su Vm es de 1.17 a 1.46 hrs y el pico sérico es de 1.45 μ g/ml.
Posología	En caninos se usa en combinación con Amoxicilina en proporción 4: 1 a una dosis de 2.5 a 5 mg/kg. PO cada 12 hrs. por 7 días. Combinación de Ticarcilina con Clavulanato de Potasio En esta mezcla la proporción es de 30:1 respectivamente para administración parenteral. Su uso se orienta hacia infecciones serias del aparato respiratorio, tracto urinario, hueso y articulaciones, asimismo en piel y tejidos blandos.
Usos terapéuticos	Se indica el uso de esta combinación también en casos de sinusitis aguda por gérmenes resistentes a la misma amoxicilina. Se ha utilizado con eficacia en el Tx de infecciones del tracto urinario por <i>Escherichia coli</i> y <i>Proteus</i> . Asimismo en infecciones de piel, tejidos blandos y en heridas por mordeduras profundas que se infectan, otitis media, infecciones respiratorias, saculitis anal, gingivitis, pioderma, osteomielitis. Amoxicilina Combinada con Clavulanato de Potasio. Se indica el uso de esta

	<p>combinación en casos de sinusitis aguda por gérmenes resistentes a la misma amoxicilina. Se ha utilizado con eficacia en el Tx de infecciones del tracto urinario por <i>Escherichia coli</i>. Asimismo en infecciones de piel, tejidos blandos y en heridas por mordeduras profundas que se infectan. No es útil en presencia de cefalosporinas tipo I producidas por la familia <i>Enterobacteriaceae</i>.</p> <p>Ticarcilina-Ácido Clavulánico: Para administración IV con la ventaja de ser más activo que la Amoxicilina-Ácido Clavulánico para atacar a <i>Enterobacter</i> y a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Tiene la inconveniencia de que necesita de una dosificación frecuente por vía IV</p>
Reacciones adversas	Vómitos, diarreas, depresión, anorexia, exantema dérmico, poliuria y polidipsia
Contraindicaciones	Evitar en reacciones alérgicas previas a β -lactámicos
Presentación comercial	Combinado con amoxicilina Clavamox (Pfizer) con Cefadrina Maxicef (CPMAX)

(González y Saltigeral, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Sulbactam

Este es un inhibidor de β -lactamasas que tiene la propiedad de unirse de manera irreversible a la β -lactamasa en un proceso conocido como "inhibición suicida". Químicamente es una molécula β -lactámica. También se llega a conjugar con PBP de algunas bacterias como el *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y otros. Debido a esto posee cierta propiedad antibacteriana contra *Neisseria*. Tiene la particularidad de que facilita la entrada de la ampicilina a la célula alterando los poros de la membrana celular.

Combinación de sulbactam con ampicilina: A esta combinación se le denomina prodroga, el antibiótico y el inhibidor de la penicilinasas se encuentran conjugados por una unión éster doble a través de un grupo metileno. Al ser administrado el compuesto por vía oral, se hidroliza durante el proceso de absorción. En esta forma de administración la Ampicilina se absorbe con mayor eficiencia. El Sulbactam y la Ampicilina se distribuyen rápidamente a todos los tejidos y líquidos orgánicos, lo que permite atacar con eficiencia infecciones alojadas en sitios difíciles de alcanzar tales como las otitis medias, sinusitis y neumonías profundas además de estar indicado en infecciones de piel y tejido blando, intraabdominales, ortopédicas y genitourinarias causadas por bacterias sensibles. Se elimina por la orina debido a una excreción tubular hasta un 85% en el transcurso de 8 hrs.

Después de su aplicación IM se absorbe bien distribuyéndose bien en los tejidos y en el espacio extracelular, y cuando las meninges están inflamadas atraviesa hacia el LCE. Se excreta en leche en cantidades muy bajas. Con una Vm promedio de una hora. Se excreta principalmente por vía renal. La inyección IM es o puede ser dolorosa. Este preparado no se debe administrar a equinos ni a especies con

un sistema GI parecido. Se ha utilizado en el Tx de la enfermedad respiratoria bovina y en las diarreas no específicas de las becerros recién nacidas.

Reacciones adversas: dolor local en el sitio de inyección IM, tromboflebitis, diarrea, vómito, convulsiones por venoclisis rápidas y aumento de transaminasas hepáticas.

Dosis: Bovinos 10 mg/kg c/ 24 hrs IM Caninos y Felinos 50 mg/kg IV c/ 6 a 8 hrs, por vía IV debe administrarse con lentitud en 10 a 15 min ó con 50 a 100 ml de líquido para venoclisis en 15 a 30 min. Por vía IM administrar profundo (González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001).

Tazobactam

Inhibidor de β -lactamasas, se administra en combinación con Piperacilina para aumentar el espectro antibacteriano de esta última. Se emplea en una proporción de 4 partes de Piperacilina por 1 de Tazobactam. Actúa eficazmente contra enterobacterias (Greene, 2000).

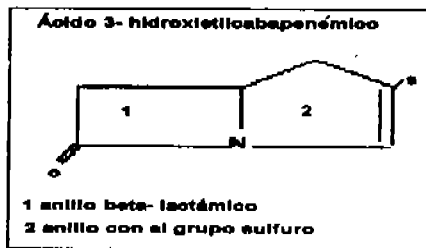
CARBAPENEMS

Estos fármacos cuentan con uno de los espectros antibacterianos más amplios, que incluso supera a la mayoría de las Cefalosporinas de tercera generación. La alta actividad que muestran estos compuestos se atribuye a su mayor estabilidad frente a la mayoría de las β -lactamasas y a una estructura molecular que les permite atravesar fácilmente la membrana externa de las bacterias gram (-) a través de canales proteicos que habitualmente excluyen otros fármacos (Martin, 2002).

- ψ Imipenem
- ψ Meropenem
- ψ Biapenem

Estructura Química

Figura 12. Estructura básica de carbapenems



(Prescott *et al.*, 2002)

Son un grupo de compuestos bicíclicos β -lactámicos con un núcleo común carbapenem, la cual se muestra en la figura 12 y que se diferencian de las penicilinas debido a que en su anillo de cinco miembros se encuentra presente un sulfuro (Velasco *et al.*, 2003).

Imipenem (N-formimidoil tienamicina)

Deriva de tienamicina aislada del *Streptomyces cattleya*, que agrupa una clase nueva de antibióticos β -lactámicos o Carbapenems. Su espectro es más amplio comparado con los demás antibióticos β -lactámicos. Una dihidropeptidasa-1, presente en el borde veloso de las células tubulares proximales de la nefrona, lo inactiva rápidamente, de ahí su baja concentración en la orina y su combinación con el cilastatina, un inhibidor de dihidropeptidasa-1 en proporción de 1:1. Se asimila con facilidad y es muy estable a enzimas producidas por la mayor parte de especies bacterianas. Se conjuga a las proteínas plasmáticas en 20% (González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Stringer, 2001).

Mecanismo de acción: inhibe la formación de la pared celular, tiene acción bactericida; actúa en las (PBP), teniendo más afinidad por las PBP 1b, 2, 4, 5 y 6, en *Escherichia coli*; la 1b, 2, 4 y 5 en *Pseudomonas*; el principal efecto letal se encuentra en las uniones PBP 2 y PBP 4. Además se reporta un alto grado de estabilidad en presencia de β -lactamasas, penicilinasas y cefalosporinasas producidas por bacterias tanto gram (+) como gram (-) (González y Saltigeral, 1992; Velasco *et al.*, 2003).

El Imipenem es muy tóxico al riñón. Actúa contra gérmenes gram (-) aerobios y anaerobios incluyendo a *Pseudomonas spp.* La dosis en caninos y felinos es de 2 a 10 mg/kg por infusión IV lenta, cada 6 a 8 hrs por 3 a 5 días. Para uso IM se reconstituyen las soluciones con lidocaina al 1% sin adrenalina y debe utilizarse en el transcurso de una hora. En equinos la dosis es de 15 mg/kg c/6 a 8 hrs IM. No se absorbe por el tubo GI, pero su disponibilidad sistémica es buena (75 %). Su unión a proteínas plasmáticas es de 20%. La Vm en suero es de 1 hr, se elimina vía renal, principalmente por filtración glomerular. La degradación se inhibe por Cilastatina que aumenta la concentración urinaria del fármaco activo y reduce el potencial de nefrotoxicidad por metabolitos, la mayor parte del medicamento se excreta por los riñones. Penetra en todos los tejidos y compartimientos de líquidos, incluso el humor acuoso. Las concentraciones en LCE con meninges inflamadas y normales son más bajas que en otros tejidos y líquidos corporales así como en humor vítreo, placenta y leche. Resistente a la mayor parte de las β -lactamasas. Actúa contra gram (+) *Staphylococcus*, *Streptococcus* y algunos *Enterococcus*. Gram (-) *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*. Durante su uso puede desarrollarse resistencia a *Pseudomonas*, y anaerobios como: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* así como el complejo *Mycobacterium avium intracellulare* (Orsini y Divers, 2000; Martin, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Del Pozo, 2005).

Indicaciones: roturas del intestino, infecciones de la piel, abscesos, celulitis, heridas, endometritis, infecciones de vías respiratorias inferiores, intraabdominales, genitales y de vías urinarias, infecciones unbacterianas, mixtas y por microorganismos resistentes, osteomielitis polimicrobiana, septicemia y meningitis.

Reacciones Adversas: hipersensibilidad cruzada a penicilinas. El preparado IV puede causar flebitis, dolor y eritema en el sitio de inyección. Además se puede presentar náusea, diarrea, fiebre, hipotensión, convulsiones, prurito, urticaria y somnolencia (González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001).

Meropenem

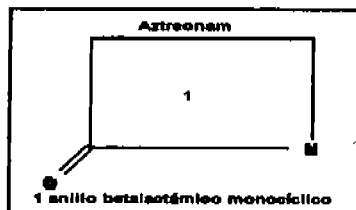
La actividad antibacteriana de este compuesto es muy similar a la del Imipenem. En relación con este último, el Meropenem ofrece la ventaja de ser más soluble, con lo cual se puede diluir en una cantidad menor de líquido y administrarse IV (Martin, 2002).

MONOBACTÁMICOS

La palabra monobactámico se deriva de “mono” (anillo único), “bact” (producido por bacteria) y “amico” (un β -lactámico). Estos nuevos β -lactámicos fueron descritos por Sykes y son productos naturales de la fermentación bacteriana a partir de especies del *Streptomyces*. Sin embargo la producción de aztreonam es enteramente sintética, es una consecuencia de las modificaciones de la estructura bicíclica de los β -lactámicos que dio lugar al surgimiento de esta nueva familia de antibióticos (Gonzalez y Saltigeral, 1992).

Estructura Química

Figura 13. Estructura de Aztreonam



Los Monobactámicos poseen el anillo β -lactámico simple sin la unión del anillo Tiazolidina, Aztreonam es el primero de los Monobactámicos consiste solo en una molécula monocíclica unida con un radical de ácido sulfónico como se muestra en la figura 13 (Prescott *et al.*, 2002; Noblis, 2005).

Aztreonam

Espectro: el Aztreonam actúa contra bacterias gram (-) por su alta afinidad a PBP 3, entre las bacterias sensibles incluye a *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Aeromona*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*. Tiene poco efecto contra gram (+) y anaerobios. Se utiliza en pacientes alérgicos a la Penicilina y Cefalosporinas. Inhibe la formación de la pared celular. Atraviesa con facilidad las barreras externas de la membrana celular bacteriana cuando se une fuerte con PBP-3, luego, provoca filantación de la bacteria, inhibe la división celular y causa muerte bacteriana.

Farmacocinética: no se absorbe por PO y se administra por vía IM ó IV. Se conjuga en 56% a proteínas plasmáticas. Tiene una Vm de 1.6 a 1.7 hrs. No se metaboliza, por lo que en 12 hrs el 66% se elimina por excreción urinaria sin cambios un pequeño porcentaje se elimina vía biliar aprox. 1 a 2 %. Llega a la mayor parte de líquidos y tejidos y se concentra en cantidades mayores a las plasmáticas en el LCE, sobre todo con inflamación.

Se indica su uso en infecciones de vías urinarias, del sistema musculoesquelético, genitales de hembras, sepsis, peritonitis, neumonías. Se considera como una alternativa a los Aminoglucósidos en el Tx de infecciones graves. Casi no provoca efectos graves, estos pueden ser exantema, prurito, trastornos GI, irritación en el sitio de inyección IM, diarrea dolor abdominal, náusea, vómito y tromboflebitis (González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Stringer, 2001; Martin, 2002; Prescott *et al.*, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Noblis, 2005).

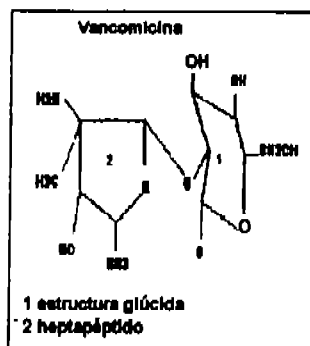
GLUCOPÉPTIDOS

Estos productos son antibióticos con actividad contra bacterias gram (+) y de manera particular contra los cocos gram (+). Inhiben la síntesis de peptidoglicano de la pared celular al formar uniones con D -alanil-D -alanina terminal del dipeptido muramyl. La avoparcina hasta hace poco, tenía una gran utilización como promotor del crecimiento en pollos y cerdos en Europa, se le ha retirado del mercado debido a su tendencia a seleccionar enterococos los cuales pueden ser fuente de infección en pacientes humanos inmunosuprimidos (Prescott *et al.*, 2002).

- Vancomicina
- Teicoplanina
- Daptomicina
- Avoparcina

Estructura Química

Fig. 14. Estructura de Vancomicina



Los glucopéptidos ó glicopéptidos tienen una estructura constituida por una parte de naturaleza peptídica y otra parte de naturaleza glucídica, son compuestos de peso molecular muy elevado. La estructura central es un heptapéptido modificado (fig. 14) linealmente, de los cuales son comunes a todos los componentes del grupo los aril-aminoácidos 2, 4, 5, 6 y 7. Los elementos diferenciados son: aminoácidos 1 y 3, los cuales pueden ser alifáticos o aromáticos. El núm, la estructura y la posición de los azúcares, en diferente grado de metilación o hidroxilación y el núm y la posición de los átomos de cloro (Kuklinski, 2000; Velasco *et al.*, 2003).

(Litter, 1980)

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis del peptidoglicano actuando en un paso metabólico diferente y previo al de -lactámicos. También alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhiben la síntesis de RNA. Son bactericidas sobre la población sensible en la fase de replicación activa. (PLM, 1999; Stringer, 2001).

Vancomicina

Antiguo antibiótico, descubierto en 1954, obtenido del *Amycolatopsis* y mejorado farmacológicamente en décadas posteriores; su empleo actual, en determinadas situaciones bacteriológicas lo proyecta en primera línea. Estructuralmente es un glicopéptico. Su sal clorhidrato es un polvo blanco, soluble en H₂O a más de 100 mg / ml, su actividad encuentra su punto óptimo a un pH 6.5 (Hammond y Lambert, 1980; Fuentes,

1992; González y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Martin, 2002; Esteves, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Fernandez, 2005).

Mecanismo de acción: es un antibiótico bactericida por que inhibe la biosíntesis de los fosfolípidos de la pared celular, al unirse a la D- alanil D- alanina, terminal del dipeptido muramíl, también lesiona a los protoplastos produciendo una lesión de sus membranas citoplasmáticas, agregándose inhibición de la síntesis del ARN y alteraciones de la membrana citoplasmática (Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2000; Axelsen, 2002; Martin, 2002; Velasco *et al.*, 2003)..

Espectro bacteriano: comprende numerosos microorganismos gram (+). En primer término *Staphylococcus* son sensibles con concentraciones de 5 µg/ml, también son sensibles el *Streptococcus*, *Corynebacterium* y el *Neumococcus*, mientras que el *Enterococcus* puede ser eficazmente combatido cuando se asocia Vancomicina con un Aminoglucósido obteniéndose efecto sinérgico. Es de gran interés clínico la acción del fármaco contra *Clostridium*, especialmente *Clostridium difficile*, causante de colitis pseudomembranosa provocadas por antibióticos, en caninos y felinos es más probable la enterocolitis enterocócica o clostridial. Son sensibles también *Bacillus anthracis*, *Actinomyces*, *Entamoeba*, *Diplococcus* y *Neisseria* (Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; Greene, 2000; Martin, 2000; Esteves, 2003).

Farmacocinética: La administración PO es poco absorbible y permite una concentración muy alta en las heces de gran valor para el Tx de colitis graves, por *Staphylococcus* o *Clostridium*. Al aplicarla por vía IM produce un dolor intenso en el sitio de inyección, por lo que se prefiere la vía IV.

La difusión sinovial, pleural y pericárdica es discreta, igual que a meninges, que cuando están inflamadas permiten un mayor filtrado. La eliminación se hace por filtrado glomerular. La Vm es de 6 a 8 hrs con función renal normal, pero la anuria provoca gran retardo, tarda muchos días en eliminarse porque una fracción muy escasa se elimina a través del hígado y bilis (González y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; Greene, 2000; Axelsen, 2002; Martin, 2002; Esteves, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Posología: caninos 10 a 20 mg/kg PO c/ 8 - 12 hrs por 5 a 10 días, ó IV en una solución con dextrosa al 5 %, salina al 0.9 % ó Ringer lactato por administración lenta durante 30 a 60 min, el ritmo debe ser menor de 15 mg/min. Para infecciones del SNC se introducen 5 mg en LCE por inyección intratecal. Equinos 4.3 - 7.5 mg/kg IV c/8 hrs. (Bergoglio, 1993; Greene, 2000; Orsini y Divers, 2000).

Usos clínicos: colitis pseudomembranosa asociada con antibióticos es una indicación precisa para el uso de Vancomicina, es posible la recaída tiempo después de la suspensión del fármaco pero está comprobado que la efectividad se mantiene en los retratamientos.

La enterocolitis pseudomembranosa por estafilococo es otra emergencia clínica de observación posible. En este caso el empleo de Vancomicina por PO permite una mejoría espectacular. En las infecciones sistémicas por estafilococo resistente a Meticilina y Cefalosporinas ó en aquellos pacientes alérgicos a estos fármacos, el empleo de Vancomicina se constituye en la alternativa válida. En septicemias, meningitis ó endocarditis por estafilococo. En antibióticoprofilaxis de cirugía cardíaca. Colangiohepatitis

bacteriana e infecciones urinarias por *Enterococcus*. La Vancomicina más Trobamicina impregnada en cemento se emplea como profilaxis en la cirugía ortopédica (González y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; Greene, 2000; Esteves, 2003).

Reacciones adversas: la administración IV muy rápida puede causar una reacción parecida a anafilaxia o urticaria, la administración previa de un antihistamínico previene el problema. Puede haber hipotensión, bradicardia, neutropenia y trombocitopenia reversibles. Otitis u ototoxicidad (Stringer 2001; Axelsen, 2002; Martin, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Contraindicaciones: reducir la dosis en insuficiencia renal (González y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; Greene, 2000; Velasco *et al.*, 2003).

Resistencia: se debe a la presencia de una vía alternativa para la síntesis del peptidoglucano que implica,

- 1) síntesis de precursores de escasa afinidad.

- 2) eliminación de precursores normalmente generados por el huésped (Velasco *et al.*, 2003).

Interacciones Medicamentosas: la Vancomicina es sinérgica con los Aminoglucósidos frente a los cocos gram (+) a su vez puede ser sinérgica con Rifampicina frente a *Staphylococcus* (Prescott *et al.*, 2002).

Teicoplanina

Es un antibiótico del grupo glucopéptido, cuyo nombre deriva del hongo *Actinoplanes teichomyceticus*. Ataca bacterias gram (+) es de acción bactericida por que altera la pared celular, su espectro bacteriano abarca los microorganismos como *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Enterococcus faecalis* también *Clostridium*, *Listeria monocytogenes* y *Corynebacterium*.

La Teicoplanina tiene una alta fijación a las proteínas que alcanzan al 90 % y una Vm muy prolongada de 40 a 70 hrs, lo cual la diferencia notoriamente de la Vancomicina. Esta prolongada Vm permite administrarla una sola vez por día. El Vd de la Teicoplanina indicaría una acumulación intracelular en los diferentes tejidos. La penetración en el hueso y tejidos blandos después de 3 dosis es alta, con valores que exceden la CMI para *Staphylococcus* y *Enterococcus*. La eliminación se realiza primariamente por vía renal y solo el 15 - 20 % por otras vías. La concentración sanguínea en caso de insuficiencia renal, se relaciona con los valores de la creatinina.

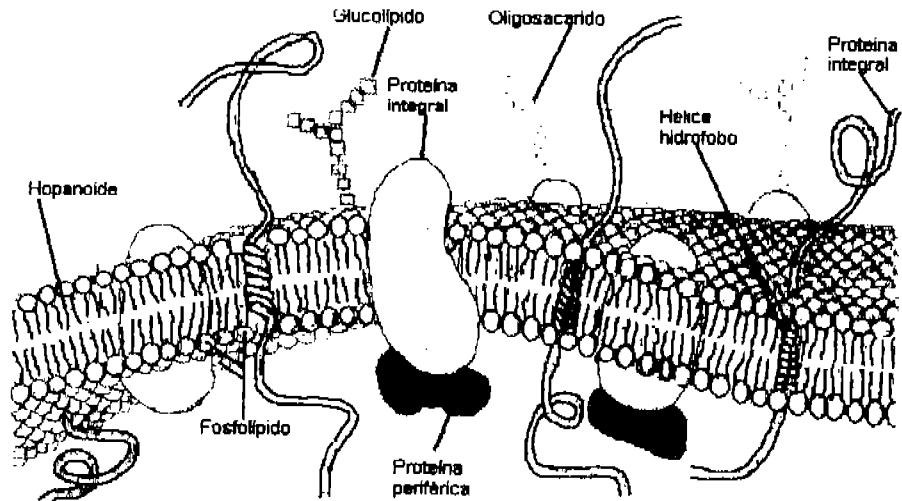
La Teicoplanina inhibe la polimerización del peptidoglucano de bacterias sensibles y daña la pared celular bacteriana. Está indicado para infecciones de piel, tejidos blandos, hueso y articulaciones, infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, septicemia, endocarditis, colitis asociada a antimicrobianos.

Efectos tóxicos: ototoxicidad y alteración de la función renal son de menor cuantía en relación a Vancomicina. Se ha descrito alergia e hipertermia raramente. El total de reacciones adversas se estima en un 2%.

Dosis: caninos de 3 a 12 mg/kg IV, IM c/24 hrs. (González y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; Greene, 2000; Martin, 2002; Esteves, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

ANTIBACTERIANOS QUE ACTÚAN SOBRE LA MEMBRANA CELULAR

Figura. 15 Estructura de la membrana bacteriana



(Ortega, R. A. y Ramírez, O. F., 2005)

La membrana celular esquematizada en la fig. 15, se ubica por debajo de la pared y cumple funciones importantes para la vitalidad de la bacteria, es una barrera de permeabilidad selectiva y efectúa funciones de transporte activo, por lo tanto, controla la composición interna de la célula. Si la integridad funcional de la membrana citoplasmática se altera, las macromoléculas y los iones escapan de la célula y sobreviene daño celular ó muerte. Los antibacterianos pueden alterar la permeabilidad actuando como detergentes catiónicos y provocando la salida de sustancias del interior de la célula, no obstante este grupo de antibióticos no distingue entre la membrana del microorganismo y la del tejido, por lo que son relativamente tóxicos y de uso clínico limitado. Las polimixinas son polipéptidos catiónicos y básicos que desorganizan la superficie externa de la membrana celular de bacterias gram (-). Por último, diversos derivados Imidazólicos son capaces de alterar la permeabilidad de la membrana celular de hongos, levaduras, algunas bacterias y determinados protozoos (Gómez *et al.*, 1992; Brooks *et al.*, 2000; Black, 2002; Licea, 2002; Tortora, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Pommerville, 2004; Braselli, 2005).

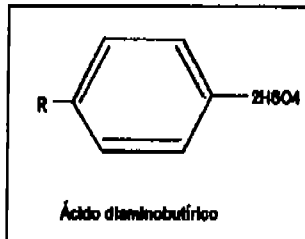
POLIPÉPTIDOS

Son antibióticos producidos por eubacterias del genero *Bacillus*, esencialmente por cepas de *B. polymyxa* y *B. colistinus* Existen varios tipos de polimixinas que se designan según la siguiente nomenclatura: A, B, C, D, y E. Son útiles los tipos B y E (Litter, 1980; Trolldenier, 1980; Fuentes, 1992; Kuklinski, 2000).

- ★ Bacitracina
- ★ Polimixina B
- ★ Polimixina E (Colistina)
- ★ Gramicidina
- ★ Enramicina

Estructura Química

Fig. 16. Estructura Polimixina



(Litter, 1980)

Estructuralmente son cadenas peptídicas de peso molecular inferior a las proteínas, la mayoría cíclicos y constituidos por aminoácidos en general poco frecuentes como D - aminoácidos, aminoácidos con nitrógeno metilado ó hidroxilado. Algunos de estos péptidos están constituidos exclusivamente por aminoácidos mientras que otros tienen también una parte de la molécula de naturaleza diversa (Trolldenier, 1980; Kuklinski, 2000).

Mecanismo de acción

Interaccionan con la membrana citoplásmica y la pared bacteriana distorsionando su estructura lipídica, alterando así la permeabilidad y el metabolismo celular. Son agentes tensoactivos catiónicos. Las polimixinas son absorbidas hacia el interior de la célula bacteriana donde se combinan con las estructuras causantes del mantenimiento del equilibrio osmótico; alteran la permeabilidad al permitir el escape de las purinas y pirimidinas, provocando lisis celular. Este efecto es similar al que producen los detergentes catiónicos. Es posible que se unan a grupos polifosfato cerca de la superficie celular o en ella, pues se sabe de un antagonismo competitivo entre las polimixinas y los cationes de los detergentes de amonio cuaternario (Fuentes, 1992; PLM, 1999; Ruiz *et al.*, 2001; Noblis, 2005).

Interacciones Medicamentosas

Es conocido el sinergismo que tienen las Polimixinas con las Sulfonamidas y Trimetoprim contra enterobacterias, *Proteus* y *Pseudomonas*. Los agentes como el EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y detergentes catiónicos (Clorhexidina) operan en forma sinérgica por lo que amenudo son utilizados en el Tx tópico de infecciones locales (Prescott *et al.*, 2002).

Nombre	Bacitracina
Origen y química	Obtenidos a partir de <i>Bacillus subtilis</i> cepa Tracy 1 es un ácido orgánico polipeptido. Es un polvo amarillo hidrosópico e hidrosoluble, ligeramente oscuro estable a pH de 5 a 7 a T° ambiente, pierde su actividad en 2 semanas o menos.
Acción farmacológica	Antibiótico bactericida contra gram (+) <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Diplococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria</i> y <i>Haemophilus</i> .
Farmacocinética	Inhibe la síntesis de la pared celular, ARN y altera la función de la membrana citoplasmática. (Activa contra protoplastos).
Farmacodinamia	No se absorbe en ningún grado tras su administración tópica u oral, ni se difunde cuando se deposita en las cavidades articulares y pleural, después de su aplicación IM se absorbe rápidamente, debido a su excreción lenta por filtración glomerular; los niveles sanguíneos del antibiótico se mantienen constantes hasta por 12 hrs después de su administración.
Posología	La administración es de manera local según el área afectada.
Usos terapéuticos	Su uso es limitado a su aplicación superficial en el Tx de infecciones de piel, oído y ojo.
Reacciones adversas	La toxicidad se debe sobre todo a hipersensibilidad relacionada con su aplicación tópica, además de ser nefrotóxico.
Contraindicaciones	No administrar en pacientes sensibles a la fórmula
Presentación comercial	Auricil (CPMAX) aplicación ótica, Mastijet Fort (Intervet) infusión IMM.

(Hammond y Lambert, 1980; Fuentes, 1992; PLM, 1999; Ruiz *et al.*, 2001; Stringer, 2001; Velasco *et al.*, 2003; PLM, 2004)

Nombre	Polimixina B y Colistina
Origen y química	Son detergentes catiónicos. Obtenidos a partir de eubacterias del genero <i>Bacillus</i> . Se presentan en forma de escamas blancas o amarillentas solubles en agua y soluciones salinas a concentraciones no mayores de 25 mg/ml de agua. Son estables como sales ácidas durante largos periodos de tiempo, aun en solución. Los álcalis las destruyen con facilidad y no son afectadas por la presencia de suero, sangre ni pus.
Acción Farmacológica	Antibiótico bactericida que actúa contra bacterias gram (-). En orden de importancia, su eficacia se refleja en las siguientes bacterias: <i>Aerobacter</i> , <i>Ebertella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Pseudomona</i> , <i>Brucella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Neisseria</i> .
Farmacodinamia	Son agentes tensoactivos catiónicos e interaccionan con los lípidos de la pared y de la

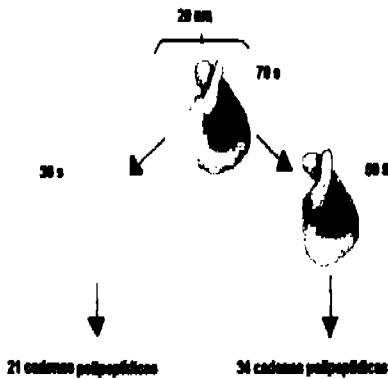
	<p>membrana citoplasmática, rompen la estructura de los fosfolípidos de la membrana celular e incrementan la permeabilidad celular mediante una acción del tipo detergente. Está fijación compite con el calcio y magnesio.</p>
Farmacocinética	<p>La administración tópica es en ungüentos y en soluciones estériles para aplicación oftálmica. Se absorbe lentamente por vía entérica, con rapidez por la vía IM y producen concentraciones máximas en una o dos horas, y una Vm en 12 hrs ó más. Su excreción es lenta por los riñones. La administración IM es rara, pero útil en infecciones del conducto urinario por <i>Pseudomonas</i>; pero es nefrotóxico y neurotóxico cuando se administra por inyección.</p>
Posología	<p>Caninos y Felinos 6 a 7 mg/kg/día dividida en 3 a 4 dosis PO. Se usa la mitad de la dosis recomendada cuando se combina con Neomicina o Bacitracina. Las Polimixinas se administran locales en el ojo, oído y otras lesiones de la piel. En infecciones del conducto urinario por <i>Pseudomonas</i> la dosis recomendable es de 3 mg/kg. La Polimixina B se puede administrar a razón de 2.5 mg/kg a intervalos de 12 hrs, su administración IV no es recomendable. Por PO se administran 5 mg/kg c/12 hrs. La colistina metato 3 mg/kg IM c/12 hrs.</p> <p>Bovinos: Polimixina B sulfato 2.5 mg/kg IM c/12 hrs es recomendable en mastitis coliforme severa. La efectividad antimicrobiana se debe sobrepesar sobre la toxicidad del compuesto. Y cuando la ubre está inflamada por infección por coliformes la Polimixina B llega a dar concentraciones de hasta 2 mg/ml por 4 hrs después de su aplicación IM de 5 mg/kg.</p> <p>Suinos: las Polimixinas son de elección para el Tx PO de diarreas neonatales producidas por coliformes, la dosis única recomendada son 5 a 10 mg/kg.</p>
Usos terapéuticos	<p>Por PO se ha utilizado la Polimixina para disminuir la flora bacteriana antes de practicar intervenciones quirúrgicas del intestino. Son útiles en el Tx de infecciones tópicas incluyendo aquellas causadas por <i>Enterobacter</i> y <i>Pseudomonas sp.</i> En ocasiones se administran en el interior de cavidades infectadas como la peritoneal, pleural y articulaciones. Cuando se administran por PO pueden erradicar <i>Pseudomonas</i>, la cual se encuentra presente en una gran variedad de infecciones tisulares; tal parece que las Polimixinas son uno de los antibióticos que más atacan a <i>Pseudomonas</i>. Su resistencia bacteriana ocurre muy poco, por lo cual se utilizan en combinación con otros antibióticos. La Polimixina B posee acción sinérgica cuando se combina con antibióticos como la Oxitetraciclina, Cloranfenicol, Carbenicilina, Sulfametoxazol y Tetraciclina. En becerras son útiles para el Tx de la colibacilosis y salmonelosis. Su uso</p>

	<p>en los casos de mastitis por coliformes parece beneficiarse por la posibilidad de inactivar a la endotoxina. En Equinos se recomiendan las Polimixinas para el Tx local de infecciones por <i>Klebsiella</i> ó <i>Pseudomonas</i>. En los casos de salmonelosis la Polimixina B se administra oral y parenteral y en ocasiones combinadas con trimetoprim-sulfas. La aplicación IMM de Polimixina produce niveles detectables por hasta 9 días. Las bacterias gram (-) son más sensibles a las Polimixinas que las gram (+).</p>
Reacciones adversas	<p>El uso sistémico de las Polimixinas produce irritación local, náuseas, vómito, diarrea, leucopenia, dermatitis, azotemia, prurito, vértigo, hipersensibilidad, efectos nefrotóxicos, (necrosis tubular renal aguda, hematuria, proteinuria y retención de nitrógeno) neurotóxicos (parestesia, mareo, ataxia) y bloqueadores musculares, la colistina es menos tóxica que la Polimixina B. El efecto de bloqueo neuromuscular no puede antagonizarse con neostigmine o con gluconato de calcio. En el perro, 1 a 3 mg/kg deprimen la filtración glomerular y los síntomas neurotóxicos se revelan por el síntoma de ataxia. En el perro se han observado muertes por fallo respiratorio agudo después de recibir 8 mg/kg IV.</p>
Contraindicaciones	<p>Estos antibióticos se deben utilizar con cuidado por ser polipéptidos y por tanto, potencialmente tóxicos. Contraindicado totalmente en pacientes con mal funcionamiento renal ó gestantes. No asociar con anestésicos en general por la posibilidad de paro respiratorio.</p>
Presentación comercial	<p>Colistina: Amoxiciclina + Colistina (Cheminova) Cefalexil (Virbac) Tylometrol (Inquifasa).</p> <p>Polimixina B: Mamitrol Fuerte (Trianon) Keratobiotic (Vetoquinol) Mastimixin (Loeffler).</p>

(Fuentes, 1992; González y Saltigeral, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Sumano *et al.*, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Prescott *et al.*, 2002; Velasco *et al.*, 2003; PLM, 2004)

ANTIBACTERIANOS QUE INTERFIEREN LA SÍNTESIS PROTEICA

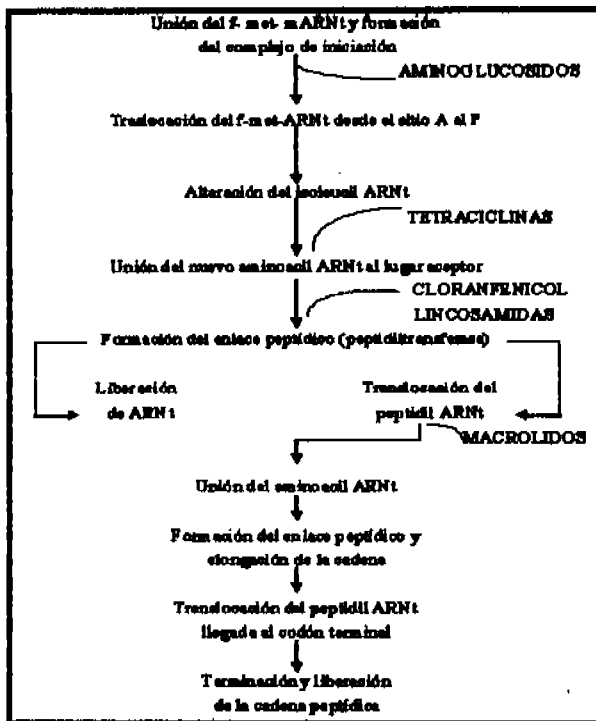
Figura 17. Ribosoma bacteriano 70 S



(Ingraham o Ingraham, 1998)

El ribosoma bacteriano es más pequeño que el de los mamíferos y consta de dos subunidades denominadas 50S y 30S, respectivamente. Las bacterias tienen ribosomas 70S, como se observa en la figura 17, en tanto que las células de los mamíferos poseen ribosomas 80S. Las subunidades de cada tipo de ribosoma, su composición química y sus especificidades funcionales son lo bastante diferentes para explicar por qué los antimicrobianos pueden inhibir la síntesis de proteínas en los ribosomas de las bacterias sin mostrar mayor efecto sobre los ribosomas de los mamíferos.

Figura 18. Síntesis de proteínas de una bacteria.



(Velasco *et al.*, 2003)

La síntesis de proteínas es fundamental para la vida bacteriana y los diferentes pasos químicos para obtenerla pueden ser interferidos por los antibióticos, como se esquematiza en la fig. 18. Por ejemplo las Tetraciclinas se unen a la subunidad 30S de los ribosomas antimicrobianos inhibiendo la síntesis de las cadenas polipeptídicas, mientras que los Aminoglucósidos producen anomalías en la lectura del código genético, originando proteínas erróneas y produciendo una proteína no funcional (Gómez *et al.*, 1992; Brooks *et al.*, 2000; Lemus, 2002; Licea, 2002; Lullmann y Mohr, 2004; Pommerville, 2004; Tortora *et al.*, 2004; Braselli, 2005).

AMINOGLUCÓSIDOS

Este grupo se inició con el descubrimiento por Waksman y colaboradores de la estreptomycinina producida por un actinomiceto de la cepa *Streptomyces griseus* en 1944, muy pronto se demostró que éste inhibía la proliferación del bacilo tuberculoso y a diversos microorganismos aerobios gram (+) y gram (-). En menos de dos años, se habían realizado investigaciones bacteriológicas, químicas y farmacológicas extensas con la estreptomycinina y se definió su utilidad clínica, sin embargo, surgieron bacilos gram (-) y cocos gram (+) resistentes a dicho antibiótico, y ello limitó su utilidad clínica. (Litter, 1980; Trolldenier, 1980; Lemus, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Pommerville, 2004).

La kanamicina, antibiótico elaborado por *Streptomyces kanamyceticus*, fue producida y aislada por primera vez por Umezawa y colaboradores en los Institutos Nacionales Japoneses de Salud en 1957. La Gentamicina y Netilmicina son antibióticos de amplio espectro obtenidos de especies del actinomiceto *Micromonospora*. La Tobramicina y Amikacina fueron introducidas en la práctica clínica en el decenio de 1970. La Tobramicina es uno de los componentes del complejo de Aminoglucósidos producidos por *Streptomyces tenebrarius*; su actividad antimicrobiana y toxicidad son muy semejantes a las de la Gentamicina. La Amikacina deriva de la Kanamicina fue descrita por Kawaguchi y colaboradores. No ha cesado la obtención de nuevos antibióticos Aminoglucósidos, pero quizá no sean probados en la práctica clínica porque existen otros menos tóxicos y más potentes (Ruiz *et al.*, 2001; Chambers, 2003).

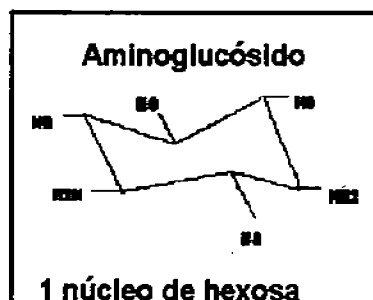
Cuadro 6. Clasificación de Aminoglucósidos

Aminoglucósidos:	Amikacina, Debekacina, Dihidroestreptomycinina, Apramicina, Estreptomycinina, Gentamicina, Isepamicina, Netilmicina, Neomicina, Tobramicina.
Aminoglucosidicos:	Aminosidina, Dibekacina, Kanamicina, Paromomicina, Ribostamicina y Sisomicina.
Aminociclitoles:	Espectinomycinina

(Bergoglio, 1993; PLM, 1999; Fernández, 2005)

Estructura Química

Figura 19. Estructura básica de Aminoglucósidos



(Litter, 1980)

Los Aminoglucósidos consisten en dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa que, por lo común, está en una posición central. La hexosa ó aminociclitol es una estreptidina ó una 2 desoxiestreptamina. Por esa razón, dichos compuestos son Aminociclitoles Aminoglucósidos aunque el término Aminoglucósido es más sencillo, (figura 19) (González y Saltigeral, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Kuklinski, 2000; Velasco *et al.*, 2003; Chambers, 2003; Del Pozo, 2005).

Mecanismo de acción

Los Aminoglucósidos, para que produzcan su efecto tienen que ser transportados de manera activa al interior de la célula susceptible; este transporte se inhibe por la presencia de cationes divalentes tales como Ca^{++} y el Mg^{++} , la hiperosmolaridad, la disminución del pH y la anaerobiosis. Por lo general son bactericidas y se ha observado que se conjugan con la unidad subribosomal 30S para provocar la iniciación de un complejo 70S no funcional, que a su vez da lugar a una inhibición de la síntesis proteica de la célula bacteriana provocando fallos en la lectura de los códigos genéticos. Sin embargo cada grupo de Aminoglucósidos presenta variantes en el mecanismo de acción. Por ejemplo los análogos se conjugan con la subunidad 50S (Amikacina) acción que se inhibe de manera competitiva por la Neomicina y la Gentamicina. A la fecha no está esclarecido el porqué los Aminoglucósidos son bactericidas, sobre todo al compararlos con otros antibióticos inhibidores de la síntesis proteica como la Tetraciclina y el Cloranfenicol que son bacteriostáticos. Los Aminoglucósidos atraviesan la membrana celular de las bacterias por difusión simple y también por medio de un transporte que involucra al O_2 . Esto explica el porque las bacterias anaerobias son resistentes. Se ha observado que en algunas bacterias gram (-) los Aminoglucósidos atraviesan la membrana por difusión utilizando los canales acuosos formados por porino-proteínas (Hammond y Lambert, 1980; Fuentes, 1992; González y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; PLM, 1999; Kuklinski, 2000; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Noblis, 2005).

Farmacocinética

La vía de administración idónea es la parenteral (IM ó IV), ya que cuando se administra por PO, no se absorben debido a que son cationes muy polares, por lo que se inactivan con pH ácido, cuando se administran por vía IM, su absorción es completa y rápida, alcanzándose la concentración plasmática máxima en 30 a 90 minutos aunque esto depende del estado de la circulación y de la masa muscular, por lo que esta vía está contraindicada en pacientes con problemas vasculares.

Cuando se administra vía IV su absorción es completa; la concentración serica máxima y el tiempo que tarda en alcanzarse dependen de la dosis y velocidad con que se administra en sangre, se fijan poco a poco a las proteínas, difunden por el espacio extracelular y alcanzan concentraciones adecuadas en líquidos intersticiales, sinoviales, peritoneal, pericárdico y ascítico. Su penetración a LCE es posible aún en presencia de inflamación. Se excretan sin metabolizarse por filtración glomerular (González y Saltigeral, 1992; Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Resistencia a los Aminoglucósidos

Debido a que se usan de manera indiscriminada como primera opción se han desarrollado un gran número de bacterias resistentes a estos por mecanismos varios entre los cuales se enumeran los siguientes:

1. Alteración del ribosoma
2. Disminución en la absorción del antibiótico a la célula bacteriana
3. La inactivación enzimática del antibiótico

La resistencia a los antibióticos es de preocupación en el caso de la producción de enzimas bacterianas que los inactivan; ésta se presenta con la interacción de genes extracromosómicos (plásmidos) que se transmiten preferentemente por conjugación, modifican a los Aminoglicósidos acetilando los grupos amino, por fosforilación ó acetilación de grupos hidroxilo específicos. Entre las enzimas conocidas capaces de inactivar a los Aminoglicósidos se mencionan a fosfoesterasas, adeniltransferasas y acetiltransferasas. Estas enzimas pueden ser producidas por enterobacterias, estafilococos, estreptococos y pseudomonas (Grajales, 2002; Lemus, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Efectos Adversos

Pueden producir ototoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

Ototoxicidad: esta relacionada con la dosis, y se produce cuando existen concentraciones elevadas del Aminoglicósido, o cuando la terapia es de duración mayor a 10 días y también cuando se repite con frecuencia la medicación en un mismo animal. Aunque afectan tanto a la porción vestibular como a la auditiva, existe cierta predilección por cada Aminoglicósido para afectar a estas estructuras, por ejemplo: la Neomicina, Kanamicina y Amikacina disminuyen la agudeza auditiva; mientras que la Estreptomina y la Gentamicina afectan la función vestibular.

Nefrotoxicidad: todos son nefrotóxicos afectan a los túbulos renales proximales, debido a que se concentran en 5 a 50 veces más en la corteza renal, provocando inflamación celular y la presencia de vacuolas citoplásmicas con cuerpos mieloides dentro de los lisosomas, siendo posible la presencia de una necrosis tubular. El primer síntoma de daño es proteinuria porque se aumenta la excreción de β -2-microglobulina y las enzimas tubulares renales como la alanina aminopeptidasa, la β -D-glucosaminidasa y la alcalina fosfatasa. Sin embargo el síntoma claro de daño renal es el aumento en la concentración sanguínea de creatinina o del nitrógeno ureico sanguíneo.

Neurotoxicidad: es muy raro que se llegue a producir un bloqueo neuromuscular con Aminoglicósidos. Solo existe riesgo en pacientes que estén bajo el efecto de medicamentos relacionados con la función nerviosa como los relajantes o los depresores del SNC. También existe posibilidad de su efecto en pacientes que sufran de miastenia grave o de hipocalcemia (Biberstein y Zee, 1994; Bergoglio, 1993; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Del Pozo, 2005).

Interacciones Medicamentosas

Se ha observado que la Carbenicilina, Ticarcilina, Mezlocilina, Azlocilina y Piperacilina pueden inactivar a los Aminoglicósidos sobre todo a la Tobramicina y a la Gentamicina *in vitro* cuando se mezclan juntos

en infusiones IV, pero *in vivo* no parece suceder este antagonismo. El efecto ototóxico de los Aminoglucósidos puede aumentar con la presencia del ácido etacrínico (diurético). Su nefrotoxicidad aumenta cuando se combinan con Metoxyfluorano, Anfotericina B, Vancomicina, Ciplastin, Ciclosporina, Indometacina IV y Cefalotina (Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; Ruiz, *et al.*, 2001; Lomus, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Aminoglucósidos

Nombre	Estreptomina
Origen y química	Derivada del actinomiceto <i>Streptomyces griseus</i>
Acción farmacológica	Antibiótico bactericida, en general, ataca a gram (-), sobre todo en pH alcalino. Los microorganismos más sensibles son: <i>Brucella</i> , <i>Burkholderia mallei</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Erysipelothrix</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Haemophilus</i> y <i>Shigella</i> . Recuérdese que es el antibiótico que más se presta a la producción de resistencia bacteriana por mutación. Las cepas de microorganismos muy sensibles, con facilidad se vuelven resistentes y presentan resistencia cruzada con Kanamicina, Neomicina y Gentamicina.
Farmacodinamia	Produce una acción directa sobre los ribosomas al inhibir la síntesis proteica y disminuir la exactitud en la transmisión de los códigos genéticos. Sobre todo evita la polimerización de los aminoácidos, lo que provoca la muerte de las bacterias. También afecta a la capacidad selectiva de la membrana celular, lo cual causa el efecto sinérgico con la penicilina.
Farmacocinética	Se prefiere la vía IM para tratar las infecciones sistémicas, combinada con penicilina. Se puede utilizar la inyección SC, pero lo más probable es que se produzcan reacciones inflamatorias en el sitio de aplicación. No es recomendable la vía IV porque es muy fácil que la estreptomina produzca efectos adversos como tromboflebitis. La vía PO es útil para tratar infecciones de aparato digestivo, porque no se absorbe en el intestino, pero si bien y rápido por vía parenteral. Se distribuye en todos los líquidos extracelulares; en el ojo es detectable en el humor acuoso, pero no en el humor vítreo. Penetra hacia los líquidos sinoviales y del pericardio en cantidades muy pequeñas. Atraviesa la barrera placentaria, sobre todo en las etapas finales de la preñez. La concentración en el líquido peritoneal es similar a la del plasma. La BHE permite el paso de cantidades muy pequeñas de estreptomina. Sus mayores concentraciones se encuentran en el hígado, músculo y tiroides. Se observan concentraciones bajas y más bien nulas en el cerebro, pulmón y bazo. La dihidroestreptomina se difunde con

	<p>eficacia hacia los abscesos agudos y con facilidad hacia la glándula mamaria. Las concentraciones detectadas en la leche son bastante aceptables, lo que se puede aprovechar para utilizarla por vía parenteral y general en el Tx de la mastitis por gérmenes sensibles.</p> <p>La Estreptomina se excreta por filtración glomerular; se observa que de un 50 a 60% es excretada por vía urinaria sin sufrir cambio alguno en su estructura química. Un 40 a 50 % restante que no es excretado parece almacenarse en los diferentes tejidos del cuerpo, en vacas se alcanzan niveles máximos a las ocho horas después de la administración parenteral. La Dihidroestreptomina es excretada en la leche a concentraciones de 0.05 a 0.13 mg/ml.</p>
Posología	<p>Caninos 10 mg/kg vía IM en solución acuosa c/ 8 a 12 hrs.</p> <p>Aves, se debe dosificar a razón de 80-100 mg/kg IM.</p> <p>Bovinos y ovinos con leptospirosis se puede aplicar en dosis de 25 mg/kg IM c/12 hrs por 5 a 7 días. En vibriosis bovina se utiliza a razón de 22 mg/kg IM c/12 hrs al día por 3 días acompañando de lavados de pene y prepucio con solución de Estreptomina. En dermatofiosis se utiliza una dosis de 70 mg/kg/día de Dihidroestreptomina acompañándose de 70,000 U.I. /Kg de Penicilina.</p>
Usos terapéuticos	<p>Se sabe que este antibiótico combinado con Penicilina G, Ampicilina, Cefalotina, Polimixina, Sulfas y Eritromicina, puede producir un efecto antibacteriano aditivo o sinérgico. Para atacar a <i>Escherichia</i> se tuvieron excelentes resultados al combinar Estreptomina con Tetraciclinas. En contra de enterococos parece ser que la combinación Vancomicina-Estreptomina produce un efecto sinérgico. Antibiótico de primera elección en tuberculosis y brucelosis.</p>
Reacciones adversas	<p>Toxicidad aguda: es raro observarla durante su uso terapéutico, siendo más probable cuando se administra la Estreptomina por vía IV. Los síntomas de intoxicación (dosis de 100 a 500 mg/kg) son muy variables; van desde un simple malestar hasta la muerte por paro respiratorio y depresión vasomotora. Una dosis de 400 mg/kg en caninos provoca hipotensión irreversible. Los caninos y felinos son las especies más susceptibles a la toxicidad aguda. En ellos se observa una respuesta anafiláctica con náuseas y vómito. En ocasiones, pérdida de la conciencia e hipotensión.</p> <p>Toxicidad crónica: se presenta después de terapias prolongadas con Estreptomina; afecta a los mecanismos vestibulares y auditivos. Es en realidad raro observarla en veterinaria porque su diagnóstico clínico es muy difícil. El grupo de los Aminoglucósidos en general lesionan al octavo par craneal cuando se administran en</p>

	dosis excesivas.
Contraindicaciones	No se debe administrar a herbívoros PO, porque es más potente que las Sulfas entéricas y produce un desequilibrio bacteriano muy pronunciado. En animales carnívoros y omnívoros produce deficiencia de vitamina K. En felinos es muy tóxica.
Presentación comercial	Estrep - 50 (Lapisa) Benza Estrep (Tornel) Formizina (Parfarm).

(Fuentes, 1992; González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Nombre	Gentamicina
Origen y química	Este antibiótico se obtiene de <i>Micromonospora purpurea</i> , del cual se aislaron tres compuestos muy similares entre sí: las Gentamicinas C1, C2 y C1A. Es hidrosoluble y termocstable, resiste varios pH y no necesita ser refrigerada.
Acción farmacológica	Antibiótico bactericida de amplio espectro ataca a gérmenes gram (-) aerobios incluyendo a las enterobacterias, entre los que se encuentran: <i>Pseudomonas</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Aerobacter</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Diplococcus</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Proteus</i> , <i>Mima</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Mycobacterium</i> . Al combinarla con Ampicilina y Kanamicina, ó con ambas, parece producirse un efecto aditivo en contra de <i>Proteus</i> . Combinada con Colistin se producen efectos aditivos en contra de <i>Pseudomonas</i> . El Cloranfenicol antagoniza a la Gentamicina.
Farmacodinamia	Produce un error en la lectura y transcripción metabólica de los códigos genéticos. Las bacterias resistentes a la Gentamicina muestran resistencia cruzada con Neomicina, Kanamicina, Paromomicina y Estreptomycin.
Farmacocinética	No se absorbe por vía PO y cuando se aplica por vía IM se logran máximos niveles sanguíneos en 60 minutos disminuye a las 6 a 8 hrs. A mayor dosis mayor duración de los niveles sanguíneos, y puede aplicarse por vía IV e intratecal. Una dosis de 4.4 mg/kg IM en el equino produce una concentración máxima en 30 min al difundirse hacia el líquido sinovial, en donde alcanza su máxima concentración a las 2 hrs; posee una persistencia plasmática de 8 hrs en equinos. La duración de niveles terapéuticos se mantiene hasta por 12 hrs y después de 1 a 2 días de terapia los niveles sanguíneos se pueden mantener hasta por 24 hrs con una sola dosis. Se excreta por filtración glomerular (40%). El organismo acumula o secuestra hasta un 60% del total de una dosis. Se difunde hacia el LCE hasta en un 40% en casos de inflamación de las meninges, pero cuando éstas son normales no atraviesa la BHE.
Posología	Caninos y felinos, de 4 a 6 mg/kg c/ 12 a 24 hrs. En equinos, de 2 a 5 mg/kg c/ 8 a 12 hrs.

	Bovinos 5 mg/kg c/ 8 hrs. Aves de presa: 2.5 mg/kg c/ 8 hrs IM.
Usos terapéuticos	Como profilaxis antes de operaciones del tracto genitourinario o GI. También es de utilidad en posibles infecciones cardíacas (endocarditis). No debe utilizarse de primera intención. En caninos para casos de infecciones respiratorias de curso agudo acompañadas de piroxia que no cede a los antipiréticos comunes.
Reacciones adversas	Muestra ototoxicidad sobre todo contra la porción vestibular, y a grandes dosis puede provocar daño renal recomendándose que la dosis se ajuste de manera estricta porque se informa que 3 veces la dosis normal en caninos produce nefrotoxicidad. Su capacidad para atravesar fácilmente la placenta predispone a los fetos a su efecto tóxico. En casos muy raros origina parálisis respiratoria por su capacidad bloqueadora neuromuscular, la cual se antagoniza con la administración de calcio y neostigmina.
Contraindicaciones	No se debe administrar en hembras gestantes, pacientes con insuficiencia renal, evitar su combinación con Cefalosporinas de 1ª generación, Anfotericina B, diuréticos osmóticos (manitol) ó de asa (furosemida), Vancomicina y anestesia con Metoxifluorano debido a que aumentan su neurotoxicidad. Puede potenciar la parálisis por bloqueadores neuromusculares.
Presentación comercial	Avigent (Boehringer) Gentamycin - Plus 10 (Vrot) Gentomicyn (Tornel) Gentocin (Schering Plough) Mastifin vaca seca (Ouro Fino)

(Fuentes, 1992; Greene, 2000; Orsini y Divers, 2000; Lemus, 2002; Chambers, 2003; PLM, 2004)

Nombre	Apramicina
Origen y química	Este Aminoglucósido es producido por <i>Streptomyces tenebrarius</i> . Tiene como característica de ser hidrosoluble, debe almacenarse en un lugar fresco y hermético. Su eficacia disminuye en contacto con el óxido de hierro.
Acción farmacológica	Ataca a estafilococos y bacterias gram (-) como <i>Escherichia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Bordetella</i> y <i>Proteus</i> . También es efectivo contra <i>Mycoplasma</i> .
Farmacodinamia	Sus efectos adversos y características farmacodinámicas y farmacocinéticas son similares a los Aminoglucósidos en general.
Farmacocinética	Cuando se administra por vía PO no se absorbe, pero por vía IM se absorbe bien. Se excreta por la orina en forma activa.
Posología	Porcinos en el agua de bebida a razón de 375 mg/4 l, después de añadirse al agua agítase para disolverlo, déjelo reposar 15 min y vuelva a agitar.

	Aves 125 a 500 mg/l agua de bebida
Usos terapéuticos	Se usa principalmente en pollos de engorda así como cerdos y becerros para el Tx de infecciones por <i>Escherichia</i> y ECR.
Reacciones adversas	Produce daño nefrotóxico reversible y ototóxico irreversible
Contraindicaciones	Evitar su uso cuando los animales están en la etapa final de la engorda
Presentación Comercial	Apralan soluble (Elanco)

(Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Nombre	Neomicina
Origen y química	Es un antibiótico del grupo de los Aminoglicósidos que se obtiene del hongo <i>Streptomyces fradiae</i> . Es un complejo de tres grupos (A, B y C). La presentación comercial terapéutica es la Neomicina B, una sustancia polibásica, hidrosoluble y termoestable (no al autoclave) que fácilmente forma sales. El sulfato es muy estable, desecado (2 años) o en solución; es más activa en pH alcalino. Una vez en solución debe mantenerse en refrigeración; de lo contrario se oscurece y se hecha a perder. Es inactivada por todo tipo de compuestos que contengan ácidos sulfónicos, los cuales la precipitan. Un mg de sulfato de Neomicina pura debe ser equivalente a no menos de 650 U.I.
Acción farmacológica	La Neomicina es un antibiótico bactericida de amplio espectro muy similar al de la Kanamicina y es varias veces más activo que la Estreptomicina. Entre los microbios gram (-) susceptibles se encuentran: <i>Aerobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Vibrio</i> . De los gérmenes gram (+) susceptibles se pueden mencionar: <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Leptospira</i> y <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Su eficacia es variable contra <i>Pseudomonas</i> y se ha demostrado activa contra <i>Brachyspira</i> y <i>Entamoeba</i> . Puede presentarse resistencia cruzada con Estreptomicina; pero las bacterias resistentes a la Neomicina pueden ser atacadas con Tetraciclinas. Existe también una resistencia cruzada con la Kanamicina.
Farmacodinamia	Inhibe la transmisión del código genético del ARNm, ataca específicamente a la unidad subribosómica 30-S, y provoca la acumulación de monosomas de Estreptomicina dentro de la célula bacteriana. Desde el punto de vista fisicoquímico, la Neomicina es muy polar, característica que le impide atravesar con facilidad la membrana celular bacteriana. Para llegar a los ribosomas se vale de sistemas de transporte activo como el transporte de electrones, la fosforilación oxidativa y las quinonas respiratorias de la

	pared celular bacteriana. Las bacterias adquieren una resistencia muy lenta con este antibiótico.
Farmacocinética	Se absorbe muy poco PO, pero rápidamente por la vía IM y se distribuye con amplitud por todos los líquidos y tejidos orgánicos. Se excreta rápidamente en la orina. Posee la capacidad de ser ototóxica y nefrotóxica, lo cual limita su uso parenteral. Se recomienda para uso entérico. Es curioso que no esté aprobada para inyección IM pero en México se utiliza y comercializa profusamente para administración IM.
Posología	<p>Caninos, 22 mg/kg PO c/8 a 12 hrs para el Tx de encefalopatía. En el caso de que se necesite un Tx de emergencia por encefalopatía hepática resultante de una derivación portosistémica: primero proceda a evacuar aparato digestivo posterior con un enema, y después instilar 10 a 20 mg/kg de sulfato de Neomicina diluido agua. En estos casos no se recomienda la Neomicina oral. También es recomendable 15 mg/kg en enema cada 6 hrs después de un enema de lavado ó si se desea se puede administrar PO 10 a 20 mg/kg c/ 6 hrs. Se puede usar con lactosa. Para Tx de sobrecrecimiento bacteriano intestinal 20 mg/kg PO c/8 a 12 hrs.</p> <p>Felinos, 10 a 20 mg/kg PO en encefalopatía hepática por derivación portosistémica. También se puede utilizar en combinación con lactosa o en enemas para lavados. En el caso de que sea necesario utilizarla en terapia sistémica se puede usar en dosis de 3.5 mg/kg IM ó SC cada hora, pero debe ejercerse una precaución extrema.</p> <p>Bovinos, en el caso de infecciones entéricas producidas por gérmenes susceptibles 7 mg/kg PO c/ 12 hrs. Se ha utilizado en el alimento a razón de 70 a 140 g/T. Para las infecciones respiratorias como la bronconeumonía y la neumonía fibrinosa 88 mg/kg IM o SC c/ 8 a 12 hrs.</p> <p>Equinos, para administración PO en el Tx de infecciones entéricas, en adultos 4 a 7 g por día dividida en 2 a 4 tomas. En potros 2 a 3 g por día dividida en 2 a 4 tomas. En infecciones respiratorias se puede utilizar para el Tx de la pleuritis y también de la neumonía en dosis de 5 mg/kg por día IM ó IV c/ 12 hrs.</p> <p>Porcinos, para infecciones entéricas en lechones 0.75 a 1 g/día oral en 2 a 4 tomas.</p> <p>Ovinos y Caprinos, 0.75 a 1 g/día PO dividida en 2 a 4 tomas. También se puede administrar en el alimento a razón 70 a 140 g/ton y en el agua de bebida a una concentración de 200 a 400 mg/4 l.</p> <p>Aves, en gallinas, pavos y patos en el alimento a razón de 70 a 140 g/T, en el agua de bebida calculando que el animal en su consumo diario consuma 11 mg/kg.</p>
Usos terapéuticos	En suinos, bovinos, ovinos, caprinos y equinos para pleuritis, neumonía,

	<p>bronconeumonía y la neumonía fibrinosa, infecciones entéricas producidas por gérmenes susceptibles, sobrecrecimiento bacteriano intestinal y encefalopatía hepática en caninos y felinos. La Neomicina ha sido combinada exitosamente con Penicilina, Bacitracina y Polimixina. La Neomicina es un antibiótico cosmopolita porque se la encuentra en casi todos los preparados contra la diarrea y la mastitis.</p> <p>En el Tx de la vaca seca la Neomicina sola no tiene tan altas tasas de curación como con la combinación con Penicilina G.</p>
Reacciones adversas	<p>Entre los principales se encuentran problemas de hipersensibilidad, sobre todo en la piel, que presenta reacción cruzada con Estreptomina, Kanamicina, Paromomicina y Gentamicina. Cuando el Tx se prolonga por varios días, suelen presentarse problemas de superinfecciones y síndrome de mala absorción.</p> <p>Es muy tóxica al riñón y al nervio auditivo. Sus efectos nefrotóxicos son reversibles, pero los ototóxicos, irreversibles. En bovinos puede precipitar una fiebre de leche, sobre todo al posparto.</p>
Contraindicaciones	<p>No debe medicarse por más de 2 a 3 días. Potencia el efecto de algunos anestésicos generales y relajantes musculares por poseer en sí una propiedad de bloqueo neuromuscular. Los Aminoglicósidos disminuyen la cantidad de calcio circulante (libre y fijo) por lo cual se deben utilizar con precaución en vacas que han padecido la fiebre de leche y en animales que están a punto de dar a luz. No utilizar en hembras gestantes.</p>
Producto comercial	<p>Neomix (Pharmacia) Auricil (CPMAX) Diarrestop (Denkall - Dawes) Brosin (Brovel) Cloxa - Gel -D (Virbac) Karatobiotic (Vetoquinol)</p>

(Fuentes, 1992; Greca, 2000; Orsini y Divers, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Amikacina

En su sal sulfato fue el primer Aminoglucósido sintético derivado de la Kanamicina, tiene la particularidad de resistir a las enzimas que inactivan a los Aminoglicósidos, 1.3 gramos de sulfato de Amikacina es equivalente a un gramo de Amikacina, 50.9 mg de base deben de tener una potencia de 50,600 U.I. La solución para inyección es estable por hasta dos años.

Espectro antibacteriano: es activa contra bacilos gram (-), enterobacterias, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium tuberculosis*. Solo es inactivado por dos enzimas inactivadoras de Aminoglicósidos: la acetiltransferasa AAC 6' y a la enzima adenilante ANT4'.

Farmacocinética: su paso por el organismo sigue una secuencia similar a la de los Aminoglucósidos anteriores. Se distribuye primariamente en el líquido extracelular. Pasa con dificultad al LCE y se elimina sin sufrir cambios por filtración glomerular en la orina. Después de la aplicación IM en caninos y felinos se producen niveles máximos en 30 a 60 min, con una Vm promedio de 1 a 2 hrs.

Usos: parenteral para infecciones severas producidas por bacilos aerobios gram (-) tales como bacteremias, infecciones intraabdominales, de tejidos blandos, quemaduras, infecciones óseas y articulares, asimismo en infecciones respiratorias profundas y del tracto urinario.

Interacciones medicamentosas: al igual que todos los Aminoglicósidos se debe utilizar con precaución cuando el paciente está siendo medicado con fármacos que tienen capacidad nefrotóxica o neurotóxica, entre las que se pueden mencionar a la Anfotericina B, otros Aminoglicósidos, Aciclovir, Bacitracina parenteral, Metoxiflurano, Polimixina B ó Vancomicina. Existe mucha discusión acerca del uso combinado de la Amikacina con Cefalosporinas, por la posibilidad de producir un efecto nefrotóxico aditivo, efectos que se han observado al combinarla con Cefaloridina y con Cefalotina. El efecto nefrotóxico también se puede potenciar cuando se utiliza en conjunto con diuréticos como la furosemida, el ácido etacrínico y asimismo con los diuréticos osmóticos como el manitol y la urea. Cuando se utiliza la Amikacina con anestésicos generales ó con bloqueadores neuromusculares se puede potenciar el efecto relajante.

Dosis: debido a la gran variabilidad que existe de paciente a paciente con relación a la toxicidad de los Aminoglicósidos, se recomienda que se vigilen los niveles séricos de los pacientes, con el fin de mantener niveles terapéuticos de Amikacina y también para disminuir el riesgo de toxicidad. Para asegurar su eficacia y disminuir su toxicidad se aconseja lo siguiente:

- a) Calcular la dosis sobre la base del tamaño del animal, mientras más grande menor la dosis.
- b) Mientras mayor sea el número de riesgos la dosis será menor (edad, presencia de fiebre, sepsis, enfermedad renal y deshidratación, entre otros).

Caninos y felinos, 10 mg/kg IM ó IV c/ 8 hrs.

Bovinos, 10 a 20 mg/kg. IM o SC c/ 8 hrs.

Equinos, 6.6 a 15 mg/kg. IM, IV c/ 12 hrs, para infusión uterina 2 g mezclados en 200 ml de solución salina una aplicación diaria por tres días seguidos. No afecta el % de concepciones cuando se usa en la dilución del semen.

En Psitácidas infectadas con *Pseudomonas* 20 a 40 mg/kg IM c/ 12 hrs, se puede usar una dosis menor cuando se combina con Cefotaxime (Orsini y Divers, 2000).

Tobramicina

En un antibiótico bactericida que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas, su espectro es similar al de la Gentamicina pero es más activo contra *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia*. Se contraindica su uso en insuficiencia renal. Las reacciones adversas son ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Dosis: caninos 1 a 5 mg/kg IV, SC ó IM c/8 a 12 hrs por 7 días. Felinos 2 mg/kg IV, IM ó SC c/8 a 12 hrs por 5 días (Greene, 2000).

Aminogluco-sídicos

Nombre	Kanamicina
Origen y química	Es producido por <i>Streptomyces kanamyceticus</i> . Es una sustancia hidrosoluble muy parecida a la Neomicina y químicamente similar a la Estreptomina; es termoestable, se oxida al ponerse en contacto con el aire sin perder su potencia. Existe en dos formas, A y B, las cuales están presentes en las preparaciones comerciales en una proporción de 97% y 3% respectivamente.
Acción farmacológica	Antibiótico bactericida que ataca gérmenes gram (+) y gram (-). Entre los más susceptibles se pueden mencionar: <i>Escherichia</i> , <i>Aerobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Brucella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Staphylococcus</i> . No activa contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Farmacodinamia	Similar a la Neomicina, produce un interrupción en la transmisión de los códigos genéticos, a nivel de la unidad subribosómica 30 S. Ver introducción de los Aminoglicósidos.
Farmacocinética	No se absorbe por la vía PO. La Vm biológica de la Kanamicina varía de acuerdo con la edad del animal, en recién nacidos dura hasta 12 hrs; en el hombre adulto dura hasta 6 hrs; en personas de edad avanzada dura hasta 8 o 10 hrs. No se une a proteínas plásticas, se excreta por los glomérulos y en menor proporción por los túbulos. No altera la flora intestinal cuando se administra por vía parenteral. Se difunde bien hacia los líquidos pleural, ascítico, sinovial y peritoneal, pero poco hacia el LCE. Es ototóxico y nefrotóxico; potencia a los medicamentos bloqueadores neuromusculares y a los agentes anestésicos (barbitúricos). Las concentraciones elevadas de Ca ⁺⁺ inhiben la actividad de la Kanamicina.
Posología	Bovinos, ovinos, caninos y suinos por vías IM, en dosis de 5-12 mg/kg cada 12 hrs. Por vía PO en caninos y felinos 5 a 10 mg/kg c/8 a 12 hrs por 5 a 7 días no se recomienda una dosis mayor a 30 mg por toma. En los felinos puede producir una pérdida de peso. En aves, 1 mg/kg por vía IM mantiene concentraciones terapéuticas hasta por 24 hrs. En suinos 1 mg/kg por vía IM causa concentraciones terapéuticas hasta por 12 hrs.
Usos terapéuticos	Es el antibiótico de elección en septicemias por gérmenes gram (+). Infecciones de piel, tejido blando e infecciones genito-uritarias. Cuando se utiliza la kanamicina para el Tx de infecciones entéricas producidas por <i>Salmonella</i> en el perro, estos continúan eliminándola por mucho tiempo después, es recomendable hacer cultivos secuenciales de heces para evitar este efecto.
Reacciones adversas	Cuando se administra PO puede causar diarrea, estomatitis y proctitis. Por vía IM se

	absorbe bien, pero la inyección es dolorosa y puede causar abscesos estériles. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad.
Contraindicaciones	Ocasionalmente llega a producir ligera poliuria cuando se administra PO. Evitar su uso cuando exista insuficiencia renal en el paciente.
Presentación comercial	Farvet Strept (Farvet) Kanamix (Lapisa) Kanavet (Proquivet) Neokan (Unión Porci)

(Gómez *et al.*, 1992; Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; PLM, 2004)

Paromomicina (aminociclina)

Acción antiprotozoárica, antibacteriana, antihelmíntica.

Farmacocinética: absorción mínima por el tubo GI después de la administración PO, la mayor parte se excreta sin modificar por las heces.

Su espectro para gram (+) es malo pero es mejor para gram (-) como *Salmonella*, *Shigella*, protozoarios como *Cryptosporidium*, *Pentatrichomonas*; es de segunda elección para *Entamoeba* y *Leishmania*.

Contraindicaciones: estasis u obstrucción intestinal, ulceración GI.

Reacciones adversas: puede producir pancreatitis, nefrotoxicidad, ototoxicidad si se absorbe en lesiones intestinales ulcerosas ó se administra por vía parenteral.

Dosis: caninos y felinos 125 a 165 mg/kg PO c/12 hrs por 5 días, para *Leishmania* 10 mg/kg PO ó SC c/24 hrs por 28 días. Bovinos 100 mg/ kg/ día. Porcinos 500 mg/ kg/día PO (Greene, 2000).

Aminociclitoles

Nombre	Espectinomocina
Origen y química	Es un antibiótico Aminociclitólico producido por una cepa de <i>Streptomyces spectabilis</i> , el <i>flavopersicus</i> . Su base y sus sales son muy solubles en agua lo que le permite buena estabilidad en solución, es insoluble en alcohol. Tiene un pKa de 7 y de 8.7
Acción farmacológica	Antibiótico bactericida. Se considera que es de amplio espectro, ataca a gérmenes gram (+) y (-) a <i>Vibrio</i> y <i>Mycoplasma</i> , en medicina humana se utiliza contra gonococos. Es poco efectivo contra la mayoría de los anaerobios, <i>Pseudomonas</i> , <i>Chlamydia</i> y <i>Brachyspira</i> .
Farmacodinamia	Es un inhibidor de la síntesis proteica porque interactúa con la unidad subribosómica 30S por mecanismos todavía no bien conocidos. Por lo general ejerce un efecto bacteriostático pero puede ser bactericida para algunas especies. Posee la desventaja de que se produce resistencia bacteriana con facilidad. La resistencia puede ser relativa o absoluta, sin embargo ambas se realizan por inactivaciones enzimáticas mediadas por plásmidos.

Farmacocinética	Al administrarlo por PO su absorción es muy limitada (7%), pero cuando se administra por vía IM ó SC su absorción es rápida logrando niveles máximos en una hora. Al llegar a la sangre su unión a las proteínas plásticas es baja. Pasa a los tejidos con dificultad y se obtienen bajas concentraciones en saliva y en exudado faríngeo por lo que es poco útil para infecciones sensibles del tracto respiratorio superior. Se excreta en una gran parte por vía renal, 70 a 80%, en forma activa por filtración glomerular.
Posología	Caninos y felinos 5 a 10 mg/kg IM c/ 12 hrs. Bovinos: 33 mg/kg SC c/ 8 hrs para el Tx de la bronconeumonía y neumonía. También se recomienda a razón de 22 a 40 mg/kg IM dos veces al día. Equinos: 20 mg/kg. IM dos veces al día, en neumonía c/ 8 hrs. Porcinos: en el caso de enteritis bacteriana como la diarrea blanca en lechoncitos, asociada con <i>Escherichia</i> 50 mg/5 kg de alimento ó 10 mg/kg c/ 12 hrs. Aves: inyéctese 0.1 ml ó 10 mg por ave, en la base del cuello. Para controlar y disminuir la mortalidad en infecciones en pollitos recién nacidos, dilúyase la inyección con solución salina hasta una concentración de 2.5 a 5 mg/0.2 ml para inyección SC. Para prevenir y controlar la ECR asociada con <i>Mycoplasma gallisepticum</i> en pollo de engorda adminístrese en el agua de bebida en una concentración de 2 g/4 l de agua. Para la sinovitis infecciosa asociada con <i>Mycoplasma synoviae</i> en pollo de engorda adminístrese en el agua de bebida en una concentración de 1 g/4 l.
Usos terapéuticos	Sinovitis infecciosa, ECR, aerosaculitis de los pavipollos, enteritis bacteriana, gastroenteritis, bronconeumonía y como profilaxis para la cirugía del abdomen. La combinación con Lincosamidas puede acrecentar marginalmente la actividad de la Espectinomocina contra micoplasmas y <i>Serpulina hyodysenteriae</i> .
Reacciones adversas	Cuando se utiliza en forma correcta es difícil provocar efectos adversos, pero puede llegar a producir dolor o irritación en el sitio de inyección, tal parece que este antibiótico produce menos efectos adversos que los demás Aminociclíticos, pero poco se sabe con relación a sus efectos tóxicos después de su aplicación crónica, puede producir bloqueo neuromuscular, este se puede contrarrestar con la aplicación de calcio por vía parenteral. En pavipollos dosis de 90 mg produjeron ataxia transitoria.
Contraindicaciones	Existe información de que la Espectinomocina se antagoniza con el Cloranfenicol y la Tetraciclina. Evitar su administración en pacientes con insuficiencia renal ó con hipersensibilidad al medicamento.
Presentación comercial	Espectolin (Lapisa) Lincomicina + Espectinomocina (Cheminova)

(Gómez *et al.*, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Prescott *et al.*, 2002; PLM, 2004)

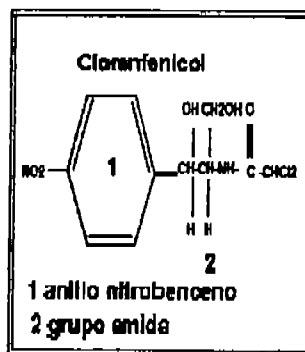
ANFENICOLES

El Cloranfenicol es un antibiótico producido por *Streptomyces venezuelae* en una forma pura y cristalina. Inicialmente se le denominó cloromicetín porque contiene cloro. Una vez descubierto el Cloranfenicol se usó contra un brote de tifo epidémico en Bolivia, y contra otro en la península Malaya. En ambas ocasiones se tuvo conocimiento de efectos maravillosos. Para 1948 se empezó a producir en cantidades industriales para su uso en la clínica terapéutica; probó su valor contra una variedad de enfermedades infecciosas. En 1950 el medicamento causó discrasias sanguíneas serias y fatales. En la actualidad las autoridades sanitarias internacionales han decretado que solo se use el cloranfenicol como último recurso después de constatar su eficacia en cultivos de sensibilidad antibiótica (Trolldenier, 1980; González y Saltigeral, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Pommerville, 2004).

- Cloranfenicol
- Florfenicol
- Tianfenicol

Origen y Química

Fig. 20. Estructura del Cloranfenicol



Es el d-treo- (dinitrofenil) -2-dicloro-acetamido-1,3 propanediol único entre los compuestos de origen natural porque contiene una molécula de nitrobenzeno y es un derivado del ácido dicloroacético. Los cloros son no iónicos. La sustancia producida de manera sintética es idéntica a la natural en sus propiedades físicas, químicas, biológicas y terapéuticas. El antibiótico es muy estable, soporta pH variable de 2 a 9, resiste la ebullición del agua y es soluble en agua en una proporción de 1:400 y más soluble en etanol. Las soluciones acuosas saturadas han de guardarse por meses en el refrigerador

(Litter, 1980) (Trolldenier, 1980; Gómez *et al.*, 1992; Lemus, 2002).

Espectro Antibacteriano

Su espectro es amplio y es bacteriostático, pero puede ser bactericida. *In vitro* a baja concentración, el Cloranfenicol inhibe a las siguientes bacterias: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *Bacteroides*, *Salmonella*, *Proteus*, *Neisseria*, *Shigella*, *Brucella*, *Vibrio*. En concentraciones ligeramente mayores afecta *Streptococcus* y *Staphylococcus*. En concentraciones moderadas afecta: *Actinomyces*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Listeria*, *Bartonella*, *Leptospira*. La sensibilidad de las bacterias *in vitro* es paralela a la sensibilidad de las bacterias *in vivo*. El Cloranfenicol es también efectivo contra los agentes del grupo de la psitacosis, linfogranuloma venéreo, *Mycoplasma* (PPLO) y rickettsias. Es inactivo *in vitro* en contra de hongos y levaduras patógenas (Gómez *et al.*, 1992; Greene, 2000).

Mecanismo de Acción

Inhibe la síntesis proteica en los ribosomas al bloquear la incorporación de aminoácidos en las cadenas peptídicas de las proteínas en proceso de formación. Se conjuga de manera irreversible con la subunidad ribosómica 50S correspondiente al ribosoma bacteriano 70S impidiendo la unión de la terminal que contiene el aminoácido en el RNAt-aminoacilo en el sitio aceptor del ribosoma. De tal manera que no puede interactuar con la enzima peptidil transferasa, en consecuencia la formación de las uniones peptídicas no se lleva a cabo. Esto explica la potencialización del efecto anestésico de los barbitúricos. Es primariamente bacteriostático pero puede ser bactericida contra *Haemophilus*, *Neisseria* y *Streptococcus*. Debido a que las mitocondrias de los mamíferos poseen ribosomas 70S con características físicas y químicas similares a las bacterias explica sus efectos adversos (Hammond y Lambert, 1980; Litter, 1980; Gómez *et al.*, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; PLM, 1999, Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Del pozo, 2005; Noblis, 2005).

Resistencia Bacteriana

Sólo las bacterias entéricas tienden a producir resistencia, sobre todo si ya la poseen contra las Tetraciclinas. Las rickettsias no adquieren resistencia al Cloranfenicol. En general, la producción de resistencia *in vivo* no constituye un problema excepto por las bacterias entéricas.

La resistencia esta mediada por plásmidos, hay producción de enzimas que modifican el fármaco (cloranfenicol-acetil-transferasa) y existe una disminución de permeabilidad bacteriana al antibiótico (Litter, 1980; Prescott *et al.*, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Farmacocinética

Las sales palmitato y succinato de Cloranfenicol se consideran como prodrogas, el palmitato se metaboliza por las hidrolasas pancreáticas para liberar al Cloranfenicol base. Mientras que el succinato que se administra por vía parenteral también es metabolizado en hígado riñón y pulmón; aunque la velocidad de cambio no es muy variable, de tal manera que hasta un 30% del éster succinato se excreta tal cual por el riñón. Lo cual explica la variabilidad y posiblemente su poca confiabilidad cuando se aplica por vía parenteral, siendo la sal palmitato ó la base del Cloranfenicol más efectivos desde el punto de vista terapéutico. El Cloranfenicol base se absorbe con rapidez PO en caninos, produce buena concentración plasmática en 30 min y alcanza un máximo en dos horas. El 60% se une a las proteínas plasmáticas. En felinos su Vd es de 2.4 l/kg, es inactivado en el hígado; se excreta con rapidez en la orina donde la concentración puede ser hasta 20 veces mayor que en el plasma. La Vm biológica en caballos pony es de 0.9 hrs y en gatos de 5 hrs. Pasa hacia el LCE, bilis, y leche. La concentración que alcanza en esta última es hasta de 50% de la que se alcanza en el plasma. Atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones de 30 a 80% de las que hay en sangre materna; se necesitan concentraciones de 10 mg/ml

en el plasma de la madre para sobrepasar el umbral placentario. Alcanza su mayor concentración en el hígado, bilis y ríñon con distribución aparente en los líquidos intra y extracelulares, V_m de 2 a 4 hrs. Difunde al LCE así como al líquido pleural mejor que otros antibióticos. Se administra vía PO, IM y tópica, pero debe usarse sólo como último recurso y nunca como primer medicamento de elección (Litter, 1980; Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Gonzalez y Saltigeral, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Posología

En el equino el Cloranfenicol en polvo se absorbe rápido cuando se le administra PO en cápsulas de gelatina ó suspendido en agua y administrado por sonda estomacal. La vía de administración que produce niveles más eficientes de Cloranfenicol es la IV, lo cual es cierto aún en el Tx de la mastitis. La sal palmitato de Cloranfenicol oral en pequeñas especies, a razón de 25 a 50 mg/kg c/ 8 hrs PO, en equinos, 33 mg/kg c/ 6 a 8 hrs. Sal succinato de Cloranfenicol IM en pequeñas especies, 11 a 33 mg/kg c/ 6 a 8 hrs. IM en grandes especies, de 5 a 11 mg/kg c/ 6 a 8 hrs IV 33 mg/kg/día, dividida en 2 a 3 dosis (Blood y Radostits, 1992; Greene, 2000).

Contraindicaciones

Se contraindica su uso en anemias preexistentes, leucopenia, disfunción hepática. Evitar su uso en gestación, recién nacidos, insuficiencia hepática y/o renal. No administrar IV en animales con insuficiencia cardíaca (Greene, 2000).

Reacciones Adversas

En medicina veterinaria se han observado pocos problemas de toxicidad debido a que el tiempo de contacto del antibiótico con los animales domésticos es tan corto que no permite el desarrollo de discrasias sanguíneas, como las que se presentan en el hombre. En teoría puede retardar la cicatrización de heridas ó la síntesis de inmunoglobulinas. El efecto se debe a concentraciones inadecuadas de glucoronil transferasa combinándose con una disminución en la excreción de Cloranfenicol no-conjugado. Este efecto tóxico se reportó primero en niños recién nacidos, pero puede presentarse en individuos adultos y otros cuando la concentración del Cloranfenicol es muy elevada en la sangre. En caninos y felinos el Cloranfenicol produce una leucopenia proporcional a la dosis y en algunos perros puede producir anemia aplásica de origen inmunológico. Los gatos son en especial susceptibles, lo que se debe a la incapacidad de los gatos de metabolizar y excretar el Cloranfenicol y a una deficiencia de la enzima hepática glucoronil transferasa, deficiencia que también se detecta en todos los neonatos hasta las 6 semanas de edad (Fuentes, 1992; Biberstein y Zee, 1994; PLM, 1999; Greene, 2000; Stringer, 2001; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Interacciones Medicamentosas

Puede aumentar la concentración sanguínea y la Vm de la Fenitoina, Tolbutamida, Clorpropamida, Dicumarol y otros medicamentos que se metabolizan por las enzimas microsomales hepáticas. Las concentraciones sanguíneas del Cloranfenicol pueden disminuirse con la presencia de Fenobarbital, Fenitoina y Rifampin, probablemente por inducción enzimática hepática. Puede retardar la respuesta del Fe⁺⁺, Ácido fólico y de la Vitamina B12. Asimismo interfiere con la respuesta inmunológica a las vacunaciones, por interferir con la producción de anticuerpos. Prolonga la anestesia inducida con Pentobarbital, Propofol y anestésicos por inhalación en caninos y felinos. La Penicilina puede aumentar ligeramente la Vm del Cloranfenicol pero puede antagonizar el efecto antibacteriano de las Penicilinas y los Aminoglucósidos. También se antagonizan con Eritromicina, Clindamicina, Lincomicina y Tilosina (Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Greene, 2000; Axelsen, 2002; Lemus, 2002).

Florfenicol

Este es un análogo del Cloranfenicol. La presencia del fluor hace del Florfenicol menos susceptible a los mecanismos de resistencia bacterianos. Su potencia se menciona que es superior a la del Cloranfenicol y a la del Tianfenicol, tiene un espectro más amplio y destaca su efecto sobre *Proteus*, *Shigella*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Citrobacter*, *Bacteroides* y *Haemophilus*. Se distribuye en todos los tejidos, la Vm en la primera dosis es de 2.9 a 8.9 hrs, después es de 3.1 hasta 13.4 en la séptima dosis. Se excreta casi de manera total en la orina en su forma activa. La dosis para bovinos es de 20 mg/kg/día. Suinos 200 ppm en el alimento. No se han reportado problemas de toxicidad. Su forma de excreción lo hace recomendable para el Tx de infecciones de las vías urinarias (Fuentes, 1992; Prescott *et al.*, 2002).

Tianfenicol

Este también es un derivado del Cloranfenicol. Inhibe la síntesis de proteínas a nivel ribosomal, es decir bloqueando la incorporación de aminoácidos en las cadenas peptídicas de las proteínas en proceso de formación de las bacterias susceptibles. Asimismo posee el mismo espectro antibacteriano, contra enterobacterias gram (+) y micobacterias, en suinos resulta muy útil contra *Pasteurella* y *Actinobacillus* a 100 a 200 ppm en el alimento. La absorción y distribución es similar a la de Cloranfenicol, sin embargo es más hidrosoluble y menos liposoluble, explicando el porqué su difusión es más lenta, con un Vd más lento. Se metaboliza poco en el hígado, y se excreta en su mayor parte en la orina en su forma activa. En bovinos la Vm es de 2.4 hrs, alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 18.6 µg/ml en aprox. una y media hora, Vd de 0.9 a 1.5 l/kg. Su toxicidad es hasta la fecha relativamente inexistente (Fuentes, 1992; PLM, 1999; Prescott *et al.*, 2002).

TETRACICLINAS

La obtención de las Tetraciclinas fue el resultado de la búsqueda sistemática en muestras de tierra obtenida de diversas partes del mundo. Este grupo de antibióticos es producido por varias cepas del género *Streptomyces* y ya sea por cultivo directo ó en forma semisintética, se han formulado las siguientes: Clortetraciclina (1948); Oxitetraciclina (1950); Tetraciclina (1952); Dimetilclortetraciclina (1959); Rolitetraciclina; Doxiciclina; Metaciclina. Después de su obtención inicial, se advirtió que las Tetraciclinas eran muy eficaces contra *Rickettsias*, diversas bacterias gram (+) y gram (-), algunas especies de clamidias, por lo que se acuñó el término de antibiótico de "amplio espectro" (Litter, 1980; Fuentes, 1992; González y Saltigeral, 1992; Ruíz *et al.*, 2001; Lemus, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Pommerville, 2004).

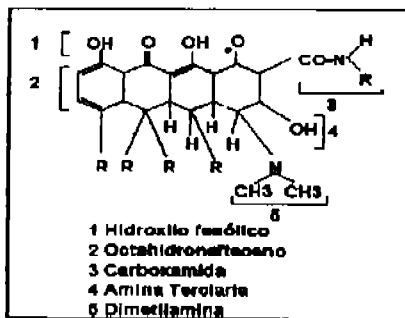
Cuadro 7. Clasificación de Tetraciclinas

Origen natural	Origen Semisintético
Clortetraciclina (Auroomicina) Oxitetraciclina (Terramicina) Democlociclina	Tetraciclina (Acromicina) Rolitetraciclina Demetilclortetraciclina (Declomicina) Limeciclina Metaciclina Doxiciclina Minociclina

(Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; PLM, 1999; Ruíz *et al.*, 2001)

Estructura Química

Fig. 21. Núcleo de Tetraciclinas



Son compuestos formados por la condensación de 4 anillos cíclicos, ejemplificados en la figura 21, de ahí el nombre Tetraciclinas. Los distintos fármacos son derivados de sustituciones en las posiciones 5, 6 y 7 del núcleo octahidronaftaceno en el que se destaca la existencia de un sistema cetoenólico, indispensable para el desarrollo de la acción antibiótica de estos fármacos, derivados del anillo policíclico naftacenocarboxamida, polvos alcalinos ligeramente amarillos, sin olor y

ligeramente amargos. A pH ácido son poco solubles (0.25-0.5 mg/ml), pero se pueden combinar con el Na⁺⁺ y clorhidratos, lo que los hace más solubles. Las soluciones neutras refrigeradas pierden su actividad en 24 horas, sobre todo la Clortetraciclina, y en tres a cuatro días en el caso de la Oxitetraciclina. Por regla general, al sujetar las Tetraciclinas a pH elevado y T° alta, su estabilidad

disminuye proporcionalmente. La Dimetilclorotetraciclina es estable a diferentes pH, es muy soluble en agua dando un pH neutro en solución lo que la hace ideal para administración IV, pero es la más hepatotóxica de las Tetraciclinas (Litter, 1980; Kuklinski, 2000; Lemus, 2002; Chambers, 2003).

Mecanismo de Acción

Son antibióticos bacteriostáticos que inhiben a síntesis proteica de los microbios sensibles. Una vez que se difunden atravesando la membrana celular externa, un transporte activo mediado por transportadores lleva el medicamento al interior de la membrana citoplásmica. Una vez dentro de la célula las Tetraciclinas se conjugan de manera irreversible en receptores presentes en la subunidad ribosómica 30s interfiriendo con la conjugación del ARNt aminoacilado impidiéndole el acceso al sitio receptor complejo ARNm ribosomal. Esta conjugación impide de manera efectiva que los aminoácidos se añadan a la cadena péptida que se está alargando, acción que inhibe la síntesis de proteínas (Hammon y Lambert, 1980; Litter, 1980; González y Saltigeral, 1992; PLM, 1999; Kuklinski 2000; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Chambers, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Del Pozo, 2005; Fernandez, 2005; Noblis, 2005).

Farmacocinética

Se absorben por el tracto GI, el estómago posee mayor capacidad para asimilar estos antibióticos, sobre todo en periodos de ayuno; pero la presencia de leche ó sus derivados inhiben su absorción al igual que los geles de aluminio, calcio y magnesio. Los niveles sanguíneos de Tetraciclina alcanzados por los diferentes animales al administrar el fármaco por PO son muy variados debido a las diferencias en la capacidad de absorción, la cual se ve afectada por muchos factores, como la cantidad de ingesta y la edad. Parece que la Demeclociclina es la que mejor se absorbe, y la Metaciclina es la que menos absorción sufre por el tubo GI. Estos antibióticos se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas. En orden decreciente se pueden listar de la siguiente manera: Metaciclina 80 %, Clorotetraciclina 50 a 70 %, Demeclociclina y Dimetilclorotetraciclina 40 a 50 %, Doxyciclina y Tetraciclina 25 a 30 %, Oxitetraclina 20 a 25 %. Todas las Tetraciclinas se concentran en el hígado y son secretadas en la bilis, donde la concentración puede ser hasta cuatro veces mayor que la del plasma. Al excretarse con la bilis son reabsorbidas en el intestino, sobre todo la Clorotetraciclina. Penetra el LCE en un 20 a 25 % (Clorotetraciclina), después de la aplicación por vía IV. Las tetraciclinas se difunden bien hacia el cerebro, saliva, semen; atraviesan la barrera placentaria y se encuentran en líquidos pleural, seminal, prostático y en la leche de bovinos en óptima producción. También se almacenan en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea, huesos, dentina y esmalte de dientes que todavía no erupcionan. El Vd es de 2.1 l/kg en caninos, 1.4 l/kg en equinos y 0.8 l/kg en bovinos. Se excretan por el riñón (vía glomerular casi en un 80 a 90%, el restante 10 a 20% se excreta en la heces al no reabsorberse durante el ciclo enterohepático de las Tetraciclinas). La Vm de la Oxitetraclina es de 4 a 6 hrs en caninos y felinos, 4.3 a 9.7 hrs en bovinos,

10.5 hrs en equinos, 6.7 hrs en porcinos y 3.6 hrs en ovinos. Una dosis IM (20 mg/kg) de Oxitetraciclina base disuelta en 2-pirrolidona produce concentraciones plasmáticas mayores que 0.5 µg/ml por hasta 4 hrs en bovinos y caprinos. La Minociclina y la Doxiciclina con una solubilidad muy buena en lípidos, es excretada en las heces afectando severamente la flora bacteriana del ciego y colon de equinos. La Doxiciclina presenta un ciclo enterohepático lo que produce una eliminación muy lenta por filtración glomerular, y tiene una afinidad excelente por las sustancias lipoides manteniendo niveles sanguíneos terapéuticos por tiempo prolongado. Se concentra en el tejido pulmonar en concentraciones muy elevadas por lo que se recomienda para infecciones profundas del aparato respiratorio. Se utiliza para el control de la micoplasmosis y de la ECR de las aves sobre todo cuando la *Escherichia* se encuentra presente. Se debe administrar acompañada de alimento para evitar la irritación GI (Litter, 1980; Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Gonzalez y Saltigeral, 1992; Ruiz *et al.*, 2001; Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Espectro Antibacteriano

Este es mejor que el de la Penicilina, Estreptomycin y Cloranfenicol. Las Tetraciclina actúan en contra de bacterias gram (+) y gram (-); así como algunos virus. Inhiben el crecimiento de: *Rickettsias*, Amibas, *Mycoplasma* y *Chlamydia*. *In vitro* son primariamente bacteriostáticas y su potencia *in vivo* no es igual a su capacidad *in vitro*. Sólo afectan a los microorganismos en multiplicación rápida. Se cree que la Clorotetraciclina es la más activa en contra de *Staphylococcus*, *Neumococcus*, la Oxitetraciclina es la más activa contra *Pseudomonas* y contra *Proteus* se considera más activa la Tetraciclina. En pruebas de potencia se ha observado que la Dimetilclorotetraciclina es dos veces más potente que la Tetraciclina. Al igual que el Cloranfenicol, las Tetraciclina son muy efectivas en contra de *Rickettsias*. *In vitro* atacan a las siguientes bacterias: *Streptococcus*, *Clostridium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, entre las bacterias menos sensibles a las Tetraciclina se pueden mencionar las siguientes: Meningococos, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Aerobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Bacillus anthracis*, *Bacteroides*, *Mycobacterium tuberculosis*, Casi todas las cepas de *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*. La sangre y el suero no afectan la acción antibiótica de las Tetraciclina. Entre las enfermedades más importantes de los animales domésticos se encuentra la mastitis. Las Tetraciclina son útiles cuando la infección de la glándula mamaria no cede a la acción de las Penicilina y se sospecha la asociación de otras bacterias como *Escherichia* y *Streptococcus*, la aplicación IMM de Tetraciclina puede causar irritación del tejido glandular y para ser activas contra mastitis deben ser administradas por vía IV lenta. Las bacterias que ocasionan la pododermatitis en las ovejas (*Fusobacterium necrophorum* y *Dichelobacter nodosus*) ceden ante la acción de las Tetraciclina aplicadas localmente. Se pueden usar en unguento ó en aerosol sobre la pata infectada, previamente rasurada y con exposición de las zonas infectadas. La leptospirosis en el perro durante las fases

tempranas de la infección puede ceder a la administración IV de Tetraciclina c/8 hrs, ayudando con transfusiones de sangre de perros inmunizados contra leptospira. Esto ha dado buenos resultados en la práctica diaria. En algunas zonas endémicas de anaplasmosis, la administración IV de Tetraciclinas ha permitido obtener un buen porcentaje de recuperación entre los bovinos afectados (Litter, 1980; Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Gonzalez y Saltigeral, 1992; Ruíz *et al.*, 2001; Stringer, 2001; Lemus, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Contraindicaciones

No usar en equinos. Pueden producir daño hepático cuando se administran en presencia de pancreatitis, sobre todo cuando se administran a grandes dosis. En pacientes con daño hepático, insuficiencia renal ó malnutrición no administrar (Fuentes, 1992; Chambers, 2003).

Reacciones Adversas

Todas las Tetraciclinas irritan las vías GI en grado variable aunque no en todos los individuos. Por vía PO en rumiantes desequilibra la flora del rúmen. Puede producir un efecto antianabólico. Por vía IV pueden precipitar choque ó suele aparecer tromboflebitis. Pueden interferir con la producción de inmunidad en vacunaciones simultáneas. En equinos debilitados ó en tensión postanestésica, después de la cirugía, administradas por vía PO pueden producir una diarrea profusa. En bovinos dosis de 33 mg/kg producen nefrotoxicidad. En caninos puede producir la muerte dos dosis con intervalo de 24 hrs a 130 mg/kg induciendo nefrotoxicosis. La Minociclina puede producir toxicidad al vestibulo y producir vértigos, náuseas y vómito. Las Tetraciclinas se depositan en el esqueleto fetal durante la gestación y después, en la etapa de crecimiento, produciendo una disminución de tamaño. Puede producir fotosensibilidad, pigmentación dentaria, teratogenicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, efectos hematológicos (leucopenia, púrpura vascular, trombocitopenia, sangrado por alteración reversible de algunos factores de coagulación) Tienen poco ó nulo poder alergénico (Litter, 1980; Fuentes, 1992; González y Slatigeral, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Kuklinski, 2000; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Chambers, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Interacciones Medicamentosas

Se pueden quelar con Mg⁺⁺, Fe⁺⁺, Zn⁺⁺, Al⁺⁺⁺, y Ca⁺⁺, por lo que se recomienda que no se administre con leche, antiácidos, vitaminas, minerales, catárticos porque su absorción se inhibe. Debido a que en forma primaria son bacteriostáticas es posible que interfieran con la acción bactericida de las Penicilinas. Si se hace necesaria esta combinación se recomienda administrar la Penicilina primero, es decir unas horas antes de administrar la Tetraciclina. La administración de Tetraciclinas con Metoxyflurano puede producir lesiones renales inclusive mortales. El pepto-bismol disminuye la accesibilidad biológica de las Tetraciclinas. Pueden potenciar el efecto curare de algunos anestésicos, en consecuencia no debe usarse en

animales que van a ser anestesiados. Cuando se mezclan con el ácido tereftálico ó su sal potasio se puede potenciar el efecto antimicrobiano elevando sus niveles sanguíneos (Fuentes, 1992; Ruiz y col., 2001; Stringer, 2001; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Resistencia Bacteriana

Los microorganismos que adquieren resistencia contra una Tetraciclina a menudo también la poseen contra las demás. La resistencia por parte de *Escherichia*, y tal vez de otras especies bacterianas, es mediada más bien por plásmidos y es un rasgo inducible. Los tres mecanismos principales por los que surge tal fenómeno son:

- 1) Menor acumulación de Tetraciclina como resultado de reducción en la penetración del antibiótico al germen patógeno ó adquisición de una vía de salida que depende de energía.
- 2) Menor acceso de Tetraciclina al ribosoma por la presencia de proteínas que los protegen.
- 3) Inactivación enzimática de las Tetraciclinas (Biberstein y Zee, 1994; Velasco *et al.*, 2003).

Nombre	Clortetraciclina
Origen y química	Obtenida a partir de <i>Streptomyces aureofaciens</i>
Acción farmacológica	Antibiótico bacteriostático de amplio espectro
Farmacodinamia	Se acumulan en forma activa en la bacteria y tras unirse a la subunidad 30s del ribosoma, interfiere con la síntesis proteica.
Farmacocinética	Se explica anteriormente
Posología	Caninos y felinos 5 a 10 mg/kg PO c/ 8 a 12 hrs por 7 a 15 días. Porcinos 1.1 mg/kg /día en el alimento. Aves de granja en el alimento 330 a 440 ppm durante 5 a 10 días ó 110 a 275 ppm durante 5 a 10 días en el agua de bebida.
Usos terapéuticos	Infecciones por <i>Mycoplasma</i> , anaplasmosis, <i>Staphylococcus</i> y <i>Neumococcus</i>
Reacciones adversas	Produce irritación GI, vómito, diarrea, urticaria, fiebre, hipoplasia del esmalte, cefalea, vértigo, fotosensibilidad.
Contraindicaciones	No debe ser administrada con leche ó antiácidos, ya que inactivan el fármaco. No debe administrarse en hembras gestantes, ni en animales antes de la pubertad, ya que afectan el crecimiento. No debe administrarse en aves de postura debido a la persistencia de los residuos en la yema por largos periodos. No aplicarse vía IM ya que produce necrosis tisular
Presentación comercial	Chlorsol 50 (vetoquinol) Orociclina (PIER)

(Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; PLM, 1999; Kuklinski, 2000; Sumano *et al.*, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Chambers, 2003; PLM, 2004)

Nombre	Doxiciclina
Origen y química	De origen semisintético derivado de la Clortetraciclina. La sal hclato se utiliza para la solución inyectable y asimismo para la presentación, en tabletas y cápsulas para administración oral, es un polvo amarillo cristalino es soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Una vez reconstituida en agua tiene un pH de 1.8 hasta 3.3, a la sal hclato también se le denomina clorhidrato de Doxiciclina. Mientras que la sal monohidrato está presente en forma de polvo para administración oral, es un polvo cristalino amarillo con una solubilidad muy ligera en agua y poco soluble en alcohol.
Acción farmacológica	Antibiótico bacteriostático de amplio espectro que actúa contra Gram (+) Gram (-) clamidias, micoplasmas, protozoarios y actinomicetos.
Farmacodinamia	Igual a la anterior
Farmacocinética	La Doxiciclina se absorbe bien después de su administración por PO. El alimento no disminuye en gran proporción su absorción, es más liposoluble, lo que le permite pasar a los tejidos y líquidos corporales con más facilidad que la Tetraciclina y la Oxitetraciclina. Penetra con más eficiencia hacia el líquido prostático, LCE y ojo. El Vd en caninos es de 1,5 l/kg. Se une a las proteínas plasmáticas en un 76 a 86% en caninos y cerca del 93% en bovinos y porcinos. Tiene una forma de excreción única, primariamente se elimina en la bilis en forma inactiva, se piensa que el antibiótico es inactivado en la luz del intestino para después ser eliminado en las heces. En los caninos el 75% de la dosis se maneja de esta manera, con un 25% excretado por vía renal, lo que la coloca como medicamento de elección en casos de fallo renal.
Posología	Aves de granja 50 ppm en el alimento por 7 días, ó 100 ppm en el agua de bebida por 3 a 6 días. Caninos y felinos, 5 a 10 mg/kg PO c/ 24 hrs en infecciones agudas c/ 12 hrs. Aves Psitácidas para el Tx de (psitacosis) 25 mg/kg 2 veces al día. En animales críticamente enfermos 20 mg/kg IV c/24 hrs, seguida de medicación oral.
Usos terapéuticos	Micoplasmosis, pasterelosis, salmonelosis, clamidiasis, además de infecciones por <i>Haemophilus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i> . La Doxiciclina tiene una Vm más prolongada con mayor penetración al SNC, lo que la convierte en la Tetraciclina de elección para las especies menores, sobre todo en pacientes azotémicos. En aves se considera que la Doxiciclina es de elección en el Tx PO de la psitacosis sobre todo cuando el número de aves a tratar es pequeño.
Reacciones adversas	Puede retardar el desarrollo del esqueleto en el feto y asimismo producir una decoloración en los dientes deciduos, por lo cual solo se deben de usar durante la

	<p>última mitad de la preñez cuando los beneficios son mayores que los riesgos para el feto. Los efectos secundarios más comunes después de la administración oral en los caninos y felinos son náuseas y vómito, para reducir este efecto se puede administrar con el alimento sin disminuir el efecto. La inyección IV rápida de Doxiciclina ha producido colapsos transitorios y arritmias cardíacas en varias especies, esto es probable que sea causado por la acción quelante de los iones de calcio que tienen las Tetraciclinas. Puede aumentar la biodisponibilidad de la Digoxina, precipitando toxicidad, efecto que puede persistir por meses después de que se administró el antibiótico. No se debe administrar en pacientes que han sido anestesiados con Metoxiflurano, porque aumenta el efecto nefrotóxico.</p>
Contraindicaciones	<p>Igual a Clortetraciclina. Equinos cuando se administra por PO se ha asociado con muerte del paciente y por vía IV existen experiencias de muertes de caballos 15 min después de su admón, por lo que se recomienda evitarla en esta especie.</p>
Presentación comercial	<p>Doxivet iny. (Divasa) Exporciclina (Exporvet) Vrotciclina- s (Vrot)</p>

(Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Nombre	Oxitetraciclina
Origen y química	Derivado del <i>Streptomyces rimosus</i>
Acción farmacológica	Antibiótico bacteriostático de amplio espectro que actúa contra Gram (+) Gram (-), clamidias, micoplasmas, protozoarios, actinomicetos
Farmacodinamia	Igual a clortetraciclina
Farmacocinética	Igual a clortetraciclina
Posología	<p>Para administración parenteral (IV ó IM) se puede utilizar una dosis de 5 a 10 mg/kg c/ 8 a 12 hrs. (IM, muy dolorosa).</p> <p>Aves de granja 100 a 400 ppm en el alimento, 100 a 200 ppm en agua de bebida y 50 a 100 mg / kg de peso vía IM ó SC durante 5 a 10 días.</p> <p>Cuando se utiliza como vehículo a la polivinilpirrolidona (PVP) permite concentraciones de hasta 100 mg/ml de Oxitetraciclina, lo que hace menos dolorosa la inyección y con menor irritación de los tejidos y también mantiene niveles sanguíneos mas prolongados con una sola administración (hasta 40 hrs) lo que permite aplicarla cada dos días, con efectos terapéuticos óptimos. Lo más nuevo es una Oxitetraciclina disuelta en 2-pirrolidona que permite concentraciones de 200 mg/ml, lo que disminuye el volumen de la dosis sin aumentar la irritación y el dolor. Este vehículo permite que en una sola administración de 20 mg/kg IM se mantengan niveles sanguíneos</p>

	terapéuticos por 3 a 4 días, lo que podría ser suficiente para medicar en una sola inyección, la dosis y tiempo necesarios para el Tx de infecciones agudas.
Usos terapéuticos	Infecciones como micoplasmosis, neumonía enzoótica, leptospirosis, erisipela, anaplasmosis, coriza infecciosa y colera aviar, etc.
Reacciones adversas	El uso de preparaciones inyectables es sumamente irritante, aunque el uso de anestésicos locales puede reducir este problema. La Oxitetraclina es poco soluble por lo cual las preparaciones inyectables tienen bajas concentraciones y es necesario inyectar volúmenes relativamente grandes en diversos sitios.
Contraindicaciones	No debe aplicarse en aves de postura ó engorda 14 días antes de enviarse a rastro
Presentación comercial	Altimycin LA (Animal care) Deoxy 200 (Prode) Emicina Líquida (Pfizer) Lapimicina y L. A. (Lapisa) Terramicina (Pfizer) Tetrasol spray (Avilab)

(Fuentes, 1992; Blood y Radostits, 1992; Gomez *et al.*, 1992; Greene, 2000; PLM, 2004)

Nombre	Tetraciclina
Origen y química	Derivado del <i>Streptomyces tetracyclae</i> . Es un polvo ligeramente amarillo, sin olor fácilmente soluble, en el agua, es hidróscopico, moderadamente estable al aire y la exposición a la luz puede oscurecerlo.
Acción farmacológica	Antibiótico bacteriostático de amplio espectro que actúa contra Gram (+) Gram (-), clamidias, micoplasmas, protozoarios, actinomicetos. Tiene efectos antiinflamatorios por que suprime la quimiotaxia de leucocitos.
Farmacodinamia	Igual a clortetraciclina.
Farmacocinética	Se absorbe el 77 a 80% en el tubo GI (en ayuno). El fármaco no absorbido se elimina por las heces y puede alterar la flora GI. Penetra con facilidad en la mayor parte de líquidos y tejidos corporales. Cruza la placenta para acumularse en huesos y dientes fetales. Alcanza una concentración más alta en LCE que otras Tetraciclina excepto la Minociiclina y la Doxiciclina. Los valores en SNC y LCE pueden ser terapéuticos. La concentración más alta se da en hígado riñones y orina. La excreción renal principalmente de 50 a 70 % es por filtración glomerular.
Posología	En aves de granja 100 a 400 ppm en el alimento, 100 a 200 ppm en agua de bebida y 50 a 100 mg / kg de peso via IM ó SC durante 5 a 10 días. Caninos de 16 a 50 mg/kg PO c/8 hrs de 7 a 28 días. Felinos 7 a 25 mg/kg c/8 a 12 hrs por 7 a 21 días. Para ovinos, bovinos administración parenteral (IV ó IM) se puede utilizar una dosis de 5 a 10 mg/kg c/ 8 a 12 hrs (IM, muy dolorosa).

Usos terapéuticos	Micoplasmosis, pasterosis, salmonelosis, clamidiasis y leptospirosis además de infecciones por <i>Haemophilus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> .
Reacciones adversas	Los efectos secundarios GI aumentan con teofilina en ocasiones. Hay diarrea por alteración de la microflora GI. Tinción dental amarilla en animales jóvenes. El efecto catabólico puede exacerbar la insuficiencia renal, esofagitis, anorexia, náuseas, vómito, anafilaxis ocasional, depresión, diarrea, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad. La inyección IV rápida puede causar arritmias.
Contraindicaciones	No administrar a hembras gestantes ó en lactancia, animales en crecimiento, con insuficiencia renal o hepática. No darse junto con hierro, bismuto, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, cimetidina, calcio, magnesio, caolín, pectina y productos lácteos.
Presentación comercial	Mastijet Fort (Intervet) Orospray (Vetoquinol) Tetraciclín bolos (Loeffler)

(Gómez *et al.*, 1992; Greene, 2000; Orsini y Divers, 2000; Ruíz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Minociclina

Es un bacteriostático, su espectro es igual al de Doxiciclina y es más liposoluble que la Tetraciclina se absorbe 100% por el tubo GI penetra bien en la mayor parte de los tejidos, líquidos corporales, próstata órganos de reproducción femenina, pulmones, secreciones bronquiales, saliva, bilis, LCE, SNC. Cruza placenta, se acumula en huesos y dientes fetales, se elimina por metabolismo hepático extenso y excreción biliar. Excreción urinaria mínima de 4 a 9 % no es necesario reducir la dosis por insuficiencia renal.

Se contraíndica su uso en hembras gestantes, lactancia y animales jóvenes, como reacciones adversas puede producir náuseas, vómitos, tinción dental amarilla y muy rara vez ototoxicidad.

Interacciones: disminuye la absorción por preparados de hierro, geles de hidróxido, aluminio, bicarbonato de sodio, calcio y sales de magnesio.

La dosis en caninos es de 5 a 12 mg/kg c/12 hrs PO por 7 a 14 días (Greene, 2000).

MACRÓLIDOS

El espectro de actividad es casi igual al de Penicilina, y se pueden utilizar en infecciones por microorganismos resistentes a Penicilina. Este grupo de antibióticos se ha obtenido a partir de varias especies de *Streptomyces* pero en la actualidad suelen ser producidas por condensación de unidades de acetato, propionato y butirato. Son ampliamente utilizados para combatir infecciones causadas por organismos gram (+) susceptibles y micoplasmas, poseen una acción limitada sobre germen gram (-) como *Pasteurella sp* y *Haemophilus sp* (Gómez *et al.*, 1992; Blood y Radostits, 1992; Stringer, 2001; Lemus, 2002; Omura, 2002).

Cuadro 8. Clasificación de Macrólidos

14 carbonos	15 carbonos	16 carbonos
Clarithromicina Diritromicina Eritromicina Roxitromicina	Azitromicina	Miocamicina Espiramicina Josamicina Tilosina

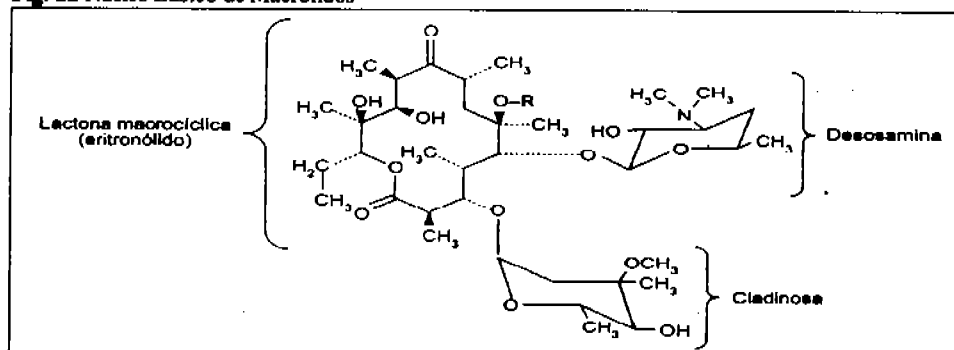
(Fuentes, 1992; PLM, 1999; Velasco *et al.*, 2003)

Mecanismo de Acción

Se unen reversiblemente a las subunidades ribosomales 50 S causando la disociación del ARNt de los ribosomas y bloquean el sitio P ribosomal. Esto ocasiona una interferencia directa con los fenómenos de transpeptidación lo que se traduce en una inhibición de la síntesis proteica. El efecto final es bacteriostático, sin embargo se ha visto que dependiendo de la concentración del antibiótico, especie bacteriana, fase de crecimiento en que se encuentre y densidad de población, algunos Macrólidos pueden mostrar un efecto bactericida (Litter, 1980; Gómez *et al.*, 1992; PLM, 1999; Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Omura, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Noblis, 2005)

Estructura Química

Fig. 22 Núcleo Básico de Macrólidos



(Botana *et al.*, 2002)

Los Macrólidos son un grupo de compuestos estrechamente relacionados, caracterizados por un anillo de lactona macrocíclico (comúnmente contiene de 14 a 16 átomos) al cual se le unen deoxiazúcares. El fármaco prototipo, la eritromicina, el cual consiste de dos partes de azúcares unidos a un anillo lactona de 14 átomos, fue obtenido en 1952 de *Streptomyces erythreus* (Litter, 1980; Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; González y Saltigeral, 1992; Katzung, 2002; Omura, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Farmacocinética

Los Macrólidos en general se administran PO y vía parenteral, por que su vía IV puede producir tromboflebitis local. La biodisponibilidad oral depende del compuesto, no es excesivamente elevada, para la Eritromicina 30 a 60 %, mientras que es del 50% para Claritromicina y 80% para la Roxitromicina. La ingestión de alimentos la reduce, por lo que se recomienda administrarla en ayunas. Todos los componentes del grupo difunden rápidamente en la mayoría de los tejidos, incluido el líquido prostático y la placenta, pero no cruza la BHE y penetra poco en líquido sinovial.

La Vm plasmática de Eritromicina es de 2 hrs, Claritromicina de 4 a 7 hrs y Azitromicina 14 hrs. Se cree que la concentración plasmática es baja por que el antibiótico es atrapado rápidamente en el espacio intracelular. La principal ruta de eliminación es biliar (Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Omura, 2002).

Resistencia Bacteriana

Un mecanismo que causa resistencia bacteriana a la Eritromicina es la alteración de los componentes proteínicos de la subunidad ribosómica 50S, que disminuye la afinidad con la Eritromicina y probablemente con otros Macrólidos y Lincosamidas. Este tipo de resistencia le ocasiona una mutación cromosómica demostrable en *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* y aún en *Staphylococcus aureus*. También se ha observado que las enterobacterias a veces disminuyen la permeabilidad de sus membranas contra Eritromicina. La exposición a bacterias en cantidades muy por debajo de las mínimas inhibitorias puede ocasionar resistencia a todos los Macrólidos y Lincosamidas.

Los principales mecanismos de resistencia bacteriana se dan de la siguiente manera:

- 1) Disminución de la permeabilidad de la pared celular, principalmente se lleva a cabo en bacterias gram (-) como *Escherichia* y *Pseudomonas sp.*
- 2) Alteraciones en la estructura del receptor ribosomal; este proceso está codificado por plásmidos y suele ser inducido y en algunos casos forma parte de transposones.
- 3) Inactivación enzimática del fármaco, a través de la producción de estereasas por *E. coli* y algunas bacterias gram (+) (Gómez *et al.*, 1992; Omura, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Reacciones Adversas

Son raras las ocasiones en que surgen efectos adversos graves, pero puede provocar vómito, anorexia, diarrea y náuseas; entre las reacciones alérgicas observadas están fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas, solas ó en combinación; las manifestaciones mencionadas desaparecen poco después de interrumpir el Tx (Biberstein y Zee, 1994; Axelsen, 2002; Lemus, 2002; Omura, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Interacciones Medicamentosas

La Eritromicina puede potenciar el efecto de otros fármacos por inhibición del metabolismo hepático mediado por el citocromo P- 450.

Se contraindica su administración con carbamazepina, corticosteroides, digoxina, teofilina y warfarina, este efecto es casi inexistente en los nuevos macrólidos.

La combinación de diferentes Macrólidos entre si ó de Macrólidos con Lincosamidas ó Cloranfenicol tiene un efecto antagónico.

La combinación con Benzilpenicilina ó Rifampicina tiene efectos sinérgicos contra algunos microorganismos gram (+) (Lemus, 2002).

Nombre	Eritromicina
Origen química y	Producida por el <i>Streptomyces erythreus</i> aislado de una muestra de tierra obtenida en el archipiélago de Filipinas. Como núcleo tiene una lactona macrocíclica. Es hidrosoluble a razón de 2 mg/ml y muy soluble en solventes orgánicos; inestable en soluciones ácidas, muy estable en soluciones acuosas refrigeradas, y moderadamente estable a T° ambiente. Inestable en ácido gástrico. <i>In vitro</i> es muy activo en medio alcalino, tiene un pKa de 8.9. Posee mejor capacidad antimicrobiana a pH alcalino.
Acción farmacológica	Antibiótico que según la naturaleza del microorganismo y la concentración, puede ser bactericida ó bacteriostático. Su actividad antibiótica es muy similar a la de la Benzilpenicilina. <i>In vitro</i> es bastante efectivo contra cocos gram (+) como: <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Erysipelothrix</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Neumococos</i> , <i>Brachyspira</i> , y gram (-): <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Listeria</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Brucella</i> . Son resistentes los siguientes: <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Brucella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Klebsiella</i> .
Farmacodinamia	Se combina con subunidades ribosómicas denominadas 50S. Evita la polimerización de Fenilalanina hacia los sistemas de ácido poliurídilico de ribosomas y enzimas al bloquear ó disminuir la capacidad de unión del ARNt con Fenilalanina y complejos ribosómicos; esto inhibe la síntesis de homopéptidos polimerizados. Las bacterias gram (+) acumulan hasta 100 veces más Eritromicina que las gram (-).

Farmacocinética	Se absorbe bien en la parte inicial del intestino delgado y se difunde rápidamente a través de todos los tejidos. La forma no ionizada es más permeable, porque atraviesa con facilidad la membrana celular bacteriana. En ocasiones el pH ácido estomacal destruye parte del antibiótico; esto se evita mediante el uso de capas entéricas; sin embargo, es posible usar polvos, sobre todo del estearato, que es más estable. Después de su administración PO en animales monogástricos produce concentraciones sanguíneas adecuadas. Grandes cantidades de ingesta retardan la absorción del antibiótico. Cuando el paciente ha recibido alimento el estolato de Eritromicina se absorbe mejor. La administración IM de Eritromicina 15 mg/kg dura de 8 a 9 hrs. Se distribuye en semen, líquidos prostático y vesical a 1/3 de la concentración plasmática. Se difunde hacia peritoneo, fluidos pleurales y placenta en concentraciones terapéuticas. Excreción: el hígado la concentra rápidamente y se elimina por bilis en grandes cantidades. La excreción urinaria de Eritromicina activa es constante, proporcional a la dosis y a su frecuencia de administración. La administración oral de Eritromicina produce concentraciones elevadas en las heces e inhibe en buena parte el crecimiento de microorganismos gram (+), pero casi no tiene efecto sobre los gram (-).
Posología	Caninos, PO de 10 a 25 mg/kg c/ 8 a 12 hrs durante 5 a 7 días; en ocasiones provoca vómito aconsejando entonces utilizar cápsulas con capa entérica, con administración conjunta de Proclorperazina 0.5 mg/kg SC o IM c/ 6 a 8 hrs. Equino se considera el de elección combinado con Rifampicina para el Tx de la infección por <i>Rhodococcus equi</i> Eritromicina base 25 a 30 mg/kg IM c/ 12 hrs. Felinos 10 mg/kg PO 2 veces al día. Bovinos 4 a 8 mg/kg IM c/ 12 a 24 hrs. Porcinos: 5 a 22 mg/kg IM c/ 12 a 24 hrs. Ovinos: 2.2 mg/kg IM c/ 24 hrs.
Usos terapéuticos	Es el medicamento de primera elección en diarrea y vómito por gastroenteritis. Es usado como una alternativa a los β -lactámicos en infecciones de piel, respiratorias y de tejidos blandos.
Reacciones adversas	Son poco frecuentes en pequeñas especies, porcinos, ovejas y vacas. Cuando se inyecta IM se produce dolor con reacción localizada en el sitio de inyección Cuando su administración es PO puede producir desarreglos GI tales como diarrea y en ocasiones vómito, además de las reacciones mencionadas anteriormente. En porcinos se ha asociado con edema rectal y prolapso rectal parcial.
Contraindicaciones	Se recomienda no usarlo en caballos adultos y tampoco en rumiantes PO por que

	producen diarreas severas. Se debe reducir la dosis en disfunciones hepáticas.
Presentación comercial	Diperindox (Dippec) Ecolicine (Agr. Pecuaria) Ericlor avícola (Parfarm) Erifur (Collins) Erindox vrot (Vrot) Vetsarol (Novartis)

(Fuentes. 1992, González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Orsini y Divers, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Omura, 2002; Lullmann y Mohr, 2004; PLM, 2004;)

Nombre	Tilosina
Origen y química	Es una sustancia antibiótica del grupo Macrólido, producido por una cepa de <i>Streptomyces fradlae</i> , diferente a la que produce la Neomicina. Las soluciones acuosas de Tilosina son estables a pH 5.5 hasta 7.5 a T° de 25°C por períodos hasta de 3 meses. Con pH ácido (4.5 o menos) se degrada; primero, a desmicosin luego, a productos inertes. La Tilosina base es poco hidrosoluble (5 mg/ml a 25°C), pero se disuelve con facilidad en solventes orgánicos. Se combina con minerales y ácidos orgánicos para formar sales de Tilosina muy solubles. Tiene un pK de 7.1.
Acción farmacológica	Antibiótico bacteriostático, ataca microorganismos gram (+), en especial <i>Chlamydia</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> y <i>Mycoplasma</i> . También a varias cepas de espiroquetas y leptospiras. Es útil contra el agente causal de erisipela del cerdo; <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Moraxella bovis</i> , <i>Vibrio</i> y algunas bacterias gram (-). Los microbios desarrollan poca resistencia contra este antibiótico. Cuando se presenta, sobre todo en <i>Staphylococcus aureus</i> , se ha observado resistencia cruzada parcial con Eritromicina.
Farmacodinamia	Es bacteriostático interfiere con la producción de proteínas bacterianas al inhibir la función de la unidad subribosómica 50S.
Farmacocinética	El sistema GI de gallinas, pavos y cerdos, absorbe con facilidad la sal tartrato. En las gallinas esta sal se puede aplicar por vía SC. En ocasiones, la sal fosfato se mezcla con el alimento del cerdo, pero parece que se absorbe con más dificultad que la sal tartrato. Su administración es vía parenteral. Al preparado para aplicación IM, se le añade alcohol benzílico al 4% V/V como bactericida a la Tilosina base, disuelta en propilenglicol y agua. Después de administración PO ó parenteral, se distribuye con eficiencia en los tejidos orgánicos. No atraviesa la BHE, pero pasa a los pulmones y a la leche en concentraciones mayores que las del plasma. Se excreta por el hígado y los riñones. La LD ₅₀ en el cerdo es de 5 g/kg por PO y de 1 g/kg por vía IM.
Posología	Aves: 0.5 g/l de agua tanto tiempo como amerite el caso. Gallinas por vía SC, 50 ó 200 mg/ave, según la gravedad de la infección. La dosis total no será mayor de 2.5 ml, si persiste la inflamación, se puede tratar por segunda vez a los 10 días. Caninos y felinos: 5 a 20 mg/kg/día por vía IM durante 7 a 15 días seguidos.

	<p>Porcinos: 9 mg/kg 2 veces al día, por 3 días.</p> <p>Bovinos y Equinos: 4 a 10 mg/kg/día por vía IM durante 3 días seguidos, paralelamente; se efectuarán antibiogramas.</p> <p>Ovejas: 10 mg/kg por día, el Tx no debe de exceder de 5 días. En caso de aborto por <i>Vibrio</i>, se puede administrar sal tartrato de Tilosina. Se aplica por vía IM en dosis total de 400 mg por día. Sólo se suministraran dos aplicaciones para controlar el brote en unos 10 días. En México, el uso indiscriminado permite el desarrollo de resistencia en la mayor parte de las bacterias.</p>
Usos terapéuticos	<p>La sal tartrato es eficaz en el Tx ó prevención de ECR. Es útil después de vacunaciones ó cualquier otro estrés. En pavos es útil como apoyo en sinusitis infecciosa y en prevención de formas respiratorias de la misma enfermedad. En cerdos, se puede administrar con tartrato en agua ó como sal fosfato en alimentos, al tratar ó prevenir enteritis por <i>Vibrio</i>. Se recomienda continuar el Tx con fosfato, aunque los signos agudos de la enfermedad hayan desaparecido. Para bovinos, la Tilosina base, vía IM es útil en neumonías, gabarro y metritis. En el cerdo se aplica por vía IM contra erisipelas, neumonías y disentería. En felinos y caninos se aplica por vía IM en infecciones respiratorias superiores, otitis externa, celulitis, metritis, leptospirosis e infecciones secundarias, producidas en el curso normal de las afecciones virales. También se emplea en el Tx posoperatorio. Asimismo se emplea en sobrepopulación bacteriana intestinal del perro, en la cual se administra con alimento tres veces al día.</p>
Reacciones adversas	<p>Puede incrementar la toxicidad de glucósidos cardíacos, produce dolor e irritación en el lugar de la inyección, así como provocar náuseas y vómitos con la administración PO.</p>
Contraindicaciones	<p>No se administra a gallinas en producción, porque el huevo puede llevar concentraciones elevadas del antibiótico. Para consumo humano no se sacrificarán gallinas por lo menos durante los tres días posteriores a la última aplicación vía parenteral, ó 24 horas después, si recibieron el medicamento PO. En los pavos, administrado el antibiótico, hay que esperar cinco días para sacrificarlos con fines de consumo humano. Las vacas lactantes deben ser retiradas de la línea de ordeña durante 96 hrs, para no consumir su leche. Tampoco deben sacrificarse cerdos durante los 21 días subsecuentes a la administración. Cuando se administra PO a vacas puede producir una diarrea de consideración, en los caballos también produce diarreas que puede conducir a la muerte, cuando se administra por cualquier vía.</p>
Presentación comercial	<p>Pectyl C (Pocuaris) Tilosina (Cheminova) Tylan 200 (Elanco) Avisina (Avilab) Pylosin 200 (Lapisa)</p>

(Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000, PLM, 2004)

Josamicina

Lo produce el *Streptomyces narboneosis* variedad *josamiceticus*. Posee un espectro antibacteriano similar al de la Eritromicina. Sus efectos GI son casi mínimos y la producción de resistencia es más limitada. Su cinética es similar a Eritromicina estereato (Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997).

Espiramicina

Antibiótico aislado de *Streptomyces ambofaciens*, cuyas características son muy similares a las de la Eritromicina y la Oleandomicina, pero más activo que estos *in vivo*, porque su concentración sanguínea es más persistente. Tiene especial acción contra gérmenes gram (+), aunque con menor eficiencia que la Eritromicina. Se utilizan principalmente para Tx mastitis, así como para controlar infecciones persistentes causadas por estreptococos y estafilococos. Se ha observado que es muy activo contra *Mycoplasma gallisepticum* (PPL0) y se administra en el agua de bebida en el Tx de aves y pavos. Es muy activo en contra de organismos intracelulares, motivo que lo hace útil en las toxoplasmosis y probablemente en las criptosporidiosis de humanos. Caninos y felinos en combinación con Metronidazol a razón de 23.4 mg Espiramicina y 12.5 mg Metronidazol PO c/24hrs por 5 a 10 días. En bovinos se utiliza en el Tx de la pleuroneumonía contagiosa en dosis de 25 mg/kg IM con tres dosis a intervalos de tres días. En vacas 20 mg/kg IM produjo concentraciones en la leche por 6 a 8 días. La persistencia de los metabolitos le quita utilidad a la Espiramicina para aplicación IMM. En ovinos fue útil para el Tx de la queratoconjuntivitis en dosis única de 20 a 30 mg/kg IM, si el contagio es muy serio la dosis se repite 5 a 10 días después de la última administración (Trolldenier, 1980; Blood y Radostitis, 1992; Fuentes, 1992; Greene, 2000).

Tilmicosina

Este es el 20-deoxo-20-(3,5-dimetilpiperidin-1il) desmicosin. Se desarrolló con la finalidad de producir un medicamento de larga duración útil en la enfermedad respiratoria bovina por ser activo contra *Pasteurella haemolytica* y contra *Mycoplasma*. Se dice que una dosis SC de 10 mg/kg produce concentraciones pulmonares que exceden el MIC de *P. haemolytica* con una duración de hasta 72 hrs. En porcinos se han observado muertes después de la administración IM. No inyectar a humanos. Es muy tóxico para equinos, ovinos, caprinos, suinos, caninos y felinos (Fuentes, 1992)

Leucomicina (Kitasamicina)

Antibiótico macrólido, se obtiene de *Streptomyces kitasatoensis*, *hata*. Su amplio espectro le permite atacar a: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Leptospira*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Haemophilus*, espiroquetas, (Ruiz et al., 2001)

Oleandomicina y Troleandomicina

Antibióticos derivados de *Streptomyces antibioticus* que pertenecen al grupo de los Macrólidos. Químicamente son similares a la Eritromicina pero son más tóxicos y menos eficaces. El fosfato de Oleandomicina es una molécula de azúcar compleja. Es un polvo blanco cristalino, ligeramente soluble en agua y soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. Sus soluciones acuosas son muy estables. La Troleandomicina es un derivado semisintético de la Oleandomicina; es más activo y se utiliza preferentemente para administración PO; su absorción en el intestino es más rápida y completa que la de la sal fosfato. La Oleandomicina es soluble a razón de 0.5 g en 100 ml de agua y estable a pH de 2 a 9. Su sal fosfato es muy soluble en agua. La Troleandomicina es poco soluble en agua (0.1 g/100 ml).

Espectro Antibacteriano: *Neumococcus, Staphylococcus, Streptococcus, Clostridium, Neisseria, Brucella, Haemophilus, Listeria*. Son resistentes: *Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Escherichia*.

Mecanismo de acción: no es bien conocido; probablemente sea parecido al de la Eritromicina.

Posología: la administración de Oleandomicina por vía PO ó parenteral produce buenas concentraciones sanguíneas; se distribuye ampliamente en el hígado, bazo, riñones, pulmones, ganglios linfáticos, páncreas y bilis. No se difunde hacia el LCE. Fosfato de Oleandomicina, vía PO 1.5 a 2.5 mg/kg 4 veces al día (Blood y Radostits, 1992; Sumano y Ocampo, 1997).

Roxitromicina

Es un derivado oxime de la Eritromicina con la misma actividad, pero su absorción oral es buena y su Vm es más prolongada llegando a las 13 hrs. Se puede administrar c/12 hrs. Presenta excelente absorción por vía PO y es estable en medio ácido, su absorción disminuye con los alimentos. Tiene una biodisponibilidad del 50%. Se distribuye por todo el organismo, alcanzando concentraciones elevadas en vías respiratorias superiores, tracto genital, piel, las concentraciones en LCE son pobres mientras que en macrófagos y leucocitos son altas, la unión a proteínas plasmáticas es de 16 a 28% y su Vm es de 12 hrs, se elimina por metabolismo hepático y se excreta por bilis y orina; se recupera el 53% en heces y 7% en orina. La eliminación por leche materna es escasa. Se debe reducir la dosis en disfunción renal ó hepática. Dosis en caninos 15 mg /kg PO c/24 hrs (González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000)

Clarithromicina

Es un derivado 6-metilo de la Eritromicina pero es dos veces más activa y asimismo con el doble de Vm. Es activo contra *Mycobacterium avium, Streptococcus, Staphylococcus, Listeria, Neisseria, Moraxella, Bordetella, Haemophilus, Campylobacter*, además *Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia* y *Branchyspira*. Es estable en medio ácido y se absorbe PO. Se encuentran niveles adecuados en amígdalas y en tejido pulmonar. La concentración a este nivel es de 5 a 7 veces mayor que en sangre y su absorción no se altera

con los alimentos, se metaboliza en el hígado y se elimina principalmente por la orina 40% y heces 40%, su metabolito principal es la 14-hidroxiclaritromicina, la cuál tiene también actividad antimicrobiana. Se utiliza en infecciones respiratorias altas y bajas como faringoamigdalitis, sinusitis, neumonías, infecciones de piel y tejidos blandos.

Sus efectos tóxicos pueden ser trastornos GI y manifestaciones cutáneas.

Su efecto antibacteriano se aumenta cuando se le combina con Rifampicina ó Minociclina.

Dosis: caninos 5 a 10 mg/kg PO c/12 hrs, felinos 7.5 mg/kg PO c/12 hrs (González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000).

Azitromicina

Es un Macrólido con un anillo de 15 miembros resistente a los ácidos, ataca con eficiencia a *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*. Se absorbe bien PO e inclusive en medio ácido, lo que permite obtener niveles adecuados. Cuando se administra por vía IV los niveles aumentan en la primera media hr. Tiene una Vm que varía con la concentración del fármaco en suero pero en general es de 11 a 14 hrs, lo que permite su administración c/ 12 hrs, se une a proteínas en un 50%, se metaboliza en el hígado igual que otros Macrólidos, se distribuye muy bien en pulmón, amígdalas, músculo, grasa, hueso y próstata. No penetra en SNC. Su vía de eliminación es a nivel de bilis y orina. Como efectos tóxicos se reportan pocos casos de náusea moderada y efectos GI (González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Katzung, 2002).

Tirotricina

Se obtiene de *Bacillus brevis*, microorganismo que produce dos compuestos: la Gramicidina (20%) y la Tirotricina (80%). La Tirotricina es insoluble en agua pero libremente soluble en alcohol, además de resistente a la autoclave.

Espectro antibacteriano: ataca gérmenes gram (+), y a los gram (-). Entre los más sensibles a la se encuentran: *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Neumococcus*

Mecanismo de acción: altera los mecanismos de alta energía de las células microbianas. Parece producir una estimulación transitoria en el consumo de oxígeno de *Staphylococcus aureus*.

Farmacocinética: no se puede administrar por vía PO, ni parenteral. Sólo se usa para aplicación tópica en el Tx de úlceras, heridas abiertas y abscesos, pero debe evitarse su absorción sistémica. Se usa a concentraciones de 0.5 mg/ml ó 0.5 mg/g. Su aplicación parenteral produce hemólisis grave. Evítese su aplicación directa sobre las mucosas nasales (Fuentes, 1992).

Miocamicina

Posee un anillo lactónico de 16 átomos que le confiere un mayor afinidad a los ribosomas bacterianos e inhibir la síntesis proteica. Tiene un amplio espectro ataca gram (+) (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*) gram (-) (*Bacteroides*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Chlamydia*, *Legionella*). Se absorbe muy bien PO, incluso en presencia de alimentos; se obtienen rápidamente niveles séricos elevados. Su unión a proteínas plasmáticas es de 45 a 48% la V_m es de 1 hr. Se distribuye a líquidos y tejidos corporales y alcanza concentraciones superiores a las séricas. No difunde a SNC. Se elimina sin cambios y en forma de metabolitos activos, principalmente por vía biliar y en 4 a 5% por vía renal. Se indica en faringitis, amigdalitis, neumonía, abscesos pulmonares, neuropatía aguda y crónica, tosferina, escarlatina, abscesos periodontales.

Son mínimos los casos en donde se presenta toxicidad y pueden ser GI (dolor, distensión abdominal, náusea, vómito, diarrea y anorexia) manifestaciones cutáneas (prurito y exantema). La insuficiencia hepatobiliar grave es contraindicación (González y Saltigeral, 1992).

Cicloserina

Antibiótico producido por *Streptomyces orchidaceus* y *Streptomyces garyphalus*. Su nombre químico es D-4-amino-3-isoxazolidona. La molécula de este antibiótico es pequeña y posee actividad antibacteriana contra un sin número de gérmenes como: *Mycobacterium*, *Proteus*, *Escherichia*.

Mecanismo de Acción: Por su semejanza química con la D-alanina posee la capacidad de competir por la enzima alanina-racemasa y la sintetasa, con lo que evita la formación de las unidades básicas de la pared celular bacteriana.

Farmacocinética: se absorbe bien en el intestino y se difunde hacia todos los tejidos orgánicos; atraviesa la BHE. La Cicloserina sufre pocos cambios metabólicos en el organismo animal y se excreta sin modificación por la orina. Cuando se han administrado dosis mayores de un gramo por día causa serios trastornos nerviosos en el hombre: náuseas, cefalgia, convulsiones epileptiformes y psicosis muy marcada. Los efectos tóxicos son reversibles.

Usos: contra infecciones urinarias difíciles por *E. coli* (Hammond y Lambert, 1980; Ruiz *et al.*, 2001)

LINCOSAMIDAS

Este grupo incluye a la Lincomicina, producida por *Streptomyces lincolnensis*, y a la Clindamicina, su derivado semisintético (cloro- sustituido), semeja a la Eritromicina en su modo de acción, espectro antibacteriano y sitio receptor ribosómico, pero son químicamente distintas. La Clindamicina es muy activa contra *Bacteroides* y otros anaerobios (Litter, 1980; Fuentes, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Brooks *et al.*, 2000; Ruiz *et al.* 2001; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Estos fármacos son estables en medio ácido y se pueden administrar por PO ó IV. Se distribuyen ampliamente en los tejidos, excepto en el SNC. La excreción tiene lugar principalmente a través del hígado, la bilis y la orina. Tal vez la indicación más importante de la Clindamicina IV es el Tx de la infección grave por anaerobios. Se ha observado el Tx satisfactorio de las infecciones estafilocócicas del hueso con la Lincomicina. (Carter y Chengappa, 1994; PLM, 1999; Brooks *et al.*, 2000; Stringer, 2001).

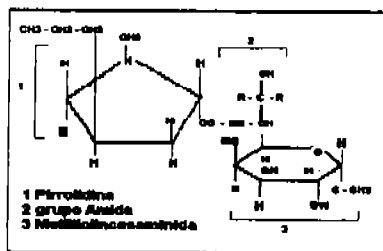
- ☉ Lincomicina (Natural)
- ☉ Clindamicina (Semisintética)

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis de proteínas y son bacteriostáticas. Se usan en el Tx de infecciones por cocos gram (+) y anaerobios. La Clindamicina se une a los ribosomas 50S e interfiere con la elongación de las cadenas. El sitio de unión de las Lincosamidas sobre las unidades 50S es idéntico al de la Eritromicina. (Carter y Chengappa, 1994; PLM, 1999; Brooks *et al.*, 2000; Kuklinski, 2000; Axelsen, 2002; Katzung, 2002; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Estructura Química

Fig. 23. Núcleo general de Lincosamidas



(Litter, 1980)

Las lincosamidas están formadas por un aminoácido unido por un enlace peptídico a un azúcar (Kuklinski, 2000).

Resistencia Bacteriana

Generalmente le confiere resistencia cruzada de otros Macrólidos y es debida ha:

- 1) Mutación del sitio receptor ribosomal
- 2) Modificación del receptor por una metilasa expresada constitutivamente
- 3) Inactivación enzimática (Biberstein y Zee, 1994; Katzung, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Farmacocinética

Estos fármacos son estables en medio ácido y se pueden administrar PO ó IV. Su biodisponibilidad es del 90% y disminuye en presencia de alimento, tienen una Vm de 2 a 2.5 hrs. Se distribuyen ampliamente en los tejidos, excepto en SNC. Se metaboliza en el hígado y la excreción tiene lugar principalmente a través de bilis y orina (Brooks *et al.*, 2000; Axelsen, 2002; Katzung, 2002; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Reacciones Adversas

Lo más común es diarrea, náusea, exantema cutáneo; alteración de la función hepática y neutropenia; tromboflebitis por vía IV y dolor en el sitio de inyección IM (Biberstein y Zee, 1994; Katzung, 2002; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Interacciones

El caolin disminuye la absorción de la Lincomicina hasta en un 90%. La Lincomicina posee capacidad de bloqueo neuromuscular propia y por tal motivo se debe utilizar con cuidado cuando el paciente vaya a recibir un relajante muscular. Convinado con Teofilina existe peligro de intoxicación (Ruiz *et al.*, 2001; Lemus, 2002; Velasco *et al.*, 2003).

Nombre	Lincomicina
Origen y química	Lo produce el <i>Streptomyces lincolnensis</i> . Es hidrosoluble y estable en ácidos. La sal comercial es el monohidrato clorhidrato, tiene poco olor y un pK de 7.6. La solución inyectable tiene un pH de 3 a 5.5 presentando un color ligeramente amarillo.
Acción farmacológica	Antibiótico bacteriostático. Actúa <i>in vitro</i> en contra de <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> y <i>Staphylococcus</i> . Es efectivo contra <i>Mycoplasma</i> , <i>Erysepelotrix</i> , <i>Clostridium perfringes</i> y <i>tetani</i> . Puede atacar a <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptoestreptococos</i> , <i>Actinomyces</i> y <i>Peptococcus</i> .
Farmacodinamia	Se une a la unidad ribosómica 50S y suprime la formación de proteínas bacterianas. Quizás inhiba el alargamiento de la cadena peptídica. Es primariamente bacteriostático pero puede ser bactericida dependiendo de la concentración.
Farmacocinética	En el intestino se absorbe en parte, pero la Clindamicina se absorbe con más rapidez. La aplicación IM produce concentraciones máximas en 30 min y su actividad dura de 6 a 8 hrs. Se distribuye bien en todos los tejidos, incluso en la glándula mamaria y placenta. No atraviesa la BHE; en estados inflamatorios (meningitis) alcanza una concentración de 40% relacionada con la concentración plasmática. En caninos, las principales vías de excreción de una dosis oral son bilis (77%) y orina (14%). Penetra el tejido óseo, lo que lo transforma en el de elección en casos de osteomielitis. Debido

	a su muy baja toxicidad, se tolera bien la administración continua de 300 mg/kg/día durante varios meses.
Posología	Caninos y felinos 11 a 20 mg/kg c/ 12 hrs PO, IM y SC por 12 hasta 56 días. Porcinos se recomienda una dosis de 22 a 38 mg/kg por vía IM c/ 24 hrs. Aves de engorda 100 ppm en el alimento por 7 a 10 días. Se debe reducir la dosis cuando exista disfunción hepática, biliar o renal.
Usos terapéuticos	Se emplea como coadyuvante contra la micoplasmosis aviaria, abscesos e infecciones intraabdominales ó GI, úlceras perforadas, abscesos hepáticos ó biliares y de tejido blando, infecciones genitales, pélvicas, prostatitis por anaerobios, sinusitis, otitis, faringitis, estomatitis, infecciones dentales, estomatitis.
Reacciones adversas	En caninos y felinos se ha observado que después de la administración se precipita una gastroenteritis, dando lugar a vómito, a veces diarrea sanguinolenta. Cuando se administra IM produce dolor en la inyección, y se ha reportado casos de hipotensión y paro respiratoria después de su administración IV.
Contraindicaciones	En aves de engorda, suspender su medicación 48 horas antes que se sacrifiquen; tampoco se usa en gallinas ponedoras. Se considera que se deben contraindicar en conejos, hámsters, cuervos, caballos y rumiantes porque desarrollan problemas GI severos, y puede llegar a la muerte.
Presentación comercial	Espectolin (Lapisa) Lincocin Forte (Pharmacia) Linco - spectin. 100 y 1000 (Pharmacia) Mastrix (Lapisa) Lincomicina + Espectinomomicina (Cheminova)

(Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Gonzalez y Saltigeral, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; PLM, 2004)

Nombre	Clindamicina
Origen y química	Derivado semisintético de la Lincomicina, más potente que ésta, tiene un pK de 7.45 y la solución inyectable tiene un pH de 5.5 a 7.
Acción farmacológica	Ataca a cocos Gram (+) como <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>S. epidermidis</i> , <i>Streptococcus</i> . Afecta también a <i>Mycoplasma</i> , <i>Bacteroides</i> y <i>Fusobacterium</i> , pero no a la mayor parte de gérmenes gram (-).
Farmacodinamia	Este derivado se asemeja a la Eritromicina por su actividad contra estreptococos. Se fija a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano e inhibe la síntesis protéica dependiente del ARN al bloquear la transpeptidación, translocación ó ambos
Farmacocinética	Su absorción es rápida y prácticamente total en el tubo digestivo. Las concentraciones a una hr después de administrar 300 a 450 mg vía PO varían de $\mu\text{g/ml}$. Se distribuye en líquidos y tejidos corporales de manera similar a la Lincomicina, su

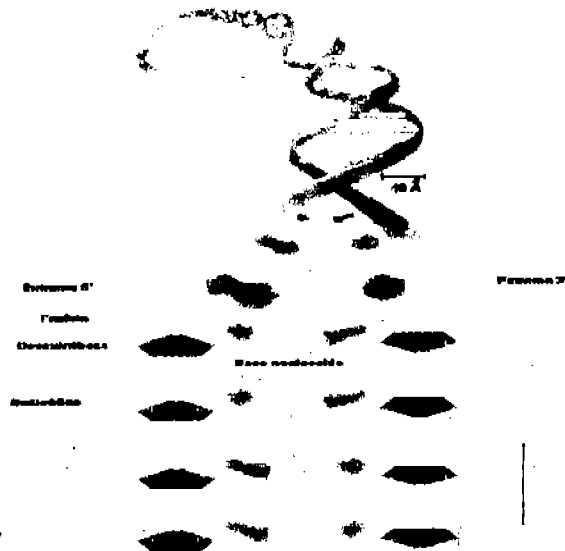
	<p>unión a proteínas plasmáticas es de aprox. 60%, se excreta vía renal el 13% dentro de las primeras 24 hrs, el resto se metaboliza y excreta en bilis.</p> <p>Se distribuye ampliamente en líquidos, tejidos y pasa a la leche, pero no a LCE.</p>
Posología	Caninos y felinos 5 a 20 mg/kg c/ 8 a 12 hrs vía PO, IM y SC.
Usos terapéuticos	Actinomicosis, infecciones supurativas, abscesos pulmonares, neumonías necrosantes, peritonitis, empiemas.
Reacciones adversas	Produce efectos tóxicos mínimos con manifestaciones GI, flebitis, neutropenia. Es antagonizada por eritromicina y cloranfenicol.
Contraindicaciones	Potencia los relajantes musculares y se debe usar con precaución en presencia de éstos.
Presentación comercial	Antirobe (Farmacia).

(Gonzalez y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; PLM 2004)

ANTIBACTERIANOS QUE IMPIDEN LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

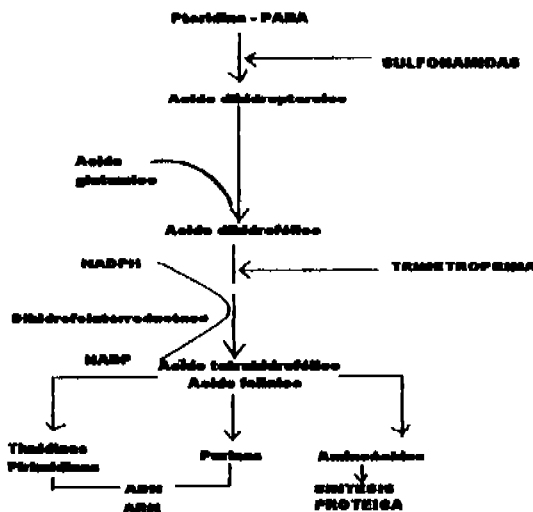
Figura 24. ADN

La replicación es necesaria para transmitir los caracteres hereditarios y se efectúa por intermedio de un ADN, que se muestra en la figura 23 mientras que la transcripción se efectúa por la ARN polimerasa. La replicación y transcripción puede ser afectada por varios antibióticos. El Ácido Nalidixico y la Enrofloxacinina bloquean la síntesis del ADN, mientras que la Rifampicina interfiere la síntesis del ARN bloqueando la transcripción del mensaje genético.



(Ingraham e Ingraham, 1998)

Fig. 25. Esquema Interferencia en Síntesis Proteica



(Velasco et al., 2003)

Las Sulfonamidas son análogos estructurales del PABA, que utilizan las bacterias para sintetizar ácido fólico. El Trimetoprim inhibe la enzima dihidrofolato reductasa bloqueando así la síntesis de folato, molécula fundamental para la producción de Ácidos nucleicos, en la figura 24 se esquematiza el proceso. Su eficacia es 50 000 veces mayor en las bacterias que en las células de los mamíferos (Bergoglio, 1993; Brooks et al., 2000; Tortora et al., 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Pommerville, 2004; Noblis, 2005).

SULFONAMIDAS

En 1908 Paul Gelmo descubrió la primera Sulfonamida de forma accidental mientras trataba de encontrar mejores colorantes para teñir tejidos de lana pero fue hasta 1935 que Domagk, publicó el primer informe acerca de la capacidad antimicrobiana del Prontosil y fueron los primeros quimioterápicos eficaces que se utilizaron por vía sistémica para evitar y curar infecciones bacterianas en seres humanos. La importancia enorme que tuvo su descubrimiento en la medicina y la salud pública y su empleo amplísimo se reflejaron rápidamente en la disminución neta de las cifras de morbilidad y mortalidad de enfermedades infecciosas tratables. Con el advenimiento de la Penicilina y demás antibióticos disminuyó la utilización de las Sulfonamidas y su importancia fue relativamente menor en el armamentario terapéutico del médico. Sin embargo, la introducción de la combinación de Trimetoprim y de Sulfametoxazol a mediados de 1970 hizo que se utilizaran más las Sulfonamidas en el Tx de infecciones microbianas específicas (Hammond y Lambert, 1980; Litter, 1980; Martin, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Cuadro 9. Clasificación de Sulfonamidas

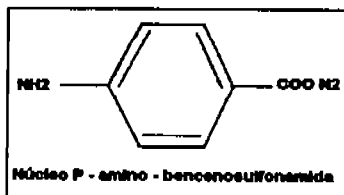
Acción rápida	Acción intermedia	Acción prolongada	No absorbibles	Uso tópico
Sulfisoxazol [†] Sulfametizol Sulfamerazina [†] Sulfasomidina Sulfametiltiadazol ó tiosulfil Sulfactiltiadazol Sulfatiazol [†] Sulfaquinoxalina [†] Sulfacitina	Sulfametoxazol [†] Sulfadiazina [†] Sulfamoxol Sulfametrol	Sulfadoxina [†] Sulfametoxipiridazina [†] Sulfadimetoxina [†] Sulfameter Sulfaclopiridazina [†] Sulfaetoxipiridazina Sulfadimidina [†] Sulfametazina [†] Sulfameter Sulfabromometazina Sulfabromomerczina Sulfafenazole Sulfapiridina [†] Sulfamonometoxina [†]	Sulfasalazina Sulfaguanidina [†] Sulfasuxidina Sulfatolidina Salicilazosulfapiridina Succinilsulfatiazol Ftalilsulfatiazol [†]	Sulfazalazina Sulfacetamida [†] Sulfadiacina de plata [†] Mafenida Sulfasoxazole Sulfafenazole Sulfazalazina Ptalilsulfacetamida Sulfanilamida [†]

[†] Estas sulfas existen en el mercado de Medicina veterinaria.

(Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; PLM, 1999; Katzung, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Estructura Química

Fig. 26. Núcleo Sulfanílico



El núcleo de estos antibacterianos sintéticos es la O-amida del ácido sulfanílico (figura 24), también llamado núcleo P-aminobenceno sulfonamida. Son compuestos blancos cristalinos, su solubilidad en el agua depende de su pH. Como grupo, las sulfonamidas base son difíciles de disolver, con excepción de la

(Litter, 1980)

sulfacetamida, la cual es muy soluble. Las sulfonamidas son anfóteras por naturaleza, es decir, forman sales con bases fuertes (excepto la sulfaguanidina) o forman ácidos con ácidos fuertes. Las sales sódicas de sulfonamidas si son solubles en agua, por lo que se pueden

aplicar por vía IV; pero poseen un pH de 10.5 a 12.5, lo que las hace muy irritantes para aplicación IM o SC. Por este motivo las especies mayores solo aceptan soluciones de sulfonamidas sódicas para aplicación IV de 10 a 25%, y en las especies menores no más de 5%. La sulfacetamida es la excepción por poseer un pH casi neutro que permite su aplicación oftálmica (Fuentes, 1992; Biberstein y Zee, 1994; Ruiz *et al.*, 2001; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Mecanismo de Acción

En concentraciones terapéuticas elevadas pueden ser bactericidas pero en concentraciones terapéuticas bajas las Sulfonamidas son bacteriostáticas porque interfieren con la asimilación del PABA (ácido para-amino benzóico) por competición, lo que impide la formación de ADN y la bacteria no puede continuar sus procesos vitales y de reproducción, al disminuir su capacidad de proliferación infecciosa es susceptible de ser fagocitada por el sistema reticuloendotelial del organismo huésped afectado. El PABA es indispensable para las bacterias porque su membrana celular es muy gruesa e impide el libre acceso del Ácido fólico. Lo que explica por que las bacterias necesitan fabricar su propio Ácido fólico, además, se ha observado que las Sulfonamidas son inhibidoras por competencia de una enzima bacteriana, la cual origina la incorporación del PABA a la secuencia metabólica que lo transforma en Ácido dihidropteroico, precursor inmediato del Ácido fólico.

En experimentos *in vitro* también se ha observado que al asimilar las bacterias al PABA lo integran a su sistema enzimático y forman análogos de las formas reducidas de Ácido ptericoico, que pueden ser inhibitorias. Las células que asimilan el Ácido fólico del medio para llevar a cabo sus procesos vitales no son susceptibles a Sulfonamidas (como las células de los animales domésticos y el hombre).

Si la concentración de PABA aumenta, puede antagonizar el efecto de la Sulfa (Fuentes, 1992; Gonzalez y Saltigral, 1992; Bergoglio, 1993; Carter y Chengappa, 1994; PLM, 1999; Prescott, 2000; Brooks *et al.*, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Axelsen, 2002; Katzung, 2002; Martin, 2002; Navarro, 2002; Petri, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Fernandez, 2005; Noblis, 2005).

Farmacocinética

Las Sulfonamidas sódicas se distribuyen con bastante facilidad en todos los tejidos atravesando la barrera placentaria y BHE. La Sulfadiazina y el Sulfisoxazol atraviesan la BHE y pueden ser útiles en infecciones de las meninges. Los niveles sanguíneos terapéuticos de las Sulfas en los animales deben de presentar concentraciones plásmaticas de 50g/l, pero se ha observado que algunas Sulfas son efectivas por debajo de esta concentración. En humanos la concentración terapéutica se considera que debe estar dentro del rango de 80 a 150g/l. Para que los niveles terapéuticos se mantengan dentro del CMI se hace necesario que se repita la dosis cada 8 hrs en animales monogástricos; y asimismo repetir cada 12 hrs la dosis en los

rumiantes adultos. La administración PO en rumiantes no desequilibra la flora ruminal y permite mantener niveles terapéuticos adecuados.

Las Sulfas se unen a la superficie de las proteínas en sangre, en especial pero no exclusivamente, a la albúmina. Este es un proceso fisicoquímico natural donde las cargas eléctricas de las moléculas protéicas reaccionan con las cargas eléctricas de los medicamentos. La cantidad de fármaco unido depende de la concentración del medicamento; y de la concentración, en un momento dado, de las proteínas plasmáticas.

Las diferentes Sulfas se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas, ejemplo: la Sulfapiridina, Sulfameracina, Sulfatiazol y Sulfametacina se unen alrededor de 60 a 70% a las proteínas plasmáticas. El Sulfisoxazol y la Sulfadimetoxina se unen hasta 90% a las proteínas plasmáticas las cuales no cruzan el epitelio vascular, excepto en cantidades muy pequeñas, por lo que cualquier medicamento unido a estas proteínas es retenido en el compartimento vascular.

La fracción de Sulfas no unida ó libre (ultrafiltrable) es la que siempre está disponible para su distribución en el organismo. Al penetrar la Sulfa en los espacios y tejidos orgánicos, los líquidos tisulares pasan hacia el compartimento plasmático, diluyen el medicamento y lo liberan continuamente, para que, una vez liberado, también pase hacia los tejidos por ultrafiltraciones sucesivas. El medicamento unido a la proteína se considera de reserva, pero este concepto no es del todo correcto porque la cantidad total del medicamento unido sólo representa una fracción menor de la cantidad total del mismo.

Algunos medicamentos parecen competir con las Sulfas por los sitios de unión con las proteínas plasmáticas. Entre éstas se encuentra la Fenilbutazona ó Butazolidina, cuando estos están presentes la Sulfa se desprende de su sitio de unión con las proteínas plasmáticas y aumenta su concentración en estado libre en el plasma, en forma bioactiva, lo cual sería útil para atacar infecciones sobreagudas pero esta manipulación farmacológica no se usa en veterinaria.

Las Sulfonamidas son metabolizadas por el hígado y en varios tejidos del organismo. Una vez dentro del sistema orgánico pueden encontrarse en el plasma en diferentes formas según las distintas especies.

La Sulfapiridina aumenta la excreción de glucurónidos en perros y conejos. La principal vía de excreción es el riñón, aunque son excretadas por bilis, secreciones intestinales y sudor. En la secreción láctea se encuentran cantidades insignificantes. Las Sulfas no absorbidas en el tubo digestivo son excretadas por las heces. La velocidad de excreción, por el riñón depende de la concentración de éstas en el plasma.

Las sulfas están sujetas a tres procesos diferentes en el riñón:

1. Filtración glomerular, donde la Sulfa libre pasa hacia el túbulo renal como parte del filtrado glomerular
2. Reabsorción por las células epiteliales del túbulo renal (proceso selectivo activo). Cada Sulfa se reabsorbe en grado variable, lo cual es un método para mantener a la Sulfa dentro del organismo animal por periodos prolongados, como la Sulfadimetoxina que puede mantenerse en niveles terapéuticos por una semana con una sola dosis.

3. Secreción por las células tubulares hacia la orina. (Fuentes, 1992; Gonzalez y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; Carter y Chengappa, 1994; PLM, 1999; Prescott *et al.*, 2000; Brooks *et al.*, 2000; Axelsen, 2002; Katzung, 2002; Martin, 2002; Navarro, 2002; Petri, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Espectro Antibacteriano

Las Sulfas poseen un amplio espectro, atacan a gérmenes gram (+) y gram (-). Entre los gérmenes considerados susceptibles se encuentran: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Actinobacillus*, *Pasteurella*, *Escherichia*, *Shigella*, *Vibrio*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Plasmodium falciparum*, *Diplococcus pneumoniae*, coccidias. (Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; Carter y Chengappa, 1994; Prescott *et al.*, 2000; Brooks *et al.*, 2000; Katzung, 2002; Martin, 2002; Navarro, 2002; Petri, 2003).

Resistencia Bacteriana

Los microorganismos desarrollan resistencia a las Sulfonamidas por mecanismos que pueden ser de naturaleza cromosómica ó extracromosómica.

Cromosómica – a través de mutaciones que producen un cambio en las enzimas, de las que resulta una disminución de afinidad por las Sulfas a un aumento en la producción de PABA, lo que neutraliza la competencia de las Sulfas.

Extracromosómica – la producción de una enzima dihidropteroato sintetasa alterada, que es 1000 veces menos sensible a la droga, es el principal mecanismo de resistencia a las Sulfonamidas (Litter, 1980; Biberstein y Zee, 1994; Axelsen, 2002; Martin, 2002; Navarro, 2002).

Reacciones Adversas

Las Sulfonamidas sódicas en dosis excesivas ó administradas rápidamente; pueden producir de inmediato un estado de toxicidad aguda. He aquí los síntomas ó respuestas características de los bovinos con intoxicación aguda: midriasis, debilidad muscular, ataxia, colapso y posible muerte. También en ruminantes las Sulfas pueden suprimir el flujo ruminal, y el uso continuo puede provocar depresión, diarrea y desarreglos hemorrágicos, porque la administración continua de Sulfas disminuye las bacterias ruminales lo que puede suprimir la producción de vitamina K, obstrucción del tracto urinario, alergia, antagonismo del Ácido Fólico, alteraciones tiroideas y queratoconjuntivitis seca.

En el perro se han observado síntomas de toxicidad aguda con Sulfanilamida y Sulfapiridina, a dosis de 1 g/kg de peso. Entre las manifestaciones de toxicidad destacan ptialismo, vómito, diarrea, hiperpnea, excitación, debilidad muscular, ataxia y rigidez espástica de las extremidades y algunas veces hepatitis.

En gatos, la Sulfanilamida puede producir un estado similar al de la anestesia, con espasticidad de las extremidades y disnea. Los efectos mencionados de toxicidad aguda demuestran la importancia de que las Sulfas se administren lentamente cuando se aplican por VI.

En aves pueden producir una disminución en la producción de huevos y cascarones muy delgados. Con la Sulfaquinoxalina se han observado problemas de diatosis hemorrágicas (Blood y Radostits, 1992; Fuentes, 1992; Gonzalez y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; Biberstein y Zee, 1994; Carter y Chengappa, 1994; PLM, 1999; Prescott *et al.*, 2000; Brooka *et al.*, 2000; Katzung, 2002; Martin, 2002; Navarro, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

La toxicidad renal, puede considerar los factores que pueden precipitar una obstrucción renal

1. Solubilidad intrínseca del fármaco. Mientras más soluble a pH de 5 a 8, menos peligrosa puede ser.
2. Grado de acetilación. A mayor acetilación menor solubilidad, excepto las Sulfapirimidinas.
3. El pH urinario. Mientras más ácido sea con mayor facilidad precipitaran las Sulfas.
4. Velocidad de excreción a mayor rapidez, mayor cantidad de Sulfa presente en el glomérulo.
5. Volumen de orina, a mayor producción de orina, menor oportunidad de precipitación.

(Fuentes, 1992; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; Navarro, 2002).

Terapéutica de la Obstrucción Renal por Sulfas

1. Dejar de administrar el fármaco.
2. Si hay hematuria, cólico y poca orina deben administrarse líquidos y alcalinos.
3. En caso de anuria, se debe cateterizar y aplicar lavado suave con solución de bicarbonato de sodio al 2.5%. Recuérdese que no se debe medicar con Sulfas a los animales deshidratados (Fuentes, 1992).

Interacciones

Las Sulfonamidas son sustancias muy alcalinas, ya sea en polvo ó en solución; esto las hace incompatibles con los ácidos y las aminos precipitables. También se observa que todos los anestésicos locales relacionados con el PABA antagonizan el efecto bacteriostático de las Sulfonamidas. Entre estos anestésicos cabe mencionar Etilaminobenzoato, Procaína, Isocaína, Butacaína, Tetracaína y Monocaína.

También el *detritus* celular y el exudado pueden antagonizar el efecto bacteriostático de las Sulfas, porque al liberarse las purinas y la timidina de las células lesionadas, las bacterias disminuyen su apetencia por las Sulfonamidas (Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; Prescott *et al.*, 2000; Brooks *et al.*, 2000; Katzung, 2002; Navarro, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Sulfonamidas de Acción Rápida

Sulfisoxazol (Sulfafurazola)

Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-animobencenosulfonamida. Antibacteriano y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro que inhibe el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico. Sólo se distribuye en los líquidos orgánicos extracelulares, es de absorción rápida, se utiliza principalmente para atacar infecciones del conducto urinario y es muy soluble, seguro en cuanto a su

excreción renal; no promueve el crecimiento cuando se mezcla con el alimento, no atraviesa la barrera celular y, por consiguiente, sólo se distribuye en el compartimento plasmático e intersticial. Su capacidad de difusión les permite llegar a los líquidos pleural, peritoneal, sinovial y ocular.

Dosis: Caninos y Felinos 50mg / kg c/6 a 8 hrs vía PO. Tiene la ventaja de atacar con eficacia a las bacterias gram (-) como *Escherichia*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa*. También es eficaz contra algunos cocos gram (+), por lo cual se le utiliza en el Tx de las infecciones urinarias de caninos y felinos, es una alternativa para el Tx de infecciones GI. No se debe administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa (Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002)

Nombre	Sulfamerazina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	La Sulfamerazina (la mejor para el perro y el gato) es rápidamente asimilada en el tubo digestivo y excretada con lentitud por el riñón; actúa sinérgicamente con la Eritromicina en contra de algunos agentes patógenos.
Posología	Caninos y Felinos 50 mg / kg c/ 12 hrs vía PO.
Usos Terapéuticos	Tiene la ventaja de atacar con eficacia a las bacterias gram (-) como <i>Escherichia</i> , <i>Proteus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . También es eficaz contra algunos cocos gram (+), por lo cual se le utiliza en el Tx de las infecciones urinarias de caninos y felinos
Reacciones Adversas	Descritas al principio del capítulo.
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de sulfa
Presentación Comercial	3 sulfas iny. (Pisa) Trisulfa (Loeffler) Sulf 3 (Boehringer) Sulfazina III iny. (Loeffler) Tres sulfas (Avilab)

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Nombre	Sulfatiazol
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Es la más potente <i>in vitro</i> ; sin embargo, <i>in vivo</i> es el menos potente porque se excreta con mucha rapidez y se tienen que utilizar grandes dosis para mantener niveles sanguíneos adecuados. Es una desventaja porque con bastante facilidad produce

	cristaluria renal. Posee una Vm de 1 a 2 hrs.
Posología	Se utiliza generalmente de manera local sobre heridas
Usos Terapéuticos	En procesos agudos infecciosos de tipo oftálmico, heridas infectadas.
Reacciones Adversas	Descritas al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de sulfá
Presentación Comercial	Tres sulfas (Avilab) Sul coll - 3 (Collins) Trisulfa (Loeffler) Polvo óptico sulfaminix (Wittney)

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Nombre	Sulfaquinoxalina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Es excretada rápidamente y posee características similares a las del Sulfatiazol. Es la menos soluble de las Sulfas y se utiliza en la prevención de la coccidiosis en las aves.
Posología	Dosis profiláctica 125 ppm en el alimento durante las primeras 8 semanas de vida. En Tx clínico de coccidiosis utilizar una dosis de 500 ppm en el alimento por 7 días.
Usos Terapéuticos	<p>En gallinas se utiliza en el control de brotes de coccidiosis por <i>Eimeria spp.</i>, se recomienda administrarla por 2 a 3 días, descansar 3 días y administrarla por 2 días más. Si reaparece la diarrea con sangre se repite el Tx en el alimento en concentración de 0.025%. Como precaución no cambie la cama.</p> <p>En pavos también se utiliza para el control de la coccidiosis por <i>Eimeria</i>, se aconseja administrar el Tx por 2 días, descansar 3 días, repetir otros dos días. Si necesario se repite el Tx.</p> <p>Como precaución no cambie cama a menos que sea obligado. No administrar dietas que provoquen heces líquidas.</p> <p>Si el colera se establece en su forma respiratoria ó en su forma crónica entonces utilícese alimento medicado.</p> <p>En infecciones de aves, pavos, faisanes y codorniz se recomienda en dosis y manejo igual al mencionado para el Tx del colera aviar.</p> <p>En vacas y terneras se utiliza para el Tx de la coccidiosis por <i>Eimeria</i> administrándola por 5 días.</p> <p>También se utiliza en pmezclas, combinada con Amprolio, Etopabato y otros fármacos, como Tx de la coccidiosis. La combinación de Sulfaquinoxalina-Pirimidina</p>

	no es efectiva contra <i>Eimeria tenella</i> , pero la combinación resulta muy eficaz contra <i>E. acervulina</i> .
Reacciones Adversas	Descritas al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa
Presentación Comercial	Sulfamex 3 (Enamex) Coccivet Líquido (Divasa)

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Sulfas de acción intermedia

Nombre	Sulfadiazina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro. Gram (+) <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Nocardia</i> , gram (-) <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Pneumocystis</i> , Coccidias y <i>Toxoplasma</i>
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Es una Sulfapiridina; cuando se administra una dosis total por vía PO, esta se absorbe con rapidez (70 a 90%); alcanza niveles sanguíneos máximos 3 a 4 hrs después de la administración. Desde el punto de vista bacteriostático se le considera la más activa, por su solubilidad y se distribuye por todos los tejidos por su fácil difusión. Después de la aplicación SC se obtienen niveles sanguíneos máximos 2 a 4 hrs después de la administración. Para su aplicación se prefiere la vía PO, pero casi siempre es necesario utilizar la vía parenteral, de preferencia la IV y en combinación con otras Sulfas. Se metaboliza en el hígado por acetilación. Se excretan en orina metabolitos y medicamento activo. En grandes especies la Sulfadiazina se puede administrar en concentraciones de 10 a 25%, y en pequeñas especies a no mayor de 5% disuelta en agua destilada, solución fisiológica salina ó en solución 1/6 molar de lactato de sodio a pH de 7.5. Recuérdese que teóricamente la Sulfadiazina posee la mayor tendencia a la precipitación renal, por lo que se debe asegurar la hidratación adecuada de los pacientes.
Posología	Caninos 30 mg/kg PO ó SC c/ 12-24 hrs. En caso de <i>Nocardia</i> duplicar la dosis. Para meningitis 15 mg/kg PO ó IV c/ 12 hrs. Para mastitis 30 mg/kg PO 2 veces al día por 7 días. Para toxoplasmosis 15 mg/kg PO c/ 8 a 12 hrs por 14 días. Felinos 15 a 30 mg/kg PO ó SC c/ 12 a 24 hrs. En <i>Nocardia</i> duplicar la dosis.

	<p>Bovinos 44 mg/kg una vez al día IM ó IV suspensión al 48% 25 mg/kg IV ó IM cada 24 hrs. Becerras 48 mg/kg IM ó IV c/ 24 hrs.</p> <p>Equinos 24 mg/kg PO, IV, IM c/ 12 hrs.</p> <p>Suinos 48 mg/kg IM c/ 24 horas.</p>
Usos Terapéuticos	<p>Las altas concentraciones alcanzadas en el sistema renal la hace útil para tratar infecciones del conducto urinario. La combinación de Sulfadiazina con Trimetoprim es más eficaz contra las bacterias y más potente que la combinación Sulfametoxazol-Trimetoprim, porque gracias a su excelente solubilidad, la Sulfadiazina es más difusible. Esta propiedad permite recomendar esta combinación en las infecciones respiratorias agudas, en las infecciones urinarias graves, en las heridas infectadas, en los abscesos, otitis media e interna, meningitis.</p>
Reacciones Adversas	<p>Signos en SNC, vómitos, dolor abdominal y reacciones de hipersensibilidad.</p>
Contraindicaciones	<p>Es obvio que debido a su vía de excreción no debe administrarse en animales que presenten insuficiencias renales ó hepáticas, sobre todo en caninos y equinos. También no es aconsejable administrarla a pacientes con discrasias sanguíneas, ó hipersensibilidad a Sulfonamidas.</p>
Presentación Comercial	<p>Sulfazina III iny. (Loeffler) 3 Sulfas iny. (Pisa) Trisulfa iny (Brovel)</p>

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; Rutz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004.)

Nombre	Sulfametoxazol
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Similar al Sulfisoxazol, pero su absorción y excreción son un poco más lentas. Su uso va en aumento, sobre todo si se combina con Trimetoprim para formar el compuesto Cotrimoxazol. Es muy soluble y de poca penetración tisular, y su Vd mucho menor que el del espacio extracelular. Su farmacocinética es muy similar a la del Trimetoprim, por lo cual esta combinación es muy útil por su sinergia antibacteriana.
Posología	<p>Caninos y felinos 15 mg/kg PO c/ 12 hrs</p> <p>Aves de caseta 400 ppm en alimento por 5 días ó 200 ppm en agua de bebida por 5 días ó 50 mg/kg IM, SC c/12hrs por 5 días.</p>
Usos Terapéuticos	Igual a Sulfadiazina
Reacciones Adversas	Descritas al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa

Presentación Comercial	Deoxy-TS (Prode) Avefenicol ST (Andoci) Avisol ST y Bromexol (Avilab) Broncotrim (Halvet) Trisulfín (Ourofino) Kapectin (Zirin)
------------------------	--

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruíz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Sulfas de acción prolongada

Este grupo de sulfonamidas se debe usar con cuidado; su dosificación debe mantenerse dentro de los límites posológicos adecuados. Calcule la dosis con precisión. Se administran cada 24 hrs. Son Sulfas que poseen una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas, pero medicamentos como Fenilbutazona, Oxifenilbutazona, Sulfínpurazona y Ácido Salicílico pueden desplazarlas de su sitio de unión por competencia y provocar niveles elevados de Sulfá libre, lo cual presenta serios peligros.

Nombre	Sulfadoxina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Se absorbe rápidamente y logra concentraciones máximas en sangre después de varias hrs de su administración
Posología	Aves de caseta en agua de bebida 400 ppm ó 150 mg/kg SC c/ 24 hrs por 5 días
Usos Terapéuticos	Uso en todas aquellas infecciones producidas por germen susceptibles
Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfá
Presentación Comercial	Buzina (Parfarm) Brotropin (Brovel) Gorban (Intervet) Metrosulfá (Tornel) Suprim (Promovet) Vetsul (Salud animal).

(Gómez *et al.*, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; PLM, 2004)

Nombre	Sulfametoxipiridazina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Se usa de preferencia en perros y gatos. Se absorbe rápidamente por el intestino. Una dosis vía PO produce niveles sanguíneos efectivos en una hora y concentración máxima en 8 hrs. Esta concentración se mantiene por 3 hrs después empieza a descender cuatro días después se detectan niveles sanguíneos de 2 a 5%. Se une a las proteínas plasmáticas hasta 85% y sufre reabsorción renal, lo que permite menor

	número de dosis y menos frecuentes. Se recomienda que la Sulfametoxipiridazina sea utilizada como terapia profiláctica ó cuando se requiere su presencia por tiempo prolongado. Es similar a la Sulfametazina, ya que la reabsorción continua que sufre en el riñón le permite ser dosificarla cada ocho días para mantener niveles constantes en infecciones no agudas.
Posología	La dosis recomendada para todas las especies animales es de 25 mg/kg Administrada PO, SC, IM e IV. Sólo se requiere una dosis diaria y el Tx dura 3 días. Cuando sea necesario el Tx profiláctico, la dosis se administra c/ 3 a 8 días.
Usos Terapéuticos	Uso en todas aquellas infecciones producidas por gérmenes susceptibles
Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No debe usarse para tratar infecciones agudas.
Presentación Comercial	Colmin (Parfarm) Coridix (Inquifasa) Eryctil (Enamex) Korin triple (Tornel) Tylosultrim (Inquifasa) Septotryl (Vetoquinol)

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Sulfadimetoxina

Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida es antibiótico, antiprotozoario y bacteriostático de amplio espectro. Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico. Esta Sulfa es estructuralmente parecida a la Sulfadiazina; es de larga duración y se absorbe rápidamente en intestino y se excreta con lentitud por el riñón; una dosis PO alcanza niveles sanguíneos máximos en 4 a 6 hrs y a las 24 hrs estos son de 6 a 15µg. Se absorbe y se distribuye con facilidad en los caninos, felinos, porcinos y ovinos. Su Vd es de 0.17 l/kg en ovinos y de 0.35 l/kg en bovinos y equinos. La Sulfadimetoxina se une a las proteínas plasmáticas en gran proporción. Y en la mayoría de las especies se acetila en el hígado produciendo acetilsulfadimetoxina. En los caninos es poco metabolizada y se excreta sin cambio por vía renal. En el riñón se reabsorbe con mucha eficiencia en los túbulos renales. Su Vm es de 14 hrs en porcinos, 15 hrs en ovinos y de 11.3 hrs en equinos. Caminos para las infecciones susceptibles 50 mg/kg PO, IV. La dosis se administra cada 24 hrs. En la coccidiosis canina 50 mg/kg en primera dosis PO y seguida de una administración diaria de 25 mg/kg por 15 días. Felinos para las infecciones susceptibles 50 mg/kg por día por vía PO, IV y puede si es necesario aplicarse por vía IM por 3 a 5 días. En la coccidiosis felina el primer día 50 mg/kg seguida de 25 mg/kg diario por 15 días. Bovinos 100 mg/kg por vía PO, IV ó IM c/ 24 hrs por 3 a 5 días.

Cuidar que los animales tengan terapia de soporte y buena alimentación, los animales deben tener libre acceso al agua, y no sufrir de deshidratación mientras se encuentran bajo Tx. Las indicaciones para su uso son las mismas que las mencionadas para la Sulfametoxipiridazina. Tiene su mejor aplicación en los

caninos y felinos, ya que es agradable al paladar. En estas especies se utiliza en el Tx de las infecciones respiratorias, genitourinarias, entéricas y de los tejidos blandos. También se ha utilizado para el Tx de la coccidiosis canina. En equinos es recomendable en el Tx de infecciones respiratorias producidas por *Streptococcus equi*. En el ganado bovino se puede utilizar para el Tx del complejo de la fiebre de embarque, difteria de las terneras, neumonías bacterianas y la pododermatitis. En aves se recomienda en el Tx de la coccidiosis, el colera aviar y la coriza infecciosa. Las diarreas en caninos son raras. La inyección IM es muy dolorosa No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa y en pacientes deshidratados (Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002).

Nombre	Sulfacorpiridazina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida. Es una Sulfa, muy soluble en la orina a pH normal. En solución inyectable se debe proteger de la luz y también debe de protegerse de la congelación. En suspensión para administración PO se debe almacenar a T° ambiente y evitar su congelación. En bolos y en polvo se debe mantener a T° ambiente y evitar las T° ≥ 40°C.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro. Ataca a gérmenes gram (+) entre los que se mencionan a los <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>C. perfringens</i> , también ataca a varias cepas de <i>Nocardia</i> . <i>En vitro</i> tiene actividad en contra de algunos gérmenes gram (-), como <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pasteurella</i> y <i>Proteus</i> . También es activa contra <i>Rickettsias</i> y protozoarios como <i>Toxoplasma</i> y Coccidias.
Farmacodinamia	Como todas las Sulfonamidas, es bacteriostática cuando se utiliza por si sola, compiten por el PABA interfiriendo con la formación del Ácido fólico.
Farmacocinética	El efecto de la Sulfacorpiridazina se establece rápidamente en varias especies de animales después de que se administra por la vía PO y parenteral. Comparando con otras Sulfas en dosis iguales administradas por vía PO en caninos producen concentraciones sanguíneas que alcanzan niveles máximos en 1 a 3 hrs. Las concentraciones sanguíneas disminuyen 12 hrs después y se excreta totalmente por vía urinaria en 48 hrs. El comportamiento de esta Sulfa en vacas y cerdos es muy similar.
Posología	Bovinos 33 - 50 mg/kg c/ 12 hrs en casos de neumonía por 5 días. En terneras 33 a 50 mg/kg por 1 a 5 días. En porcinos 50 mg/kg c/ 12 hrs por 3 a 5 días, en el agua de bebida también se puede administrar con eficiencia.
Usos Terapéuticos	Las Sulfas pierden mucha de su capacidad antibacteriana en presencia de exudado,

	tejido necrótico ó en las áreas con daño celular muy extenso. Se recomienda para el Tx de la diarrea de las terneras menores de un mes causada ó complicada con <i>E. coli</i> . En cerdos también se recomienda en el Tx de la colibacilosis.
Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de sulfa
Presentación Comercial	ATP – sol, Doxtrisol 480 (ATISA) Avimix ST (Avilab) Sulfizol (Collins)

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruíz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Nombre	Sulfadimidina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Tiene la particularidad de que puede reabsorberse hasta en un 80% en los túbulos renales. Un 70% del medicamento se une a las proteínas plasmáticas.
Posología	La dosis, en todas las especies, es de 200 mg/kg por vía IV seguida de 100 mg/kg c/ 24 hrs; en bovinos y ovinos puede emplearse la misma cantidad por vía IP; y en las aves, para el Tx de la coccidiosis, se administra a razón de 200 ppm 5 días. Por vía parenteral se administra en soluciones del 33% y del 20%, siendo posible su administración por vía SC en grandes especies, pero para el Tx de enfermedades agudas es recomendable utilizar la vía IV lenta.
Usos Terapéuticos	Uso en todas aquellas infecciones producidas por germen susceptibles
Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa
Presentación Comercial	Ati – coxi B (ATISA) Anphoprim (Virbac)

(Sumano y Ocampo, 1997; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Nombre	Sulfametazina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	La Sulfametazina encuentra su mejor aplicación en el equino y bovinos, en los cuales los niveles sanguíneos se mantienen elevados por periodos prolongados. En porcinos, ovinos y bovinos asimilan esta Sulfa bastante bien por vía PO. Su Vm biológica en

	suinos es de 14 a 16 hrs; una dosis IV de 100 mg/kg en grandes especies mantiene concentraciones de 5 mg/l durante 24 hrs. se excreta por el riñón a menor velocidad que la Sulfamerazina.
Posología	Aves de granja 500 ppm en alimento por 7 días ó 100 mg/kg c/ 24 hrs por 7 días.
Usos Terapéuticos	En la actualidad estas Sulfas se usan combinadas y en mezclas triples combinadas con Sulfadiazina. La Sulfametazina es la mejor para grandes especies, en los bovinos se recomienda para el Tx de la neumonía bacteriana, del complejo respiratorio bovino, fiebre de embarque por <i>Pasteurella</i> , colibacilosis, pododermatitis necrótica, difteria de las terneras, metritis aguda, en ganado de engorda para mastitis aguda. En porcinos se recomienda contra la colibacilosis porcina y la neumonía bacteriana. En gallinas se recomienda contra coriza infecciosa, la coccidiosis, el colera aviar agudo (<i>Pasteurella multocida</i>) y la pulorosis. En pavos se recomienda contra la coccidiosis por <i>Eimeria meleagridis</i> y <i>Eimeria adenoides</i> .
Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa
Presentación Comercial	Clorasulf fuerte (Neofarma) Mastisol (Wittney) Sul coll 3 (Collins) Sulfamex 3 (Enamex) Sulfazina III iny. (Loeffler) 3 sulfas iny. (Pisa)

(Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Nombre	Sulfapiridina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Después de su administración PO se absorbe un 33% de la dosis en intestino delgado, el resto pasa al colon en donde es hidrolizado por la microflora residente en ácido 5-aminosalicílico y Sulfapiridina la mayor parte de esta última se absorbe y metaboliza después. En el transcurso de 3 días se recupera en la orina el 91% del fármaco y sus metabolitos.
Posología	Caninos 10 a 15 mg / kg máximo un gr por día PO c/ 8 hrs por 2 a 5 días. Felinos 10 a 25 mg/kg PO c/12 a 24 hrs por 14 a 21 días.
Usos Terapéuticos	Uso en todas aquellas infecciones producidas por germen susceptibles como enfermedades inflamatorias del intestino grueso.
Reacciones Adversas	Anoréxia, vómitos, reacciones de hipersensibilidad, Sx en SNC.
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa, obstrucción

	intestinal ó urinaria.
Presentación Comercial	Trisulfa iny. (Brovel)

(Sumano y Ocampo, 1997; Groene, 2000; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Nombre	Sulfamonometoxina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-animo- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibiótico y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Similar a Sulfametazina
Posología	Igual a Sulfametazina
Usos Terapéuticos	Uso en todas aquellas infecciones producidas por germen susceptibles
Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa
Presentación Comercial	Daimetoprim, Daimetón B - 20 y B - 20T (Sanfer)

(Sumano y Ocampo, 1997; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Sulfabromometazina y Sulfabromomeracina

Son derivados de la Sulfametacina, poseen la cualidad de mantener niveles sanguíneos más prolongados que sus homólogos no halogenados, sobre todo en el ganado bovino. La Sulfabromometacina se ha utilizado para atacar la coccidiosis y la necrosis de las patas en los bovinos. Producen niveles sanguíneos rápidos, con una duración de 48 a 72 hrs (Fuentes, 1992).

Sulfas no absorbibles por el Tubo Digestivo

Las infecciones del tubo digestivo representan una parte importante en los problemas de enfermedad animal. Por esta razón las Sulfas entéricas son muy útiles para tratar infecciones entéricas. Esto se debe a que en el intestino son altamente ionizadas, por tal motivo permanecen en la ingesta donde ejercen una acción bacteriostática y bactericida, sobre todo en las bacterias coliformes.

Nombre	Sulfaguanidina
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-animo- bencenosulfonamida. Es una combinación de Sulfanilamina con Guanidina. No solubiliza en álcalis y se absorbe poco por el tubo digestivo
Acción Farmacológica	Antibacteriano y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de ácido fólico.

Farmacocinética	En el hombre sí se absorbe hacia torrente sanguíneo en grandes cantidades y es excretada por la orina en forma acetilada. Se ha utilizado en el hombre y en los animales para el Tx de enfermedades entéricas, pero a la fecha ha sido reemplazada por la Sulfatalidina y la Sulfasuxidina.
Posología	Ternero y Potro: inicial 130 mg/kg y 90 mg/kg c/ 12 hrs por 4 días. Ovinos y porcinos 1er día 300 mg/kg 3 días después, 180 mg/kg. Caninos y felinos inicial 180 mg/kg manteniendo 90 mg/kg c/ 8 hrs
Usos Terapéuticos	Uso en todas aquellas infecciones producidas por germen susceptibles
Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa
Presentación Comercial	Kancozol (Lapisa) Kaobiotic susp. (Pharmacia)

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Nombre	Ftalibulfatiazol (Sulfatalidina)
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibacteriano y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	No son activas <i>in vitro</i> ; y son muy eficaces <i>in vivo</i> al igual que la Sulfaguanidina. En el tubo digestivo son hidrolizadas por las bacterias al liberar Sulfatiazol y los radicales del ácido succínico y ácido ptálico, respectivamente. En este caso el Sulfatiazol parece no absorberse. En una infección entérica por <i>Escherichia coli</i> las cuentas bacterianas se pueden reducir desde 10 millones a menos de 100 con dosis diarias de 1 g/kg. Estos compuestos alcanzan concentraciones de 100 a 200 mg por ciento en las heces. Cuando se deja de administrar el medicamento, la flora bacteriana vuelve rápidamente a la normalidad. Poca cantidad de Sulfa es absorbida y es rápidamente excretada por el ríñon. La Sulfatalidina es la más potente contra las bacterias coliformes y produce menos heces líquidas; es efectiva aun en la presencia de diarrea acuosa y se prefiere a la Sulfasuxidina. El uso continuo de Sulfatalidina y Sulfasuxidina por 5 días prolonga el tiempo de sangrado del hombre, lo cual puede producir hemorragias graves. El medicamento destruye a los organismos bacterianos útiles que sintetizan la vitamina K. Se pueden evitar ó tratar estos efectos con la administración de vitamina K por vía PO ó parenteral.
Posología	Caninos 100 mg/kg PO c/ 12 hrs
Usos Terapéuticos	Uso en todas aquellas infecciones producidas por germen susceptibles

Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa
Presentación Comercial	Fórmula antidiarreica (Loeffler)

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Sulfonamidas de uso tópico

Nombre	Sulfacetamida
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida. Su sal sódica casi neutra, propiedad única entre las Sulfas, lo que permite aplicarla en sitios delicados como ojo, heridas grandes.
Acción Farmacológica	Antibacteriano y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Es rápidamente absorbida de manera local
Posología	Es de aplicación ocular y tópica cuantas veces sea necesario. Aplicable a todas las especies.
Usos Terapéuticos	Uso en todas aquellas infecciones producidas por gérmenes susceptibles
Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa
Presentación Comercial	Polvo óptico sulfaminix (Wittney)

(Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; Katzung, 2002; PLM, 2004)

Nombre	Sulfanilamida
Origen y Química	Derivado del prontosil, y tiene como base el núcleo P-amino- bencenosulfonamida.
Acción Farmacológica	Antibacteriano y antiprotozoario bacteriostático, de amplio espectro.
Farmacodinamia	Inhiben el crecimiento, por bloqueo de la síntesis de Ácido fólico.
Farmacocinética	Es rápidamente absorbida de manera local
Posología	Es de aplicación ocular y tópica cuantas veces sea necesario. Aplicable a todas las especies
Usos Terapéuticos	Uso en todas aquellas infecciones producidas por gérmenes susceptibles
Reacciones Adversas	Se describen al principio del capítulo
Contraindicaciones	No administrar en pacientes susceptibles a cualquier tipo de Sulfa
Presentación Comercial	Metrisol (Loeffler) Polvo óptico (Wittney) Sulfa zoo pomada 12% (Tornel) Orospray (Vetoquinol)

(Fuentes, 1992; Ruiz *et al.*, 2001; Petri, 2003 ; PLM, 2004).

Sulfasalacina

Inhibe la síntesis bacteriana de Ácido fólico.

Farmacocinética: después de su admon PO, se absorbe un tercio de la dosis en intestino delgado y los dos tercios restantes pasan a colon en donde se hidroliza por la microflora residente en ácido 5-aminosalicílico y Sulfapiridina, la mayor parte de esta última se absorbe y metaboliza. En el transcurso de 3 días y se recupera en la orina 90% del fármaco y metabolitos.

Indicado en enfermedades inflamatorias del intestino grueso de perros y gatos.

Contraindicaciones: hipersensibilidad previa a Sulfonamidas, obstrucción intestinal ó urinaria. Utilizar con cautela en felinos por el contenido de salicilatos.

Reacciones adversas: anorexia, vómitos, reacciones de hipersensibilidad, Sx en SNC, polidipsia, poliuria, inhibición de la hormona tiroidea y crecimiento de la tiroides, coloración amarillo naranja de la orina ó la piel, disminución de la espermatogenesis, queratoconjuntivitis seca, anemia por deficiencia de folato.

Dosis: caninos 10 a 15 mg / kg PO c/ 6 a 8 hrs por 2 a 4 días después de que desaparezcan los signos de enfermedad. Felinos 10 mg/kg PO c/ 12 a 24 hrs por 7 a 14 días (Greene, 2000; Lullmann y Mohr, 2004).

Sulfadiazina argéntica

Se emplea habitualmente para quemaduras extensas y graves ya que ofrece como ventajas la acción antiinfecciosa de la Sulfamida y las propiedades antisépticas de la plata. Es eficaz contra hongos y bacterias gram (+) y gram (-). No desencadena las alteraciones electrolíticas propias del nitrato de plata, por lo que se puede usar de forma prolongada sobre amplias zonas dañadas, además no parece tener capacidad sensibilizante a diferencia de las otras Sulfonamidas, ni provoca dolor tras su aplicación, sin embargo, en Tx prolongados, puede absorberse una cantidad suficiente de Sulfadiazina y provocar reacciones generales. Dada su escasa solubilidad se aplica solo una vez al día (Velasco *et al.*, 2003).

Mafenida

Presenta una mayor solubilidad que la Sulfadiazina argéntica, penetra a través de las escaras, sin que pierda su actividad en presencia de exudado y materia orgánica por lo que resulta muy eficaz en quemaduras eléctricas. Una vez en el organismo, se metaboliza como p-carboxi- bencenosulfamida y ambos inhiben la anhidrasa carbónica, por lo que alcaliniza la orina. Su aplicación provoca dolor local muy intenso y se puede desencadenar fenómenos de sensibilización como reacciones alérgicas, alteraciones electrolíticas por la evaporación de líquidos e inhibición de la anhidrasa carbónica (Velasco *et al.*, 2003).

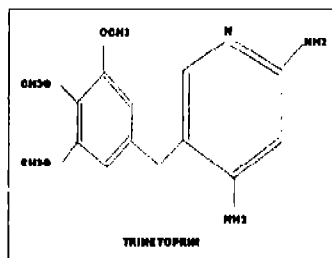
INHIBIDORES DE LA DIHIDROFOLATO REDUCTASA

En 1981, Hitching y Busbhy obtuvieron el compuesto 2,4-aminopirimidina, denominado Trimetoprim que actúa como antimetabolito del Ác. Fólico, pero solo en dosis elevadas, lo que determinó su escasa utilización. Sin embargo la introducción del Trimetoprim en combinación con el Sulfametoxazol constituyó un progreso importante en la obtención de antimicrobianos clínicamente eficaces y representó la aplicación práctica de una consideración teórica, es decir, si dos fármacos actúan en fases seriadas en la vía de una reacción enzimática obligada de bacterias, el resultado de la combinación sería la sinergia (Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

- Trimetoprim
- Ormetoprim
- (*) Aditoprim (Brooks *et al.*, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; Navarro, 2002)

Estructura química

Fig. 27. Trimetoprim



(Navarro, 2002)

Deriva de las 2, 4 diamino-pirimidinas que se usaron para tratar la malaria. Posee una capacidad bacteriana contra gérmenes gram (+) y gram (-). La presencia de exudado puede inhibir la acción del Trimetoprim debido a la presencia de timidina y timina, en las heridas necróticas que tienen pus y otros desechos de células. Posee la facultad de aumentar la capacidad de antibiosis de las Polimixinas (Blood y Radostitis, 1992; Fuentes, 1992; Katzung, 2002).

Mecanismo de acción

Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa que interviene en la formación del Ácido Fólico; así evita la formación de metabolitos esenciales en el soma bacteriano y de algunos protozoarios. El Trimetoprim (TMP) inhibe de manera competitiva la enzima dihidrofolato reductasa de todas las células vivas, pero tiene la ventaja de inhibir la enzima de las bacterias a concentraciones 50,000 veces menor que la necesaria para afectar a células de animales domésticos y al hombre. La carencia de ácido tetrafolico impide las reacciones de transferencia de un carbono, necesario para la síntesis de algunos aminoácidos entre los que se puede mencionar a la glicina y a la metionina, y asimismo se inhibe la formación de purinas y de timidina para que finalmente se inhiba la formación de ADN, ARN y proteínas. Debido a que se requieren cantidades estequiométricas (pequeñísimas) de ácido tetrahidrofolico para que por medio de la timidilato sintetasa se lleve a cabo la biosíntesis de timidina, se sugiere que esta es la reacción crítica que se inhibe por la acción del TMP (Fuentes, 1992; PLM, 1999; Navarro, 2002; Petri, 2003; Noblis, 2005).

Resistencia Bacteriana

La frecuencia con que aparece resistencia bacteriana al Trimetoprim es mayor que la que surgiría empleando la combinación Sulfa-Trimetoprim. Esto es una situación lógica porque un microorganismo que ha adquirido resistencia a uno de los componentes de la mezcla puede ser destruido por el otro. El desarrollo de resistencia por parte de las bacterias se relaciona a múltiples mecanismos, como:

- A) cambios en la permeabilidad celular.
- B) pérdida de la capacidad de fijación, sobreproducción.
- C) alteración de la dihidrofolato reductasa.

La resistencia por parte de bacterias gram (-) suele ser explicada por la presencia de un plásmido que codifica alteraciones de la dihidrofolato reductasa (Navarro, 2002; Petri, 2003).

Interacciones Medicamentosas

El TMP puede disminuir el efecto terapéutico de la Ciclosporina administrada por vía sistémica, aumentando el riesgo de nefrotoxicidad (Greene, 2000)

Nombre	Trimetoprim
Origen y química	Es una Diaminopirimidina de origen sintético. Ver figura 27
Acción farmacológica	Antibacteriano y antiprotozoario bactericida. Con este compuesto se tratan enfermedades respiratorias y urinarias. Los gérmenes susceptibles son: gram (+) <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Neumococos</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Clostridium</i> gram (-) <i>Neisseria Haemophilus Influenzae</i> , <i>Brucella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsteila</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Bordetella</i> .
Farmacodinamia	Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa que interviene en la formación del ácido fólico; así evita la formación de metabolitos esenciales en el soma bacteriano y de algunos protozoarios
Farmacocinética	El Trimetoprim se absorbe rápidamente en todas las especies animales cuando se administra PO ó parenteral. En animales, su Vm biológica es mucho más corta; en el equino y canino, es menor de 4 hrs; en gallinas, bovinos y porcinos es de menor de 2 hrs, en ovinos y caprinos es menor de 1 hr. El Trimetoprim presenta un Vd mucho mayor que el de la Sulfadiazina, observándose que las concentraciones en los tejidos y en el plasma son mayores que las concentraciones plasmáticas. Casi la mitad de una dosis de Trimetoprim se une a las proteínas plasmáticas, y el fármaco libre es rápidamente inactivado por conjugación. El riñón lo excreta por filtración glomerular y la velocidad de excreción es proporcional a la acidez de la orina: A mayor acidez, mayor excreción. En el equino un 10% se excreta en la orina de manera activa, en

	caninos un 20%, en porcinos un 16%, en bovinos 3% y caprinos un 2%. La vaca lechera que reciba Trimetoprim debe ser retirada de la línea de ordeña por 72 hrs si la administración del medicamento es PO, y 7 días si es parenteral. Los animales de rastro deben ser sacrificados 28 días después de la última inyección ó 5 días después de la última dosis oral
Posología	Caninos y felinos: 30 mg/kg c/ 12 hrs por 5 a 14 ó hasta 42 días en caso de pioderma PO, cuando se encuentra <i>Nocardia</i> entonces se debe duplicar la dosis. Bovinos: 25 a 30 mg/kg IV, IM ó PO c/ 12 a 24 hrs por 3 a 7 días. Equinos 15 mg c/ 8 a 12 hrs por 3 a 5 días. Potros 15 mg/kg IV c/ 12 hrs por 3 a 5 días. Aves: se utiliza la suspensión oral y se administran 96 mg/ave PO c /12 hrs, es buena para el Tx de infecciones entéricas producidas por gram (-) y gram (+). Para las infecciones entéricas y respiratorias en Psitacidas se utiliza la suspensión inyectable al 24 % administrando 50 mg /kg IM c/ 12 a 24 hrs. Para coccidiosis en tucanes y minas se usa la suspensión oral 100m/kg, pero también se puede mezclar en el alimento. Para las infecciones entéricas y respiratorias de Psitacidas alimentados a mano se usa también la suspensión oral a razón de 100 mg/30 gramos de peso vivo c/ 8 a 12 hrs por 5 a 7 días.
Usos terapéuticos	Se ha observado clínicamente que a pesar de que la Vm biológica de los medicamentos es diferente en las varias especies domésticas, el efecto antibacteriano se sigue ejerciendo debido a que las bacterias son dañadas en su metabolismo de una manera tal; que a pesar de que la CMI de los medicamentos no se mantienen.
Reacciones adversas	No hay datos de que Trimetoprim a la dosis recomendada induzca deficiencia de folato en los pacientes tratados. La náusea y el vómito son las reacciones GI más habituales y la diarrea es infrecuente. En promedio el 75% de los efectos adversos se manifiestan en piel.
Contraindicaciones	Se ha registrado un aumento en la mortalidad en conejos que estaban recibiendo dosis altas de Trimetoprim. En perros no se ha demostrado que el TMP produzca teratogenicidad, se debe reducir la dosis en caso de disfunción renal No administrar a pacientes susceptibles.
Presentación comercial	ATI- COXI B (ATISA) Avefenicol ST (Andoci) Avimix St (Avilab) Broncotrim (Hal-Vet) Brotropin (Brovel) Buzina (Parfarm)

(Litter, 1980; Fuentes, 1992; Orsini y Divers, 2000; Brooks *et al.*, 2000; Navarro, 2002; Petri, 2003; PLM, 2004)

COTRIMOXAZOLE Ó SULFAS POTENCIADAS

Las Sulfas combinadas con el Trimetoprim reciben el nombre de Cotrimoxazole, entre las Sulfas combinadas se han utilizado la Sulfadiazina, el Sulfametoxazole y otras como la Sulfadimidina. Por si solas las Sulfonamidas son bacteriostáticas mientras que el Trimetoprim es bactericida, al combinarlas las Sulfas se vuelven bactericidas. Las Sulfas potenciadas inhiben secuencialmente a las enzimas que participan en la fabricación del Ácido fólico, inhibiendo la síntesis bacteriana de timidina. La Sulfonamida bloquea la transformación del PABA en ácido dihidrofólico (ADF), mientras que el Trimetoprim boquea la conversión del ADF en ácido tetrahidrofólico porque inhibe a la dihidrofolato reductasa. La proporción óptima *in vitro* para atacar a la mayoría de las bacterias susceptibles es de 1:20, es decir una parte de Trimetoprim y 20 partes de Sulfa. Pero se ha informado de acción sinérgica efectiva con proporciones de 1:1 y hasta de 1:40. Se considera que es más importante la concentración sérica de Trimetoprim que el de la concentración de Sulfa. El CMI Trimetoprim para la mayoría de las bacterias susceptibles está por encima de 0.5 mcg/ml. El espectro antibacteriano de las Sulfas potenciadas es bastante amplio, y entre las bacterias gram (+) susceptible se pueden mencionar a la mayoría de los *Streptococcus*, muchas cepas de *Staphylococcus* y *Nocardia*. También son susceptibles gran número de bacterias gram (-) entre ellas las de la familia *Enterobacteriaceae*, pero no afecta a *Pseudomonas aeruginosa*. La combinación de antibacterianos también puede afectar a algunos protozoarios como *Pneumocystis carinii*, coccidias y *Toxoplasma*. Tal parece que las Sulfas potenciadas no son efectivas contra la mayoría de los gérmenes anaerobios. La resistencia es difícil de establecer, y cuando se presenta es mediada por plásmidos. (Blood y Radostitis, 1992; Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993; Biberstein y Zee, 1994; PLM, 1999; Brooks *et al.*, 2000; Greene, 2000; Stringer, 2001; Katzung, 2002; Navarro, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Farmacocinética

El Cotrimoxazole (S+TMP) se absorbe bien cuando se administra PO, dando niveles máximos en 1 a 4 hrs después de la administración. Se absorbe con más lentitud cuando se administra por vía SC. En los rumiantes se ha informado que el TMP queda atrapado en el rúmen-retículo y sufre cierto grado de descomposición cuando se administra PO. La distribución orgánica del S+TMP es bastante buena, y cuando las meninges se encuentran inflamadas las atraviesa logrando concentraciones en el LCE de hasta 50% con relación a la concentración plasmática. Los dos medicamentos atraviesan la placenta y se difunden hacia la leche. El Vd en diferentes especies es de 1.49 l/kg en caninos y de 0.59 hasta 1.51 l/kg en equinos. El Vd de la Sulfadiazina en caninos es de 1.02 l/kg. La S+TMP se excreta sin cambio por vía urinaria por filtración glomerular y secreción tubular, sufre cierto grado de metabolismo en el hígado. Las Sulfas son acetiladas y conjugadas con ácido glucurónico y el Trimetoprim da lugar a óxidos y metabolitos hidroxilados. Es posible que el TMP se metabolice de manera más extensa en el hígado de los

rumiantes. La Vm TMP en diferentes especies es de 2.5 hrs en caninos, 2.30 y hasta 3 hrs en equinos y 1.5 hrs en bovinos. La Vm de la Sulfadiazina en diferentes especies es de 10.24 hrs en caninos, 3.11 hrs en equinos y 2.5 hrs en bovinos. A pesar de que el TMP desaparece con rapidez del plasma, permanece por más tiempo en los tejidos (González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000).

Efectos Adversos

Se han observado efectos adversos en caninos entre los que se puede mencionar a la queratoconjuntivitis seca; también se ha observado la hepatitis neutrofilica aguda acompañada de ictericia, en otras ocasiones se ha observado la presencia de vómito, anorexia, diarrea, fiebre, anemia hemolítica, urticaria, poliartritis, inflamación de la cara, polidipsia, poliuria y colestasis. Es posible que se puedan presentar problemas de reacciones de hipersensibilidad aguda manifestándose como del Tipo I ó anafilaxia, reacción del tipo III ó enfermedad del suero. Las reacciones de hipersensibilidad parecen ser más comunes en las razas grandes de perros como: los Doberman Pinscher, Labrador Golden y Cobrador de Labrador, resultan ser los más susceptibles. En los gatos se han presentado reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan con anorexia, leucopenia y anemia. En los equinos se ha observado que después de la inyección IV se precipita una reacción de prurito; y cuando se utiliza terapia oral con S + TMP se puede presentar diarrea en algunos equinos (Blood y Radostitis, 1992; Bergoglio, 1993; Brooks *et al.*, 2000; Greene, 2000; Katzung, 2002; Navarro, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Dosis

Es raro administrar terapéuticamente el Trimetoprim por sí solo; en la actualidad se combina con el Sulfametoxazol para formar una mezcla sinérgica en proporción de 1 a 4, de donde resulta el compuesto llamado Cotrimoxazole, 50-100 mg/kg de Sulfametoxazole y 10 a 20 mg/kg de Trimetoprim. En pequeñas especies, c/ 6 hrs PO por tres días; en grandes especies, c/ 12 a 14 hrs por 3 a 5 días (Blood y Radostitis, 1992; Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Greene, 2000).

Contraindicaciones

El uso seguro de la S -TMP no se ha definido con claridad en animales preñados, pero se ha observado cierta incidencia de paladar hendido en estudios en ratas. (Blood y Radostitis, 1992; Greene, 2000).

Toxicidad Aguda

Cuando se administra una sobredosis se pueden presentar síntomas que incluyen: malestar GI como náusea, vómito y diarrea. Puede existir toxicidad directa al SNC que se manifiesta por depresión, dolor de cabeza y confusión. Puede presentarse inflamación de la cara, depresión de la médula ósea y un aumento en las aminotransferasas plasmáticas. Si se procede a la acidificación de la orina con el fin de eliminar al

TMP, recuérdese que la orina ácida favorece la precipitación de la Sulfa, sobre todo cristaluria cuando la Sulfadiazina es el componente de la mezcla. (González y Saltigeral, 1992).

Interacciones Medicamentosas

El Cotrimoxazole puede prolongar el tiempo de coagulación en los pacientes medicados con anticoagulantes derivados de la warfarina. Las Sulfonamidas en general pueden desplazar a algunos medicamentos de su punto de unión con las proteínas plasmáticas, entre los cuales se pueden mencionar: al Metotrexato, la Fenilbutazona, los diuréticos derivados de las Tiazidas, los Salicilatos, el Probenecid y la Fenitoina. Los antiácidos pueden disminuir la disponibilidad biológica de las Sulfas si se administran juntos. (Blood y Radostitis, 1992; Fuentes, 1992; Greene, 2000).

Ormetoprim - Sulfonamida

La combinación es bactericida, antibacteriana y antiprotozoárica; causa inhibición sinérgica en 2 etapas de la síntesis microbiana de Ácido fólico.

Farmacocinética: Sulfadimetoxina y Ormetoprim en proporción 5:1 ambas tienen una V_m en sangre prolongada que permite administrarlas una vez al día. La Sulfadimetoxina se une altamente a proteínas plasmáticas y conserva concentraciones sanguíneas elevadas y prolongadas. Se excreta con lentitud en perros, en gran parte sin modificar, por la orina. La Sulfadimetoxina es muy soluble en la orina lo que impide su precipitación y cristaluria.

Espectro: gram (+) *Staphylococcus*, *Nocardia*; gram (-) *Proteus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Brucella*, *Bordetella*, anaerobios, *Clostridium*, y otros como *Pneumocystis*, *Neospora* y coccidias.

Usos terapéuticos: Tx de pioderma, heridas, abscesos, infecciones de tejido blando.

Contraindicaciones: afección hepática preexistente, discrasias sanguíneas ó reacción previa conocida a Sulfas, gestación y lactancia.

Reacciones Adversas: queratoconjuntivitis, reacción mediada por complejo inmunitario (poliartritis, urticaria, tumefacción facial, fiebre, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia), hepatotoxicidad, vómitos, anorexia, diarrea, polidipsia, poliuria; es raro encontrar anafilaxis generalizada, hipotiroidismo en uso prolongado por más de 60 días que refleja interferencia con la síntesis de hormona tiroidea, dosis muy altas causan signos de SNC como depresión y convulsiones.

Dosis: caninos y felinos 5 mg/kg Ormetoprim 30 mg/kg Sulfa PO c/24 hrs por 20 días. Para coccidias 60 mg /kg Sulfa 10mg/kg Ormetoprim PO c/24 hrs por 23 días. Proporcionar al animal agua para beber sin limitación (Greene, 2000).

QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS

Las Quinolonas fueron descubiertas casualmente, cuando se observó que un producto utilizado para tratar el paludismo (Cloroquina) poseía actividad antimicrobiana. Desde hace años se ha contado con algunos de los miembros originales de esta clase de antimicrobianos sintéticos, en particular el Ácido Nalidixico, para tratar infecciones de vías urinarias; los productos de esta categoría tienen importancia relativamente pequeña por su limitada utilidad terapéutica y la aparición rápida de resistencia bacteriana. Contra estos inconvenientes, la introducción de Fluoroquinolonas se acompaña de un número relativamente menor de efectos adversos y la resistencia microbiana a su acción no surge con rapidez. Las Fluoroquinolonas son diferentes a las Quinolonas, pero se discuten y agrupan con estas por derivarse del Ácido Nalidixico. Las Fluoroquinolonas son relativamente nuevas, se empezaron a utilizar en los 90, son de amplio espectro (González y Saltigeral, 1992; Andriole, 1998; PLM, 1999; Lees *et al.*, 2002; Petri, 2003).

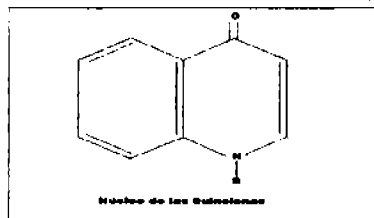
Cuadro 10. Clasificación de Quinolonas y Fluoroquinolonas

1ª generación	2ª generación	3ª generación
Ac. Nalidixico	Ciprofloxacina	Rosoxacina
Ac. Oxolínico	Norfloxacina	Amifloxacina
Ac. Pipemidico	Enoxacina	Difloxacina
Flumequina	Ofloxacina	Irloxacina
Cinoxacina	Lomefloxacina	Piroxacina
Rosoxacina	Pefloxacina	Tosufloxacina
	Fleroxacina	Danofloxacina
	Temafloxacina	Enrofloxacina
	Sparfloxacina	Olaquinox
	Fluoroquinolona	Carbadox
	Grepafloxacina	Levofloxacina
	Trovafloxacina	
	Marbofloxacina	
	Orbifloxacina	

(Bergoglio, 1993; Sumano y Ocampo, 1997; Andriole, 1998; PLM, 1999; Petri, 2003)

Estructura Química

Fig. 28. Nucleo básico de Quinolonas



(Prescott *et al.*, 2002)

Las quinolonas tienen una fracción de ácido carboxílico en la posición 3 del anillo fundamental. Las Fluoroquinolonas también contienen un flúor en posición 6, y muchos de estos compuestos contienen una fracción piperazínica en la posición 7 (Andriole, 1998; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003).

Mecanismo de acción

En cuanto a su mecanismo de acción, todas actúan sobre el ADN. Cuando tienen un grupo piperazinil este aumenta su actividad contra *Pseudomonas sp.* Si poseen un átomo de fluoro entonces su actividad es mayor contra algunas gram (+). Es incompatible con inoculos grandes, con cationes bivalentes como el magnesio, es incompatible con la orina ácida.

Inhiben la ADN girasa bacteriana, son bactericidas. La CMI es poco influida por el tamaño del inóculo. Son activas sobre bacterias en fase de crecimiento estacionario. Su CBM es 2 a 4 veces superior a la CMI. La presencia de Mg^{++} aumenta la CMI. El medio ácido ($pH < 6$) aumenta la CMI de las quinolonas que tienen un anillo piperacínico en posición 7. Tienen un efecto postantibiótico.

Inhiben la replicación del ADN que se encuentra en forma de hélice (empacado). Asimismo aumenta rompimientos en la doble banda del ADN. Inhibe a la subunidad A de la ADN girasa, que representa un tipo de topoisomerasa II, esta es la que corta y sella el ADN durante el proceso de la replicación y es necesaria para que el ADN enrolle y se desenrolle, de esta manera las Fluoroquinolonas pueden reducir la resistencia mediada por plásmidos que se presenta con otros medicamentos antibióticos. Se debe hacer notar que las bacterias si pueden volverse resistentes a las Fluoroquinolonas (González y Saltigeral, 1992; Andriole, 1998; PLM, 1999; Axelsen, 2002; Lees *et al.*, 2002; Petri, 2003; Fernández, 2005).

Farmacocinética

Cuando se inyecta ó se administra PO se observan las siguientes biodisponibilidades: Ciprofloxacina más del 70%; Enoxacina 90%, Lomelofloxacina 95% y Norfloxacina 30 a 70%, Ofloxacina 95 a 100% y Enrofloxacina en perros 80%. Se alcanzan niveles séricos máximos 1 a 2 hrs después de su administración., aunque varía ampliamente para cada Quinolona, pero todas se absorben sin dificultad y los antiácidos lo mismo que los alimentos dificultan su absorción. Se metaboliza en el hígado y se excreta en forma conjugada en 10% por filtración de túbulos renales eliminándose finalmente por orina. El Ácido Nalidixico solo presenta concentraciones elevadas en el tracto urinario, en otros sitios su concentración es insuficiente. Motivo por el cual se recomienda para infecciones del tracto urinario.

Las Fluoroquinolonas atraviesan con eficiencia las membranas celulares, se distribuyen de una manera amplia en el tracto respiratorio, próstata, hueso, cartilago y en el LCE. Se excretan por vía renal en forma activa (González y Saltigeral, 1992; Andriole, 1998; Axelsen, 2002; Lees *et al.*, 2002).

Resistencia

El principal problema de resistencia se observa con el Ácido Nalidixico, con una administración cada 6 hrs, la resistencia se va desarrollando poco a poco por mutación de las bacterias.

A) Provocándose una alteración estructural de la subunidad A de la girasa, lo que impide la unión de la quinolona a esta enzima y por lo tanto una disminución de la afinidad de la girasa.

B) Mutaciones que cambian las porinas de la membrana externa, con una disminución en la penetración del medicamento por pérdida de las proteínas plasmáticas principales, produciéndose una resistencia cruzada con Fluoroquinolonas (Andriole, 1998; PLM, 1999; Velasco *et al.*, 2003; Fernandez, 2005).

Reacciones Adversas

Las Quinolonas y Fluoroquinolonas suelen ser bien toleradas. Las reacciones adversas más comunes incluyen, náusea, molestias abdominales, entre las manifestaciones neurológicas más frecuentes se describen insomnio, cefalca y mareos, se destacan por su gravedad las convulsiones. Se ha sabido de aparición de erupciones que incluyen algunas reacciones de fotosensibilidad (Andriole, 1998; PLM, 1999; Axelsen, 2002; Petri, 2003; Velasco *et al.*, 2003; Lullmann y Mohr, 2004).

Toxicidad

Cuando se utiliza a las dosis recomendadas produce muy baja toxicidad. En orina alcalina puede existir cristalluria (ciprofloxacina y norfloxacina). Se recomienda mantener el consumo alto de agua. Monitorear la orina para mantenerla a pH ácido. En el SNC puede dar lugar a mareos, dolor de cabeza, nerviosismo e insomnio. Es raro pero se pueden presentar convulsiones sobre todo con Ciprofloxacina, mas en pacientes que tienen antecedentes de convulsiones ó que recibieron Ciprofloxacina con Teofilina. Puede existir un estado de estimulación del SNC con la presencia de psicosis aguda, agitación, confusión, alucinaciones, temer (raro).

Con rareza se pueden llegar a observar casos de nefritis intersticial, orina oscura ó con sangre, inflamación de los miembros inferiores. Rara es la presencia de flebitis, con dolor en el sitio de la inyección después de la administración IV con Ciprofloxacina ó Ofloxacina. Se debe evitar su uso en animales preñados, ya que se ha observado una pérdida de embriones. Artropatías deterioro de cartilagos, evitar ejercicio severo, no administrar a perros menores de 1 año. En los perros jóvenes se pueden observar cojeras a los dos días. Estas se resuelven a las dos semanas de suspender el medicamento. Pero es posible que se produzca una erosión del cartilago. Se contraindica en perros de raza pequeña y mediana, entre los 2 y los 8 meses de edad, en perros grandes deben ser mayores de los 18 meses de edad. En gatos se desconoce su efecto (González y Saltigeral, 1992; Andriole, 1998; Rulz *et al.*, 2001; Lees *et al.*, 2002).

Interacciones Medicamentosas

Puede interferir con la biotransformación hepática de la teofilina y de la warfarina, algunos medicamentos como las sales de aluminio, de magnesio o de hierro impiden su absorción por lo que es necesario separar su administración al menos 2 hrs (Fuentes, 1992; Andriole, 1998; Lees *et al.*, 2002).

Quinolonas de 1ª generación: Estas quinolonas, afectan bacilos gram (-) sobre todo al grupo de las enterobacterias.

Nombre	Ácido Nalidíxico
Origen y química	Es una de las primeras quinolonas, derivado de la naftiridina, de donde toma su nombre químico 1,8-naftiridina.
Acción farmacológica	Ataca a gérmenes gram (-) y en especial a <i>Pseudomonas</i> y <i>Proteus</i> . Es activo contra las enterobacterias comunes en la patología del tracto urinario. Sobre todo contra <i>Escherichia</i> , la mayor parte de las cepas de <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Enterobacter</i> . Son resistentes <i>Staphylococcus</i> y <i>Enterococcus</i>
Farmacodinamia	Interfiere con la replicación del ADN al conjugarse con la subunidad A de la ADN girasa responsable del enrollamiento del ADN.
Farmacocinética	Se absorbe bien en el intestino, pero su rápida excreción renal permite obtener niveles máximos en una hora, después de la cual los niveles plasmáticos disminuyen bruscamente: administrado PO en terneras menores de 10 días, su Vm puede ser de 24 hrs; en otras especies la Vm dura unos 90 minutos a 6 hrs. La orina alcalina promueve una rápida excreción. Se ha observado que los metabolitos del Ácido Nalidíxico conservan su capacidad antimicrobiana, entre estos se observa el Ácido hidroxinalidíxico que al excretarse en la orina también produce un efecto antibacteriano.
Posología	Caninos, 50 mg/kg/día, PO dividido en 2 a 4 dosis.
Usos terapéuticos	Especialmente para tratar infecciones urinarias, sobre todo causadas por <i>Proteus</i> . Combinado con Neomicina parece ser muy efectivo contra <i>Escherichia</i> , causante de la disentería de las terneras.
Reacciones adversas	Se mencionan al principio del capítulo.
Contraindicaciones	No se administrara en recién nacidos ó en animales en periodo de lactación que presenten problemas renales. Tampoco se administrarán dosis excesivas. El Ácido Nalidíxico no ha de combinarse con la Nitrofurantoina porque se inactivan mutuamente.
Presentación comercial	Garacil (Avi-Mex) Nalidiar 4000 (Farvet) Tomo (Halvet)

(González y Saltigeral, 1992; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Ácido Oxolínico

Es una quinolona muy parecida al Ácido Nalidíxico y se ha observado resistencia cruzada entre estos dos antibacterianos. Ataca a gérmenes gram (-). Su espectro es igual al Ác. Nalidíxico. Se usó hace 20 años (González y Saltigeral, 1992; Ruiz *et al.*, 2001).

Cinoxacina

Sus acciones antimicrobianas son comparables a las del Ácido Nalidixico, y con este comparte resistencia bacteriana cruzada. Se indica como antiséptico urinario para las infecciones bajas del sistema urinario tales como cistitis. También se puede indicar como profiláctica de posibles infecciones del tracto urinario. Su ventaja sobre el Ácido Nalidixico consiste en la disminución en el intervalo de las dosis de sostén. Se absorbe bien cuando se administra PO a pesar de la presencia de ingesta. Se une a las proteínas plasmáticas en un 60 a 70%. El único sitio en el cual se logran concentraciones terapéuticas es la orina (González y Saltigeral, 1992; Ruíz *et al.*, 2001).

Flumequina

Este fármaco en particular representa el primer compuesto estructural que posee un radical flúor unido al núcleo quinolónico y propició el desarrollo de las nuevas fluoroquinolonas. Químicamente la flumequina es el ácido-2-carboxílico de 9-fluoro-6,7-dihidro-5-metil-1-oxo-1H, 5-H benzoquinolisina. Su mecanismo de acción consiste en inhibir el genoma bacteriano así como las órdenes de biosíntesis de proteínas dentro de la célula bacteriana produciendo así un efecto bactericida.

Su espectro de acción esta particularmente dirigido en contra de gérmenes gram (-) y algunos gram (+). Su vía de administración es PO en agua ó alimento y posee una excelente absorción a nivel intestinal logrando niveles máximos sanguíneos en 2 hrs distribuyéndose ampliamente a la mayoría de los tejidos. Su administración continua por un periodo de 3 a 5 días logra mantener niveles plasmáticos superiores a las requeridas para la CMI de los principales gérmenes sensibles.

Quinolonas de 2da. Generación: Presentan un espectro más amplio en relación con las de 1ª generación.

Orbifloxacin

Antibacteriano que inhibe la girasa del ADN bacteriano, es bactericida. Se absorbe bien PO hasta un 97% de biodisponibilidad con valores máximos en plasma en el transcurso de 1 hora después de la administración. La unión a proteínas plasmáticas es baja del 7 al 14 %. En caninos, 3 hrs después de administrar una dosis de 5 mg/kg, las concentraciones tisulares son de 60 µg/ml en próstata y 4.1 µg/ml en pulmón. Se excreta por la orina, de manera predominante 50% sin modificar con concentraciones de 100 µg/ml entre 0 y 6 hrs después de administrar 2.5 mg/kg. Espectro: bacterias gram (+) y algunas gram (-). Se utiliza en infecciones de piel y tejido blando, heridas, abscesos, pioderma e infecciones de vías urinarias; su uso esta contraindicado en animales jóvenes en crecimiento y en los propensos a convulsiones; como reacciones adversas puede haber convulsiones y artropatías. Dosis: caninos 2.5 a 7.5 mg/kg PO c/12 a 24 hrs de 10 días a 2 ó 3 después de desaparecer los signos de enfermedad y solo por un máximo de 30 días (Greene, 2000).

Nombre	Norfloxacin
Origen y química	De origen sintético, derivado del Ác. Nalidixico
Acción farmacológica	Este medicamento es de amplio espectro su acción no se interfiere con la presencia de suero pero la orina ácida disminuye su acción gram (+) <i>Staphylococcus</i> gram (-) <i>Escherichia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> .
Farmacodinamia	Inhibe a la DNA girasa de las bacterias ejerciendo un efecto bactericida, también es activo contra la mayoría de las enterobacterias que son patógenas para el tracto urinario. Su espectro antimicrobiano es más amplio que el del Ácido Nalidixico, atacando a la mayor parte de las bacterias gram (+).
Farmacocinética	Se absorbe bien por el tracto GI con una Vm de 3 a 4 hrs. Biodisponibilidad más baja de 30 a 40% después de la administración PO. El alimento reduce la absorción, se biotransforma en el hígado en metabolitos menos activos con excreción biliar y urinaria. Penetra bien vías genitourinarias y sus secreciones.
Posología	Porcinos 7mg/ kg en agua de bebida ó en el sustituto de leche c/ 12 hrs por 5 días por vía IM 5 a 7 mg/ kg c/ 24 hrs por 3 a 5 días. Aves 175mg /l de agua de bebida ó 14 mg/kg c/ 24 hrs por 3 a 5 días. Caninos y Felinos 5 a 22 mg/kg PO, IM c/12 hrs por 10 a 21 días. Bovinos 7 mg/ kg c/ 24 hrs.
Usos terapéuticos	Neumonía por <i>Mycoplasma</i> , infecciones de vía urinarias, vías respiratorias, GI, próstata, articulares, piel, tejido óseo, otitis, etc.
Reacciones adversas	En general estan restringidos a transtornos GI como náusea, vómito y diarrea.
Contraindicaciones	No administrar a animales en crecimiento ó hembras gestantes
Presentación comercial	Anflox 10% y Gold (Coprovet) Golivet Forte (Divasa) Dipeflox 100 (Dippec) Mastinox (Brovel) Prodeflox 10 (Prode)

(González y Saltigeral, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Nombre	Ciprofloxacina
Origen y química	De origen sintético, derivado del Ác. Nalidixico
Acción farmacológica	Antibiótico bactericida de amplio espectro que actua contra <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Legionella</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> .
Farmacodinamia	Inhibe a la DNA girasa ó topoisomerasa II, tiene una mayor penetración celular.
Farmacocinética	Vía PO su tiempo máximo de absorción es de 2 hrs y su biodisponibilidad es baja en bovinos 53% y en porcinos se observó que es de 37.7%, en ambas especies la Vm es

	de 2 a 8 hrs su principal vía de excreción es la renal.
Posología	Porcinos 3.06 mg/ kg vía IV c/ 12 hrs por 4 días Bovinos 2.08 mg/kg vía IV c/ 12 hrs por 4 días Caninos 11 a 33 mg/kg c/ 12 hrs por 4 días.
Usos terapéuticos	Enfermedades respiratorias, urinarias y gastrointestinales, así como infecciones de piel, hueso y articulaciones.
Reacciones adversas	Los efectos secundarios más comunes son: náusea, anorexia, vómito, diarrea y puede causar estimulación de SNC con temblores ó convulsiones
Contraindicaciones	No utilizar en animales en crecimiento ó gestantes
Presentación comercial	Primecin (Lapisa)

(González y Saltigeral, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; PLM, 2004)

Marbofloxacin

Bactericida que se absorbe bien por el tubo GI, se distribuye ampliamente en los tejidos. Las concentraciones en músculo, hígado, riñones, pulmones, piel son casi iguales a las sanguíneas. La unión a proteínas es baja. Metabolismo mínimo menor al 5% de la dosis. Dos tercios de la dosis se eliminan por excreción renal con valores terapéuticos en orina de 2 a 5 días después de una dosis de 4 mg/kg el resto se excreta en las heces. Espectro gram (+) *Staphylococcus*, algunos *Streptococcus* gram (-) *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Brucella*, *Pasteurella*, *Shigella*.

Los usos más comunes son infecciones de piel y de vías urinarias. No utilizar en animales en crecimiento y hembras gestantes. Dosis en caninos y felinos de 2 a 4 mg/kg PO c/12 a 24 hrs por 10 a 30 días y en pioderma hasta por 120 días (Greene, 2000).

Ofloxacin

Antibacteriano bactericida.

Farmacocinética: disponibilidad sistémica después de la administración PO, la biodisponibilidad es del 98%; concentraciones sanguíneas máximas en 1 a 2 hrs; distribución amplia en tejidos y líquidos corporales, se detecta en tejidos genitales, las concentraciones en LCE son el 40 a 90% si existe inflamación. Metabolismo mínimo se excreta principalmente vía renal.

Su espectro es similar al de las marbofloxacin y se utiliza en infecciones de vías urinarias complicadas, asimismo de vías respiratorias inferiores, piel y tejido blando causadas por bacterias Gram (-) susceptibles. Evitar su uso en gestación y lactancia, hay disminución de la depuración del fármaco en la insuficiencia renal de tal manera que deben usarse dosis más bajas. Entre las reacciones adversas podemos encontrar artropatías en animales inmaduros, es posible que se presenten náuseas, vómitos, diarrea; todas las

quinolonas tienen la posibilidad de causar hiperexcitabilidad del SNC y convulsiones. Se ha observado fototoxicidad con el uso de algunos compuestos de esta clase.

No se debe mezclar el medicamento con preparados que contengan cationes polivalentes como aluminio, calcio, magnesio, fierro, zinc.

Dosis: caninos y felinos 2.5 a 10 mg /kg PO c/12 hrs por 7 a 14 días (Greene, 2000).

Quinolonas de 3ª generación

Nombre	Danofloxacina
Origen y química	Es un compuesto sintético que tiene insertado en su estructura quinolónica básica una molécula de ciclopropil en la posición N- 1 y una cadena lateral de diazibicicloalkano de alta solubilidad en el agua (170 mg/ml). La cadena lateral insertada en la posición R- 7 le proporciona una singular eficacia en biodisponibilidad y le confiere el mantener potentes niveles antibacterianos en el organismo.
Acción farmacológica	Antibiótico bactericida de amplio espectro que actúa contra <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i>
Farmacodinamia	Inhibe la ADN girasa, por lo tanto bloquea la reproducción bacteriana bloqueando las reacciones enzimáticas catalizadas por la ADN girasa.
Farmacocinética	Es de absorción rápida, con una Vm de 11.8 hrs; concentración plasmática de 4.2 mg/ml; Vd en pulmones de dos a cuatro veces más que la plasmática. En porcinos tiene una Vm de 6.8 hrs con una biodisponibilidad de más de 90% a una dosis de 5 mg/kg y 2.8 hrs en bovinos, se excreta por vía urinaria en un 38 a 51% y el resto en secreciones biliares.
Posología	Porcinos 1 a 5 mg/kg c/ 24 hrs por 3 días Aves 5 mg/kg durante 3 días ó 50 ppm en el agua de bebida.
Usos terapéuticos	En enfermedades respiratorias, urinarias, mastitis, micoplasmosis, clamidiasis, ECR.
Reacciones adversas	Son similares a Norfloxacina
Contraindicaciones	No administrar en animales en crecimiento ni a hembras gestantes
Presentación comercial	Advocin (Pfizer)

(Gómez et al., 1992; González y Saltigeral, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; PLM, 2004)

Nombre	Carbadox
Origen y química	De origen sintético, derivado del Ác. Nalidíxico.
Acción farmacológica	Antibacteriano de amplio espectro, actúa contra <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> ,

	<i>Salmonella, Bordetella bronchiseptica.</i>
Farmacodinamia	Inhibe la ADN girasa bacteriana.
Farmacocinética	Se absorbe con rapidez en los monogástricos con concentraciones séricas máximas en 2 hrs. La ingesta de alimentos puede retrasar su absorción pero no afecta la concentración sérica máxima a menos que la comida sea abundante en iones magnesio ó aluminio, se metaboliza en hígado y se excreta en forma activa en bilis y orina. En rumiantes se da la inactivación en el rumen.
Posología	En suinos 55 ppm en alimento por 7 a 15 días.
Usos terapéuticos	Es mayor mente utilizada como promotor de crecimiento, así como para controlar la disentería porcina, algunas enteritis bacterianas e infecciones nasales.
Reacciones adversas	Puede llegar a producir anorexia, vómitos y diarreas
Contraindicaciones	Suspender su uso 30 días antes del sacrificio de los animales
Presentación comercial	Prodox (Prode)

(Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

Nombre	Olaquinox
Origen y química	De origen sintético, derivado del Ác. Nalidixico
Acción farmacológica	Tiene propiedades antibacterianas principalmente contra gram (-), este efecto es util para disminuir las diarreas. Sus acciones ergotrópicas se deben a que produce cambios en la flora intestinal, inhibe el catabolismo bacteriano y de los procesos inflamatorios en intestino, induce la activación de las glándulas endocrinas. Promueve la lipogénesis y el efecto anabólico por inhibición de las flavinenzimas con reducción de la degradación proteínica y la consecuente disminución de amoniaco.
Farmacodinamia	Es similar a Carbadox
Farmacocinética	Igual a Carbadox
Posología	Bovinos 5 a 50 mg/kg de alimento Porcinos 30 mg /kg de alimento Aves específicamente pollo de engorda a 50 ppm en alimento
Usos terapéuticos	Se utiliza en aves y porcinos en el Tx de coriza aviar, gangrena, dermatitis gangrenosa, cresta azul, ECR, colibacilosis, síndrome de la cabeza hinchada, neumonía, colibacilosis, síndrome MMA (Mastitis metritis agalactia), erisipela y como promotor de crecimiento.
Reacciones adversas	Se reducen a problemas GI como diarrea y vómito
Contraindicaciones	No se administre en animales próximos al sacrificio

Presentación comercial	Diperindox (Dippec) Doxtrisol 480 (Atisa) Ecrolicine plus (Agr. Pecuaria)
------------------------	---

(Sumano y Ocampo, 1997; PLM; 2004)

Nombre	Enrofloxacin
Origen y química	Esta quinolona posee una estructura muy similar a Ciprofloxacina y su espectro es también parecido. Es un antibacteriano de tipo bactericida.
Acción farmacológica	El espectro es similar a Ciprofloxacina poseen buena actividad en contra de muchos gérmenes gram (-) y también contra cocos. Se incluyen la mayoría de las especies y cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Proteus</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Serratia</i> y <i>Vibrio</i> . Dentro de los gérmenes también sensibles se puede incluir a <i>Brucella</i> , <i>Chlamydia tracomatis</i> , <i>Staphylococcus</i> incluyendo a los resistentes a la Meticilina y los productores de penicilinasa, <i>Mycoplasma</i> y <i>Mycobacterium</i> . La actividad de las fluoroquinolonas contra los <i>Streptococcus</i> es muy variable por lo que no se recomiendan contra estos gérmenes. Su acción es muy débil en contra de anaerobios por lo cual no es efectivo en las infecciones por estos. Se puede presentar cierto grado de resistencia bacteriana sobre todo por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> y <i>Enterococcus</i> , pero parece que la resistencia mediada por plásmidos no se hace presente.
Farmacodinamia	Actúan inhibiendo la ADN girasa bacteriana, una topoisomerasa tipo II, lo que impide el enrollamiento del ADN y asimismo la síntesis de ADN. Pueden también detener la respiración y la división celular. También pueden interrumpir la integridad de la membrana celular.
Farmacocinética	Cuando se administran PO se absorben bien, produciendo niveles máximos en perros en una hora después de su administración. Se distribuyen muy bien por todo el organismo, obteniéndose las concentraciones más elevadas en bilis, riñones, hígado, pulmones y sistema reproductor sobre todo en líquido prostático. También se logran niveles terapéuticos en el hueso, líquido sinovial, en la piel, en músculo, humor acuoso y en los líquidos pleurales. La concentración es baja en LCE. Se eliminan por vías renales y no renales, del 15 al 50% se eliminan sin cambio en la orina, por filtración tubular y filtración glomerular. La Enrofloxacin es metabolizada transformándola en Ciprofloxacina. Su eliminación es por vía renal y hepática, su Vm en perros es de aproximadamente 4 hrs.
Posología	Caninos y Felinos 2.5 a 8 mg/kg c/ 12 a 24 hrs IM, PO

Usos terapéuticos	Enfermedades de tipo respiratorio, GI, de vías urinarias, prostatitis, osteomielitis, infecciones articulares, otitis externa, gastroenteritis, infecciones de piel, ojos y articulaciones; usar combinada en contra de <i>Brucella</i> .
Reacciones adversas	Vómitos cuando se administra vía IV, a veces diarrea y depresión en perros, neurotoxicidad y convulsiones en dosis muy altas.
Contraindicaciones	<p>Se contraindica su uso en perros de raza pequeña y mediana con edades de 2 a 8 meses, porque se ha observado la aparición de burbujas en la estructura de los cartílagos utilizando dosis de 2 a 5 veces mayores que las recomendadas por un período de 30 días. La eficacia del Tx de infecciones de vías urinarias aumenta si se eleva el pH urinario con bicarbonato pero ello puede favorecer nefrotoxicidad por cristaluria tubular renal por lo que se recomienda conservar una buena hidratación. De preferencia no se recomienda utilizarlas en perras preñadas por las posibilidades de dañar cartílagos de las crías.</p> <p>Los antiácidos se pueden conjugar con la Enrofloxacin y la Ciprofloxacina interfiriendo con su absorción debido a la presencia de los cationes como el Mg, Al y el Ca. También el sulfato inhibe la absorción. El probenecid interfiere con la secreción tubular de estas quinolonas lo que puede aumentar su concentración sanguínea y asimismo su Vm. Puede existir cierto grado de sinergia al combinarla con Aminoglucósidos en contra de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Enterobacter</i> pero el efecto no es predecible. La Nitrofurantoina puede inhibir su efecto antibacteriano. Las fluoroquinolonas pueden aumentar la nefrotoxicidad de la Ciclosporina.</p>
Presentación comercial	Andoflox (Andoni) Aquinace (Fort Dodge) Enfloxil (Tornel)

(Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000; Orsini y Divers, 2000; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

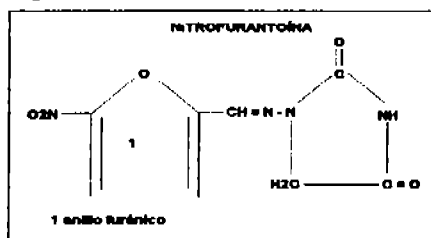
NITROFURANOS

Este grupo de medicamentos derivan del furano y requieren la presencia del radical 5-nitro en el anillo furánico para que posean actividad antimicrobiana. Atacan principalmente a gérmenes gram (-), a algunos gram (+), protozoarios y hongos. Su actividad antimicrobiana disminuye en presencia de sangre, plasma, pus y leche. Son bacteriostáticos en concentraciones de 1:100 000 a 1:200 000, y bactericidas en las de 1:500 000. Los microorganismos producen muy poca resistencia contra los nitrofuranos; pero cuando logran desarrollarse entonces la resistencia es cruzada con los derivados de 5-nitro-2-furaldehído (Litter, 1980; Blood y Radostitis, 1992; Fuentes, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Bergoglio, 1993; Biberstein y Zee, 1994; PLM, 1999; Katzung, 2002; Lees *et al.*, 2002; Petri, 2003).

- Nitrofurantoina
- Furazolidona
- Nitrofuril
- Nifuraxazide
- Nitrofurantoina
- Nitrofurazona
- Furaltadona (Bergoglio, 1993)

Estructura Química

Fig. 29 Estructura de la Nitrofurantoina



(Prescott *et al.*, 2002).

Los nitrofuranos son un grupo de derivados sintéticos del nitrofurano con acción antibacteriana de amplio espectro, muchos derivados fueron desarrollados desde la estructura básica 5- nitrofuraldéhído fue descubierta en 1930. Son compuestos estables ligeramente solubles en agua (Lees *et al.*; 2002)

Mecanismo de Acción

Los nitrofuranos presentan dos mecanismos de acción sobre las bacterias, el primero consiste en la inhibición del metabolismo de los carbohidratos, lo cuál se logra evitando la formación del acetil -CoA, a partir de piruvato; bloquea la acción del citrato, lo cuál impide que la acetil CoA pase de la mitocondria al citosol y así bloquea el metabolismo del oxaloacetato y el malato. El segundo mecanismo involucra a las enzimas nitrorreductasas bacterianas que degradan a los nitrofuranos en una variedad de productos de reducción mal caracterizados, que difieren dependiendo del nitrofurano usado. El efecto antibacteriano proviene de estos productos de reducción, los cuales entre otras acciones previenen la translocación del ARNm alterando las interacciones codón anticodón (Blood y Radostitia, 1992; Gómez *et al.*, 1992; Gonzáles y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; PLM, 1999; Brooks *et al.*, 2000; Greene, 2000).

Toxicidad

Este grupo de medicamentos, es muy tóxico ya que son mutagénicos y procarcinogénicos. Las dosis altas causan efectos nerviosos centrales y su administración parenteral no es aconsejable porque producen vómito, diarrea, hemorragia intestinal, eosinofilia, disturbios oculares, neuritis periférica, sensibilización, etc. La toxicidad varía según las variaciones químicas ejercidas sobre el anillo furánico original (Blood y Radostitia, 1992; Fuentes, 1992; González y Saltigeral, 1992; Bergoglio, 1993; Lees *et al.*, 2002; Prescott *et al.*, 2002).

Interacciones Medicamentosas

Los nitrofuranos son antagonicos con el ácido nalidixico y es probable que sea lo mismo con otros inhibidores de ácidos nucleicos (Prescott *et al.*, 2002).

Nitrofurantoína

Acción bactericida ó bacteriostática: inhibe el proceso enzimático responsable de la respiración celular del metabolismo bacteriano de carbohidratos y la formación de la pared celular.

Farmacocinética: se absorbe bien 85 a 95% en el tubo GI después de su administración PO, si se administra con alimento aumenta la biodisponibilidad y se reduce la irritación. La formulación en macrocristales se absorbe más rápido y alcanza concentraciones máximas más rápidas en vejiga urinaria. La mayor parte del medicamento se metaboliza y el 30 a 50 % se excreta sin modificaciones en la orina.

Espectro gram (+) *Staphylococcus Streptococcus Enterococcus* gram (-) *Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella.*

Usos: infecciones de vías urinarias por microorganismos susceptibles.

Contraindicaciones en insuficiencia renal, oliguria, gestación y animales en crecimiento.

Interacciones: la administración concurrente de anticolinérgicos aumenta la biodisponibilidad en tanto que las sales de Mg reducen la absorción y pueden interferir con la eficacia de las fluoroquinolonas.

Dosis: caninos y felinos 2.2 a 4.4 mg/kg PO c/6 a 24 hrs por 7 a 90 días. Equinos 5 a 10 mg/kg PO c 12 a 24 hrs (Gonzalez y Saltigeral, 1992; Sumano y Ocampo, 1997; Greene, 2000).

Nombre	Furazolidona
Origen y química	Su nombre químico es N-(5-nitro-furilideno)-1-amino-2-oxazolidona.
Acción farmacológica	Es de amplio espectro. Ataca a <i>Clostridium, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, Streptococcus, Escherichia, Eimeria</i> e <i>Histomonas</i> . Es eficaz contra infecciones entéricas donde <i>Salmonella sp</i> es el agente causal. Parece que <i>S. gallinarum</i> es resistente a la Furazolidona <i>in vivo</i> . También ataca a <i>Giardia lamblia, Trichomonas</i> y Coccidias.

Farmacodinamia	Inhibe el metabolismo de los carbohidratos.
Farmacocinética	Se absorbe poco en el tubo GI lo que la hace útil para el Tx de infecciones del aparato digestivo. El medicamento se metaboliza y excreta rápidamente por orina, por filtración glomerular y una pequeña parte por reabsorción tubular.
Posología	En grandes especies, de 10 a 12 mg/kg durante 5 a 7 días. Caninos y Felinos de 8 a 20 mg/kg PO c/ 8 a 24 hrs por 5 a 10 días. Suinos 300 ppm en el alimento durante 7 días. En aves 100 ppm como profiláctico contra la histomoniasis, en el alimento y con fines terapéuticos, la dosis se incrementa hasta 400 ppm por periodos de 10 días.
Usos terapéuticos	Sirve para tratar enteritis bacterianas y por protozoarios. En los cerdos recién destetados se emplea como profiláctico contra <i>Escherichia</i> y <i>Salmonella</i> , para lo cual se mezcla con el alimento, y en lechones se puede duplicar la dosis. En el caso de las aves se recomienda como profiláctico contra la histomoniasis, mezclado en alimento.
Reacciones adversas	Vómitos, diarreas, fiebre, erupción dermatológica, orina de color pardo, hipoglucemia, hemólisis en animales con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.
Contraindicaciones	Inhibe las monoaminooxidasas, lo cual quiere decir que no se puede mezclar con el Zoaleno ni con el Amprolio porque se exacerban sus propiedades tóxicas. Evitar su uso en gestación lactancia recién nacidos y animales susceptibles al fármaco.
Presentación comercial	NF - 180 tabs. (Pisa) Topazone (Pisa) Bombajet (Cheminova) Colmin (Parfarm) Diarrefin (Sanfer) Diarrestop (Denkall - Dawes) Kandone (Brovel)

(Gómez *et al.*, 1992; González y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Ruiz *et al.*, 2001, PLM, 2004)

Nombre	Nitrofurazona
Origen y química	Su nombre químico es 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona. Es un polvo cristalino de color amarillo limón, sin olor ni sabor; termoestable y poco soluble en agua.
Acción farmacológica	Ataca a gérmenes gram (+) y (-), y posee acción contra protozoarios (coccidiostática).
Farmacodinamia	Similar a Furazolidona
Farmacocinética	Su absorción se da de manera errática en el tubo GI. Sin embargo se sabe que puede absorberse a través de una solución de continuidad en la piel.
Posología	En aves de granja 500 ppm en alimento por 7 a 14 días. Porcinos: en el alimento por 7 días, tanto a sanos como enfermos (50 a 500 g/T). También se utiliza en cremas de aplicación local en áreas infectadas de la piel. En estos casos se recomiendan concentraciones de 0.2%.
Usos terapéuticos	Se emplea en el Tx de heridas, enfermedades de la piel, oído, ojo y aparato urogenital;

	se utilizan concentraciones de 0.2 al 2% como máximo. No debe usarse por más de ocho días. Úsese solo en heridas pequeñas. No interfiere con la cicatrización. Su utilidad en el Tx de la mastitis es dudosa. No se administra por vía parenteral; su aplicación PO es la recomendada. Ayuda en la prevención de la coccidiosis aviaria y es útil en el Tx de la enteritis de cerdos.
Reacciones adversas	En periodos prolongados a las dosis terapéuticas se produce un efecto sobre la espermatogenesis en las aves, caracterizado por la atrofia del epitelio germinal testicular. Al aplicarse por vía tópica pueden ocurrir reacciones de alergia.
Contraindicaciones	PO en bovinos puede que genera parálisis del tren posterior y convulsiones.
Presentación comercial	Denkacin (Denkall – Dawes) Furacine (Pisa) NFZ concentrado (Pisa) Fureal (Pisa)

(Gómez *et al.*, 1992; Gonzalez y Saltigeral, 1992; Ruiz *et al.*, 2001; Velasco *et al.*, 2003; PLM; 2004)

Nombre	Furaltadona
Origen y química	Es un compuesto estable de color amarillo que presenta una solubilidad en agua de 753 mg/l y en su forma de clorhidrato, su solubilidad aumenta a 66.4 g/l.
Acción farmacológica	Este es de espectro antimicrobiano moderado y de fácil absorción por el intestino.
Farmacodinamia	El mecanismo de acción es descrito al comienzo del capítulo
Farmacocinética	Presenta una rápida absorción a partir de intestino delgado y colon; detectándose valores plásmaticos en 15 minutos después de haber iniciado la terapéutica. Las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas en caninos son de 1 µg/ml y la Vm es de 37 minutos. También se han detectado diferentes valores de Furaltadona en bilis, LCE y exudado traqueobronquial en concentraciones terapéuticas. De 1 a 5 % es excretado a través de heces y orina; el resto es biotransformado en hígado, riñón e intestino por un período relativamente más prolongado de aproximadamente 14 días.
Posología	Se le ha utilizado en el Tx de la mastitis al administrar 500 mg/cuarto en la vaca, Equino, para Tx de estreptococosis dosis de 12 a 14 mg/kg durante 5 días. En las aves afectadas con la sinovitis aviaria se recomienda administrar 2 g en 10 l de agua de bebida, ó 400 g por T de alimento. Puede ser una opción de último recurso para tratar la tripanosomiasis.
Usos terapéuticos	Indicado para el Tx de infecciones GI como disenteria colibacilosis, salmonelosis.
Reacciones adversas	Es muy tóxica al hombre pero en animales no se tiene registro de efectos tóxicos
Contraindicaciones	No se administre a hembras gestantes, lactantes ni en recién nacidos.
Presentación comercial	Pecfural 50 (Pecuarius) Dimefural–elme (Lujan) Ericlor Avícola (Parfarm)

(Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz *et al.*, 2001; PLM, 2004)

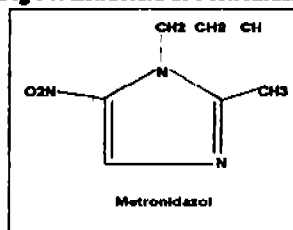
NITROIMIDAZOLES

El metronidazol es un derivado nitroimidazólico, sintético, introducido en 1959 para el Tx de infecciones producidas por *Trichomonas vaginalis* sin embargo, una década más tarde fue reconocida su actividad frente a gérmenes anaerobios. El Tinidazol es otro nitroimidazol con igual espectro y mecanismo de acción, con la ventaja de tener una Vm mayor. Son similares a los Nitrofuranos en el espectro y mecanismo de acción, pero son más activos contra bacterias anaerobias.

- er* Metronidazol
- er* Tinidazol
- er* Ipronidazol
- er* Dimetridazol
- er* Ronidazol (Prescott *et al.*, 2002)

Estructura Química

Fig 30. Estructura de Metronidazol



Los nitroimidazoles son compuestos heterocíclicos basados en un núcleo de cinco miembros muy similar al de los de Nitrofuranos (Sumano y Ocampo, 1997; Lees *et al.*, 2002; Prescott *et al.*, 2002).

Mecanismo de acción

Después de ingresar a la célula, los nitroimidazoles experimentan la reducción del grupo nitro produciendo una variedad de intermediarios inestables, entre los cuales están los productos antibacterianos. La reducción tiene lugar en condiciones anaeróbicas pero, a diferencia de los nitrofuranos, no está bajo el control enzimático. El sistema de reducción de las bacterias aeróbicas es bastante pobre para que ocurra la reducción, pero hay sugerencias de que estos agentes ó sus metabolitos, producidos por los anaerobios pueden tener alguna actividad contra los aerobios en condiciones de anaerobiosis. Los nitroimidazoles causan ruptura extensa de los cordones de ADN e inhibición de su reparación por la enzima ADNasa I (Prescott *et al.*, 2002).

Mecanismo de resistencia

La resistencia es rara entre las bacterias susceptibles. Esta en relación con la aparición de mutaciones que producen una disminución de la reducción intracelular del fármaco y por lo tanto de producir sus derivados activos. La resistencia cruzada entre los nitroimidazoles es completa; parte ocurre con los nitrofuranos.

Interacciones

La Cimetidina inhibe el metabolismo del Metronidazol, por lo que puede producirse su acumulación, los barbitúricos y la difenilhidantoina produce inducción enzimática con reducción de la Vm. El Metronidazol inhibe el metabolismo de la Warfarina potenciando sus efectos, lo que hace necesario un estricto control de tiempo de protrombina, durante su administración. Los barbitúricos alteran el metabolismo y reducen la eficacia terapéutica. (Gonzalez y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Del Pozo, 2005; Fernandez, 2005).

Nombre	Metronidazol
Origen y química	Su fórmula química es 2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol. Es un polvo cristalino amarillo, inodoro, estable en condiciones normales y es poco soluble en agua y alcohol. Los productos más puros contienen no menos de 99% del fármaco.
Acción farmacológica	Posee actividad útil contra la mayoría de los gérmenes anaerobios gram (-) <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Campylobacter</i> gram (+) <i>Clostridium</i> , algunos protozoarios <i>Trichomonas</i> , <i>Giardia</i> , <i>Balantidium</i> , <i>Entamoeba</i> .
Farmacodinamia	Tiene acción bactericida, inhibiendo los microorganismos sensibles en fase de crecimiento. El Metronidazol penetra en las células bacterianas por difusión pasiva siendo activado por un proceso de reducción, en aquellas células que poseen un sistema enzimático adecuado, como son las bacterias anaerobias. De la reducción del Metronidazol resultan metabolitos activos que dañan el ADN de la bacteria causando su muerte. Las bacterias aeróbicas tienen escaso poder reductor lo que explica la inactividad del fármaco frente a las mismas.
Farmacocinética	Se absorbe en forma casi completa y rápida cuando se administra PO, los alimentos retrasan su absorción pero no disminuye el total absorbido. También es buena la absorción rectal. La absorción vaginal es menor y representa el 50% de la oral. El Vd es de 80%, menos del 20% se liga a las proteínas plasmáticas. La penetración tisular es excelente en casi todos los tejidos y líquidos corporales, cruza la placenta y alcanza en el suero fetal concentraciones similares a las absorbidas en el suero materno. Se metaboliza en el hígado, por oxidación o hidrólisis y por conjugación. La eliminación del fármaco original y sus metabolitos se realiza por vía renal 60 a 80% y en menor proporción por vía fecal.
Posología	Caninos 10 a 30 mg/kg PO c/8 a 24 hrs por 5 a 14 días. Felinos 4 a 10 mg/kg PO c/8 a 24 hrs por 5 a 10 días en giardiasis 250 mg/gato PO c/24hrs por 5 a 7 días
Usos terapéuticos	
Reacciones adversas	Trastornos GI como anorexia, náusea, vómitos, diarrea, glositis, estomatitis, sequedad

	de la boca, gusto metálico, orina de color rojizo pardo oscuro. Puede ser mutagénico, cancerígeno ó teratógeno.
Contraindicaciones	Reducir la dosis 50% en insuficiencia renal grave. Evitar en gestación por que es carcinógeno y mutágeno en dosis altas.
Presentación comercial	Amibac (Aranda) Flagysin (Brovel) Metronid (Halvet)

(Greene, 2000; Axelsen, 2002; Lees *et al.*, 2002; PLM, 2004; Lullmann y Mohr, 2004; Del Pozo, 2005; Fernandez, 2005).

Tinidazol

Bactericida antiprotozoarico. Su absorción en tubo GI es casi completa mayor al 90%, se distribuye ampliamente a tejidos y líquidos corporales. Se transforma en el hígado en metabolitos activos. La Vm es de 8.4 hrs en felinos y caninos de 4.4 hrs se excreta el fármaco sin modificar y metabolitos por la orina y en menor grado por heces. Su espectro es igual al del Metronidazol y se utiliza en gingivitis, ulceración oral, periodontitis, abscesos, saculitis anal, diarrea crónica relacionada con bacterias ó protozoarios, osteomielitis, periodontitis, piometra, heridas por mordedura de animales, amibiasis.

Contraindicaciones: evitar su use en gestación y lactancia.

Reacciones adversas: vómitos, diarreas, reacciones cutáneas, tromboflebitis, estomatitis, glosistis, mucosas secas, neutropenia y a veces signos neurológicos

Dosis: caninos 15 a 25 mg/kg PO c/12 hrs por 7 días.

Felinos 15 mg/kg PO c/24 hrs por 7 días (Greene, 2000).

OTROS ANTIBACTERIANOS

Virginamicina

Es un antibiótico péptido obtenido de *Streptomyces virginiae*. Ataca tanto a gérmenes gram (-) como (+), pero posee mayor acción contra gérmenes gram (+) y *Mycoplasma*. Los gérmenes más sensibles son los *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*. Cuando se administra en el alimento (5 g/T) para cerdos promueve el crecimiento general y, en especial el del tejido muscular. En aves de engorda es muy útil como profiláctico de la enteritis necrótica de 8 a 20 g/T de alimento. Dosis: en cerdos, para controlar la disentería porcina, se proporciona de 25 a 50 g/T de alimento, y cuando existe diarrea sanguinolenta de tipo infeccioso se puede incrementar hasta 100 g/T de alimento (Fuentes, 1992; Bergoglio, 1993).

Ácido Fusídico

Derivado de *Fusidium coccineum*. Encuentra aplicación especial contra *Staphylococcus* productores de penicilinas. Son resistentes los *Streptococcus*, *Neumococcus* y bacterias gram (-). Entre los gérmenes sensibles están: *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, algunas micobacterias

Mecanismo de acción: es muy similar al de la Eritromicina y afecta a la síntesis proteica de los ribosomas bacterianos. Es bactericida en concentración terapéutica.

Farmacocinética: se absorbe bien por vía PO. Alcanza niveles plasmáticos máximos a las 2 ó 4 hrs. Se une a las proteínas plasmáticas casi en su totalidad, pero sin impedir su difusión tisular general, excepto al cerebro. Atraviesa con facilidad la barrera placentaria. El Ácido Fusídico es metabolizado por los tejidos orgánicos y en especial en el hígado; se excreta lentamente por bilis y las heces.

Usos: se combaten infecciones por *Staphylococcus* su amplia difusión en todos los tejidos orgánicos lo hacen recomendable en el Tx de endocarditis, osteomielitis, bronquiectasias y abscesos profundos, donde el estafilococo sea el agente causal y sea resistente a la penicilina.

Interacciones Medicamentosas: cuando se combina el Ácido Fusídico con Eritromicina ó Novobiocina se produce una sinergia antimicrobiana, sin embargo, combinado con Penicilina se produce un efecto aditivo *in vitro* y antagónica *in vivo*. Lo mismo sucede al combinarse con Cloxacilina y Meticilina.

Contraindicaciones: el embriotropismo que posee la Fusidina o Ácido Fusídico contraindica su uso en la preñez, sobre todo al inicio de esta. Tampoco se usa en caso de insuficiencia hepática, por ser en parte destruida y excretada por el hígado (González y Saltigeral, 1992; PLM, 1999; Velasco *et al.*, 2003).

Rifampicina ó Rifamicina

Pertencen a un grupo de antibióticos macrocíclicos llamados Rifamicinas de clase Ansamicina. La Rifampicina actual es producida sintéticamente a partir de la Rifamicina B, que se obtiene de *Streptomyces mediterranei*.

Espectro Antibacteriano: ataca a gérmenes gram (+) y a algunos gérmenes gram (-) además de atacar adenovirus y poxvirus. Su potencia antibiótica es menor que la de la Penicilina, pero mayor que las de Eritromicina, Lincomicina y Cefalotina. Entre los gérmenes gram (-) susceptibles se encuentra *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Proteus* y *Klebsiella*, *Neisseria meningitidis* es muy susceptible. La Rifampicina, por su alta efectividad bacteriostática contra *Mycobacterium*, combinada con Isoniazida ha sido uno de los medicamentos de elección contra esta enfermedad, sin embargo, tiene el inconveniente de que las bacterias desarrollan con rapidez resistencia a la Rifampicina, por lo cual se debe usar siempre como último recurso. En el caso del Tx de la tuberculosis se usa en combinación con Isoniazida ó Etambutol. Combinado con Gentamicina, Eritromicina o Ácido Fusídico para atacar infecciones por *Staphylococcus* han sido muy alentadores. Contra *Rodococcus equi in vitro* se ha observado efectivo combinado con Penicilina G, pero se antagoniza cuando se combina con Gentamicina.

Mecanismo de Acción: dificulta la síntesis de ARN al unirse con la unidad-A de la enzima ARN-polimerasa. Se conjuga con la subunidad β de la enzima y provoca que aborte el inicio de la síntesis de ARN. En poxvirus evita que los componentes virales vuelvan a disponerse y formar viriones maduros.

Farmacocinética: se absorbe bien en el intestino, y pasa al torrente sanguíneo donde su concentración máxima se obtiene en 2 a 4 hrs. Se excreta rápido por la bilis, pero se reabsorbe en el intestino, con lo que se establece un ciclo enterohepático muy efectivo, por lo cual es posible encontrar niveles sanguíneos bactericidas incluso 12 hrs después de su administración oral. Se difunde hacia todos los líquidos orgánicos, lo cual se aprecia en la coloración anaranjada rojiza que adquieren las excreciones y tejidos superficiales después de su administración. La Rifampicina es un inductor de las enzimas hepáticas aumentando de manera significativa la velocidad del metabolismo de muchos medicamentos incluyendo a los anticoagulantes orales, digitoxina, anestésicos barbitúricos, teofilina, ketoconazole, corticosteroides y hormonas esteroides.

Usos: principalmente contra *Neisseria* y *Mycobacterium*. También se ha utilizado en el caso de endocarditis combinada con Vancomicina, sobre todo si existe la posibilidad de abscesos metastásicos. En casos de osteomielitis crónica se puede combinar con la Nafcilina ó la Vancomicina. Debido a que la Rifampicina tiene la capacidad de matar a las bacterias intracelulares sería interesante el resultado de utilizarlo en infecciones con bacterias asociadas a macrófagos como *Brucella*, *R. equi*, *Corynebacterium pseudotuberculosis* y en las mastitis bovina por *S. aureus*.

Dosis: equinos PO 5 a 10 mg/kg c/ 12 hrs. caninos 2.5 a 5 c/ 12 a 24 hrs PO por 14 días ó 3 días después de desaparecer los signos de infección.

Contraindicaciones: reducir la dosis en disfunción hepática u obstrucción biliar.

Reacciones adversas: hepatotoxicidad, vómitos, aumento de enzimas hepáticas, ictericia, anemia hemolítica ó trombocitopenia. La orina, las heces, lágrimas y saliva pueden tomar un color rojo naranja por el medicamento, alteración al SNC, eritema, prurito, disnea e insuficiencia respiratoria en gatos.

Interacciones: acelera el metabolismo y puede reducir la eficacia de medicamentos metabolizados por enzimas microsómicas como glucocorticoides, glucósidos cardiacos, sulfonilureas, benzodiazepinas, cloranfenicol, doxiciclina, digitoxina, ketoconazol y barbitúricos, Teofilina y Verapamil (Hammon y Lambert, 1980; Litter, 1980; Carter y Chengappa, 1994; PLM, 1999; Greene, 2000; Orzini y Divers, 2000; Axelsen, 2002; Katzung, 2002; Petri, 2003; Lullmann y Mohr, 2004; Fernández, 2005).

Isoniazida

Es la hidracida del ácido nicotínico, posee un efecto bactericida sobre *Mycobacterium tuberculosis* y *M.bovis*. Las bacterias adquieren resistencia muy rápida a la Isoniazida. Se absorbe bien en el intestino distribuyéndose en todos los tejidos incluyendo LCE. Inhibe la síntesis de ácidos micólicos, al interferir con la sintetasa de la enzima micolasa. Se asocia con hepatotoxicidad por deficiencia de piridoxina que puede ser corregida por suplementación de esta última. Dosis caninos 10 mg/kg PO c/24 hrs por 6 meses (Litter, 1980; González y Saltigeral, 1992; Carter y Chengappa, 1994; PLM, 1999; Greene, 2000; Stringer, 2001; Axelsen, 2002; Petri, 2003).

Clioquinol

Conocido también como yodoclorhidroxiquina con una acción antibacteriana y amebicida.

Mecanismo de Acción: probablemente su efecto esta relacionado con la presencia del yodo

Espectro: ataca a algunos cocos, levaduras y algunos protozoarios parásitos, en particular a *Trichomonas*.

Usos: en los equinos se utiliza en bolos para el Tx de aquellas formas de diarrea que no respondieron al Tx usual, sobre todo cuando es causada por algunos protozoarios. En humanos se utiliza para el Tx de diarreas, pero la presentación de síntomas neurológicos lo contraindica y ya no se recomienda (Fuentes, 1992; Ruiz *et al.*, 2001).

Monensina

Es un antibiótico ionóforo carboxílico comportándose como un ionóforo metálico alcalino con la propiedad de alterar la permeabilidad de la célula bacteriana. Se obtiene de *Streptomyces cinnamomensis*.

Mecanismo de acción: forma un complejo con el sodio de la membrana celular provocando un transporte pasivo de los iones de potasio hacia el exterior de la célula reemplazándolos por iones de hidrógeno, provocando una muerte celular por disminución de su pH interno.

Espectro antibacteriano: contra gram (+), *Campylobacter spp.*, y *Brachyspira hyodysenteriae*, con acción similar en contra de coccidias y *Toxoplasma*. Tiene la particularidad de que cuando se agrega en cantidades pequeñas al alimento de rumiantes; la monensina produce cambios en la microflora ruminal, con una mayor densidad de flora gram (-), lo que provoca un cambio en la producción de ácidos grasos volátiles aumentando la producción de ácido propiónico, disminuyendo el desdoblamiento de la proteína

ruminal, inhibiendo la producción primaria de hidrógeno o de ácido fórmico disminuyendo la producción de lactato. Esto produce una mejora en la eficiencia de la conversión alimenticia de los rumiantes.

Toxicidad: en dosis 5 veces mayor que la recomendada es muy tóxica para los equinos y los rumiantes, también se vuelve tóxica al combinarse con otros medicamentos. Para evitar producir efectos adversos en los animales domésticos se deben tomar en cuenta la LD₅₀: en equinos es de 2 a 3 mg/kg, en ovinos 12 mg/kg, en suinos 16 mg/kg, en caninos 20 mg/kg y en aves de corral 200 mg/kg. Los signos de intoxicación se hacen evidentes cuando se cambia el alimento, los animales dejan de comer (anorexia), presentan dificultades para caminar (ataxia), depresión, diarrea leve, problemas respiratorios (disnea), debilidad y permanecen echados (recumbencia), algunos mueren. En los perros, cerdos y ovejas los síntomas más característicos del envenenamiento por monensina son debilidad muscular y mioglobinuria. Los síntomas de intoxicación se pueden hacer más severos cuando se administran de manera conjunta medicamentos tales como cloranfenicol, eritromicina, sulfas y tiamulina.

Usos: se utiliza contra coccidias. En rumiantes en dosis de 11 a 33 ppm en el alimento se utiliza para mejorar la eficiencia alimenticia y la ganancia de peso (Hammond y Lambert, 1980; Fuentes, 1992, Gómez *et al.*, 1992, Rulz *et al.*, 2001).

Fosfomicina

Este antibiótico fue descubierto en 1969. Es el ácido L-(cis)-1, 2 epoxipropil-fosfónico. Se obtiene de cepas de *Streptomyces fradiae*. Pero en la actualidad se fabrica por síntesis industrial.

Mecanismo de acción: interfiere con la formación de la pared celular bacteriana, es transportado de manera activa al interior de la bacteria, aprovechando al menos 2 mecanismos el

- 1) del alfa-glicerofosfatos que siempre se va a encontrar en las bacterias sensibles y
- 2) de las hexosas fosfatos que se encuentran en algunas especies y requiere ser inducido especialmente por glucosa 6 fosfato. Una vez en el citoplasma, bloquea la biosíntesis de la pared celular bacteriana y causa su muerte. Esta sucede porque inhibe selectiva e irreversiblemente la enzima piruvil transferasa que cataliza la primera reacción en la síntesis de la pared celular.

Espectro Antibacteriano: se le considera de amplio espectro, demostrando efectividad contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* y bacilos Gram (-) *Enterobacter*. También se considera que es relativamente activo contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Escherichia*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Salmonella*.

Farmacocinética: se absorbe PO ó parenteral, la presencia de alimento disminuye la absorción. No se une a proteínas plasmáticas lo que aunado a su bajo peso molecular permite una elevada difusión en tejidos, pasa a placenta y moderadamente la BHE. Se elimina por filtración glomerular y una parte por vía biliar en forma activa.

Resistencia Bacteriana: se puede realizar con facilidad sobre todo cuando se administra solo. Lo anterior obliga a utilizar dosis elevadas sobre todo cuando se medican pacientes afectados por gérmenes gram (-). Y se debe a alteraciones en el mecanismo de transporte a través de la pared celular y el sitio blanco.

Reacciones Adversas: se puede presentar náusea, vómito, diarrea y es menos común la hipersensibilidad (Gonzalez y Saltigeral, 1992; PLM, 1999; Velasco *et al.*, 2003; Fernandez, 2005; Noblis, 2005).

Etambutol

Actúa como antimetabolito e inhibe la síntesis de RNA de *Mycobacterium tuberculosis*. Es un medicamento tuberculostático con máxima actividad en medio con pH neutro.

Se absorbe con facilidad por el tubo GI con 80% de biodisponibilidad y no es afectada por los alimentos, se difunde en tejidos y líquidos incluyendo LCE cuando hay inflamación meníngea. Un porcentaje más bajo es metabolizado por el hígado y parte se excreta por las heces, la mayor parte se elimina por orina.

Es teratogénico, puede causar disminución de la agudeza visual por neuritis óptica, anorexia, vómitos, dolor abdominal, trombocitopenia y signos de SNC.

Toxicidad: no se han reportado efectos tóxicos sistémicos. Los efectos locales tipo eritema y exantema se reportan en menos del 3%.

Dosis: 15 a 25 mg/kg PO c/24 a 72 hrs por 3 a 6 meses, suele combinarse con Isoniacida, Rifampicina, Pirocinamida ó Aminoglucósidos antituberculosos, Fluoroquinolonas.

Los compuestos que tienen Al reducen la absorción. La administración con alimento disminuye la irritación GI (Gonzalez y Saltigeral, 1992; Greene, 2000; Stringer, 2001; Axelsen, 2002).

Mupirocina

Inhibe la síntesis de proteínas y de RNA por bloqueo de la isoleucil sintetasa de RNA. Se obtiene de *Pseudomonas fluorescens*, productora de sustancias denominadas ácidos pseudomónicos A, B, C y D de las cuales el A es la mupirocina.

Espectro: agentes gram (+): *Staphylococcus*, *Streptococcus* gram (-): *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Moraxella* y *Bordetella*. Cuando se aplica en piel hay reducción rápida de la población de gram (+) sensibles, sin permitir el crecimiento de microorganismos resistentes ni gram (-) (Velasco *et al.*, 2003).

Tiamulina

Es un derivado sintético del diterpeno natural pleuromutilina. Tiene una destacada actividad contra bacterias anaeróbicas y micoplasma pero es inactiva contra *Enterobacteriaceae*. Se emplea con exclusividad en animales sobre todo porcinos.

Se emplea como fumarato de hidrógeno en la preparación oral pero se usa como Tiamulina base en el producto parenteral.

La resistencia se da por mutación cromosomal. Existe resistencia cruzada de una vía con la Tilosina, pero la tasa de aparición es significativamente menor a la de Tilosina.

Farmacocinética: sus propiedades farmacocinéticas son similares a la de los Macrólidos. En rumiantes se absorbe con rapidez después de la administración PO, con una Vm de 25 minutos. La Tiamulina es una base orgánica débil lipofílica con un valor de pKa de 7.6, el fármaco penetra bien en las células y se concentra más en la leche que en el suero. La Vm en los caninos después de su administración IM es de 4.7 hrs y las concentraciones séricas son más altas que en otros tejidos, cuando se administra SC las concentraciones fueron más altas y se mantuvieron más tiempo. La Tiamulina se absorbe casi por completo después de la administración PO en monogástricos pero no así en rumiantes ya que es inactivada por la flora ruminal.

Interacciones Medicamentosas: la combinación con fármacos ionóforos (salinomicina y Monensina) produce miotoxicidad primaria, ya que inhiben el citocromo P450 en el hígado.

Efectos Adversos: la inyección IM puede ser irritante, pero las formulaciones en aceite de sésamo no lo son. Vía PO puede ser temporalmente desagradable. Puede llegar a producir dermatitis aguda con eritema cutáneo y prurito intenso.

Usos: Neumonía micoplásmica, disentería, leptospirosis, sinovitis, poliartritis, queratoconjuntivitis, ureaplasmas genitales.

Dosis: ovinos, caprinos y bovinos 20 a 30 mg/kg IV c/3er día con 3 aplicaciones

Porcinos 60 ppm en agua por 3 a 5 días ó 10 a 15 mg/kg IM c/24 hrs por 3 a 5 días.

Nombres comerciales: Tiamutin polv soluble (Hoechst Roussel) Tiamupren premezcla (Ocaldente Vet) (Prescott *et al.*, 2002; PLM, 2004)

RIESGOS Y LIMITACIONES DE LOS ANTIBIÓTICOS

La venta de fármacos antimicrobianos es un gran negocio. En los Estados Unidos se producen anualmente millones de kilogramos de antibióticos con un valor de miles de millones de dólares. Aproximadamente entre un 40 y 50% de estos se añaden en el alimento para ganado.

Un buen ejemplo de resistencia es *Staphylococcus*, en 1946, casi todas las cepas eran sensibles a la penicilina, en la actualidad, la mayoría de las cepas hospitalarias son resistentes a Benzilpenicilina, y algunas ahora también resistentes a meticilina, gentamicina, o ambas, y solo pueden tratarse con vancomicina. Recientemente se han descrito unos pocos casos de *S. aureus* resistente a vancomicina en Estados Unidos y en Japón, si se desarrolla y propaga la resistencia completa a la vancomicina, las infecciones por *S. aureus* pueden ser muy difíciles de tratar.

Este y otros ejemplos como *Mycobacterium tuberculosis* dejan bien claro que la resistencia a fármacos constituye un problema de salud pública extremadamente grave. Muchas de las dificultades son consecuencia del empleo incorrecto de medicamentos. Se calcula que más del 50% de las prescripciones de antibióticos de los hospitales se realizan sin pruebas claras de infección. Muchos médicos han administrado antibacterianos a pacientes diagnosticados de resfriados e infecciones de vías respiratorias superiores, siendo que más del 90% de estos casos son causados por virus. Frecuentemente se administran antibióticos tóxicos de amplio espectro en lugar de antibióticos de espectro reducido para obviar la realización de cultivos y pruebas de sensibilidad, con el consecuente riesgo de efectos secundarios peligrosos, sobre infecciones y selección de mutantes resistentes a fármacos. La situación empeora en los pacientes que no completan su ciclo de Tx. Cuando se interrumpe demasiado pronto un Tx pueden sobrevenir los mutantes resistentes a fármacos.

Otro factor sin duda importante es el empleo de antibióticos en los piensos de los animales. La adición de niveles bajos de antibióticos al alimento del ganado aumenta la eficiencia y la tasa de ganancia de peso en el ganado bovino, porcino y en los pollos, sin embargo esto aumenta también la cantidad de bacterias resistentes a los antibióticos en el tubo digestivo de los animales.

Sugerencia en el uso de antimicrobianos

- § Solo deberá de usarse como profilaxis para individuos y animales con un riesgo real de infección grave.
- § El Tx deberá hacerse con un diagnóstico clínico y microbiológico definitivo. Aunque es probable que se requiera de iniciar antes el Tx, deberá modificarse si esta indicado en el informe de laboratorio.
- § En general es práctica indeseable usar un antibiótico de amplio espectro si el microorganismo infectante es susceptible a uno o más específicos.

- § El tiempo de duración del Tx se completará por el periodo adecuado, de ordinario este nunca deberá de ser menor a 3 a 5 días, pero en algunas enfermedades habrá que continuarlo por semanas.
- § Si no hay respuesta al Tx o es deficiente será necesario enviar una muestra al laboratorio para realizar pruebas de susceptibilidad teniendo especial atención en animales con abscesos o infecciones mixtas
- § En algunos casos de infecciones mixtas se recomienda el uso de dos o más fármacos antimicrobianos y solo cuando estos sean sinérgicos
- § Deberá tomarse en cuenta el periodo o tiempo de suspensión para diferentes antimicrobianos antes que los animales sean sacrificados.

(Hammond y Lambert, 1980; Carter y Chengappa, 1994; Garcia *et al.*, 1994; Prescott *et al.*, 2000; Esteves, 2005; Torrez *et al.*, 2005).

ABREVIATURAS

CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
CBM	Concentración Bactericida Mínima
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
GI	Gastrointestinal
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
IMM	Intramamario
SC	Subcutáneo
PO	"per os" por la boca refiriéndose a la vía oral
LCE	Líquido cerebro espinal
PBP	Proteína fijadora de penicilina
SNC	Sistema nervioso central
BHE	Barrera hematoencefálica
pH	potencial de hidrogeniones
UI	unidades internacionales
hrs	horas
min	minutos
l	litro
T	tonelada
Kg	kilogramo
mg	miligramo
ml	mililitro
g	gramo
m ³	metro cúbico
mm	milimetro
µg	microgramo
Vm	vida media
Vd	volumen de distribución
Tx	tratamiento
T°	temperatura
ECR	enfermedad crónica respiratoria
iny	inyectable
tabs	tabletas
caps	cápsulas
sol	solución
V/V	solución volumen /volumen
LD ₅₀	dosis letal al 50%
PABA	ácido paraaminobenzoico

BIBLIOGRAFÍA

1. Andriole, V.T. 1998. The Quinolones. 2nd Edic. Edit. Academia Press. California, USA.
2. Axelsen, P. H. 2002. Essentials of Antimicrobial Pharmacology. 1a Edic. Edit. Humana Press, Totowa. USA.
3. Bergoglio, R. 1993. Antibióticos. 5ta. Edic. Edit. Médica Panamericana S.A. Argentina.
4. Biberstein, E.L. y Zee, Y. C., 1994. Tratado de Microbiología Veterinaria. Edit. Acribia. España.
5. Blood, D. C. y Radostits, O. M. 1992. Medicina Veterinaria. Volumen I. 7ª. Edic. Edit. Interamericana. Mc Graw- Hill. México.
6. Braselli, L. A. 2005. Antimicrobianos.
www.qb.fecen.uba.ar/microinmano/seminarioantibioticos2.htm
7. Brooks, G. F. Botel, J. S. y Morse, S. A. 2000. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 16ª. Edic. Edit. El Manual Moderno. México.
8. Carter, G. R. y Chengappa, M. M. 1994. Bacteriología y Micología Veterinarias. 2ª. Edic. Edit. El Manual Moderno, S. A. de C. V. México.
9. Chambers, H. F. 2003. Capítulo 43. Antimicrobianos: Consideraciones Generales. Capítulo 46. Aminoglucósidos y Capítulo 47. Inhibidores de la Síntesis de Proteínas y Otros Antibacterianos. En Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª Edic. Edit. Mc Graw Hill. México.
10. Chordi, C. A. 2005. Antibióticos.
www.edu-micro.usal.es/achcoleccion/Antibioticos%203%20htm/sld002.htm
11. Del Pozo, G. E. 2005. Antibioterapia. www.gallo.ugr.es/-farma/guion65med.htm
12. Esteves A. 2005. Información Médica.
[Http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema10/bioterapia3.htm](http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema10/bioterapia3.htm)
13. Fernández, I. 2005. El Médico Interactivo.
[Http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema10/bioterapia3.htm](http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema10/bioterapia3.htm)
14. Fuentes, H. V. 1992. Farmacología y Terapéutica Veterinarias. 2ª. Edic. Edit. Interamericana Mc Graw- Hill. México.
15. García, S. E. 2005. Mi Farmacia.
[Http://www.mifarmacia.es/recursosydirecciones/medicamentos%20%20alimentos.htm](http://www.mifarmacia.es/recursosydirecciones/medicamentos%20%20alimentos.htm)
16. García, M. P., Fernández, B. M. y Paredes, S. F. 1994. Microbiología Clínica Práctica. 2ª Edic. Edit. Servicio de Publicaciones Universidad de Cádiz. España.
17. García, V. S. 2001. Mecanismos de resistencia Bacteriana en: Principios de la Antibioterapia (Ruiz, C. G.) FES -C. UNAM. México.

18. García, V. S. 2002. Mecanismos de Resistencia Bacteriana en: Memorias del 4to. Curso de Actualización de Antibioterapia en Medicina Veterinaria. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. Campo 4. UNAM. México.
19. Gómez, S. J., Mosqueda, T. A. y Ocampo C. L. 1992. Terapéutica Avícola. 2ª. Edic. Edit. Laboratorios Hoechst. México.
20. González, S.N. y Saltigeral, S.P. 1992. Guía de Antimicrobianos, Antivirales, antiparasitarios y Antimicóticos. 3ª. Edic. Edit. Mc Graw- Hill Interamericana. México
21. Greene, C. E. 2000. Enfermedades Infecciosas en Perros y Gatos. 2ª. Edic. Edit. Mc Graw- Hill Interamericana. México.
22. Hammond, S. M. y Lambert, P. A. 1980. Antibióticos y Acción Antimicrobiana. 1ª Edic. Edit. Omega. España.
23. Ingraham, J. L. y Ingraham, C. A. 1998. Introducción a la Microbiología. Volumen 2. Edit. Reverté, S.A. España.
24. Katzung, B. G. 2002. Farmacología Básica y Clínica. 8ª Edic. Edit. Manual Moderno. México.
25. Koneman, E. W., Allen, S. D., Janda, W. M., Schreckenberger, P. C. y Winn, W. C. 1997. Diagnóstico Microbiológico. 5ª. Edic. Edit. Médica Panamericana. España.
26. Kuklinski, C. 2000. Farmacognosia. Edit. Ediciones Omega S. A. Barcelona España.
27. Lees, P., Shojae, F. Abadi, A. 2002. Capítulo 38. Principios de Antibioticoterapia y Capítulo 37. Antimicrobianos que Inhiben la función de los Ácidos Nucleicos. En Farmacología y Terapéutica Veterinaria de Botana. L. L. 1ª Edic. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. España.
28. Lemus, L. M. 2002. Capítulo 36. Antimicrobianos que Inhiben la Síntesis de Proteínas. En Farmacología y Terapéutica Veterinaria de Botana L. L. 1ª Edic. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. España.
29. Licea, V. A. 2002. Estructuras Bacterianas en: Memorias del 4to. curso de Actualización de Antibioterapia en Medicina Veterinaria. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. Campo 4. UNAM. México.
30. Litter, M. 1980. Farmacología Experimental y Clínica. 5ª Edic. Edit. El Ateneo S. A. Argentina.
31. Lullmann, H. K. y Mohr, K. B. 2004. Atlas de Farmacología. 2ª Edic. Edit. Masson. España.
32. Martin, J. T. 2002. Capítulo 34. Sulfamidas y Diaminopirimidinas y Capítulo 35. Antimicrobianos que Actúan en la Pared Bacteriana. En Farmacología y Terapéutica Veterinaria de Botana. L. L. 1ª Edic. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. España.
33. Navarro, M. M. 2002. Sulfonamidas y Pirimidinas en: Memorias del 4to. curso de Actualización de Antibioterapia en Medicina Veterinaria. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. Campo 4. UNAM. México.
34. Noblis, L. 2005. Microbiología. www.microbiologia.com.ar/antimicrobianos/general.php

35. Omura, S. 2002. *Macrolide Antibiotics*. 2ª Edic. Edit. Academic Press. USA
36. Orsini, J. A. y Divers, T. J. 2000. *Manual de Urgencias en la Clínica Equina Tratamiento y Técnicas*. 1ª Edic. Edit. Harcourt Espana.
37. Ortega, L., García, V. y Cruz, S. 1997. *Manual de Prácticas de Microbiología Veterinaria*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. Capo 4. UNAM. México.
38. Petri, W. A. 2003. Capítulo 44 Sulfonamidas, Trimetoprim- Sulfametoxazol, Quinolonas y Fármacos contra Infecciones de Vías Urinarias. Capítulo 45. Penicilinas Cefalosporinas y Otros β – lactámicos y Capítulo 48. Fármacos Usados en la Quimioterapia de la Tuberculosis, la Enfermedad Causada por el Complejo de *Mycobacterium avium* y la Lepra. En Goodman & Gilman *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10ª Edic. Edit. Mc Graw Hill. México.
39. Prescott J. F., Baggott, J. D. y Walker, R. D. 2002. *Terapéutica Antimicrobiana en Medicina Veterinaria* 3a Edic. Edit. Inter-Médica. Argentina.
40. Prescott, L. M., Harley, J. P. y Klein, D. A. 2000. *Microbiología*. 4ª. Edic. Edit. Mc Graw- Hill Interamericana. Madrid, España.
41. PLM. 1999. *Vademecum de Medicamentos Antiinfecciosos*. 2ª. Edic. México.
42. PLM. 2004. *Prontuario de Especialidades Veterinarias*. 24ª. Edic. México.
43. Pommerville, J. C. 2004. *Fundamentals of Microbiology*. 7ª Edic. Edit. Jones and Bartlett Publishers. Canada.
44. Ruíz, C. J., Villegas Ch. L., Serna, H. O. y De la Cruz T. V. 2000. *Manual de Quimioterapia (Antibióticos) en Medicina Veterinaria*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. Campo 4. UNAM. México.
45. Ruíz, C. J. 2000. *Principios de la Quimioterapia*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. UNAM. México.
46. Ruíz, C. G., Villegas Ch. L. y Serna, H. O. 2001. *Bases de la Farmacología Veterinaria* 2ª. Parte. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, campo 4. UNAM. México.
47. Stanier, R. Y., Ingraham, J. L., Wheelis, M. L. y Painter, P. R. 1996. *Microbiología* 2ª Edic. Edit. Reverté, S. A. España.
48. Stringer J. L. 2001. *Basic Concepts in Pharmacology: A student's Survival guide*. 2ª Edition. Edit. Publishing for Mc Graw- Hill USA.
49. Sumano, I. H., Ocampo, C. L. y Pulido, G. E. 2000. *Manual de Farmacología Clínica para Pequeñas Especies*. Ediciones Cuellar.
50. Sumano, L. H. y Ocampo, C. L. 1997. *Farmacología Veterinaria*. 2ª. Edic. Edit. Mc Graw - Hill Interamericana. México.
51. Tórtora, G. J., Funke, B. R. y Case, C. L. 2003. *Microbiology*. 8 Edition. Edit. Pearson Benjamín Cummings. USA.

52. Trejo, N. S. 2002. La Importancia del Antibiograma en Medicina Veterinaria en: Memorias del 4to. Curso de Actualización de Antibioterapia en Medicina Veterinaria. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. Campo 4. UNAM. México.
53. Troldenier, H. 1980. Antibióticos en Medicina Veterinaria. 1ª Edic. Edit. Acribia. España.
54. Velasco, M. A., San Roman, B. L., Serrano, M. J., Martínez, S. R. y Cadavid, T. M. 2003. Farmacología Fundamental. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. España.
55. Wanamaker, B. y Pettes, C. 2000. Applied Pharmacology for the Veterinary Technician. 2a . Edic. Edit. W. B. Saunders Company. USA.