



11
27

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

RECIBIDA EN LA SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
MEXICO D.F. A LAS 10:00 HORAS DEL DIA 10 DE MARZO DE 1988

**BASES FARMACOLOGICAS
DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA
EN LOS BOVINOS. ESTUDIO
RECAPITULATIVO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA

ADRIANA ALTAMIRANO BAUTISTA

Asesor: M. V. Z. PH. D Héctor Sumano López



MEXICO, D F.

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

C O N T E N I D O

	PAGINA
RESUMEN.....	1
I. BASES FARMACOLOGICAS.....	2
II. EFECTOS DE LOS ANTIBACTERIANOS.....	6
III. ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN LOS BOVINOS.	9
A PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS.....	9
B AMINOGLICOSIDOS.....	16
C TETRACICLINAS.....	23
D CLORANFENICOL.....	31
E MACROLIDOS, LINCOMICINA Y ESPECTINO- MICINA.....	35
F TIAMULINA.....	41
G NITROFURANOS.....	44
H POLIMIXINAS.....	46
I SULFONAMIDAS.....	50
IV. CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA QUIMIO TERAPIA DE LAS ENFERMEDADES BACTERIANAS EN LOS BECERROS.....	59
V. TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO DE LAS MASTI TIS.....	64
A AGENTES ETIOLOGICOS.....	66
B USO Y COMBINACIONES DE LOS ANTIBIOTI COS.....	68
C PAPEL DE LOS ANTI-INFLAMATORIOS COR- TICOSTEROIDES EN LA MASTITIS.....	70
D ANTIBIOTICOS DURANTE EL SECADO DE LAS VACAS.....	72
E TRATAMIENTO DE LA MASTITIS POR VIA SISTEMICA.....	73
LITERATURA CITADA.....	77
FIGURAS.....	91
CUADROS.....	101

RESUMEN

ALTAMIRANO, BAUTISTA ADRIANA. Bases farmacológicas de la antibiótico-terapia en los bovinos. Estudio recapitulativo (bajo la dirección de: Héctor S. Sumano López).

El presente trabajo constituye un estudio recapitulativo - con el fin de unificar los trabajos que sobre la antibiótico-terapia en los bovinos, ha sido publicada en otros países, así como el conocimiento vertido en los textos de farmacología para llevar a cabo un estudio retrospectivo a 15 años, con el fin de ordenar y dar a conocer lo que a la fecha se sabe sobre el carácter práctico del uso de esta disciplina.

Se citan 112 referencias obtenidas en textos de la biblioteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, - en artículos obtenidos de la hemeroteca de la misma Facultad y por el Sistema de Investigación Bibliográfica del -- Centro de Información Científica y Humanística (CICH) de - la Universidad Nacional Autónoma de México.

I. BASES FARMACOLOGICAS.

Quizá una de las facetas de la clínica bovina y la farmacología en general que más controversias suscitan, sea la referente a la quimioterapia o antibiótico-terapia de las enfermedades bacterianas. La selección del antibacteriano adecuado para cada caso depende de muchos factores (17,23); dado el amplio espectro de muchos antibióticos, no es difícil tener éxito con el uso a priori de ellos. Sin embargo, para muchos otros casos se requiere una selección cuidadosa considerando varios factores. La sensibilidad específica de las bacterias (9,23) es, evidentemente, un criterio prioritario; no obstante de comparable importancia resulta el conocimiento de la difusión del antibiótico a los tejidos afectados (8,9,23). Por añadidura deberán tomarse en cuenta la edad y salud del animal (8,17,59) así como las características de la presentación farmacéutica disponible, la toxicidad del medicamento e inevitablemente la relación costo-beneficio (23). Así, es inútil utilizar un antibiótico potente por vía oral si su biodisponibilidad es limitada o no difunde al tejido afectado. También es aconsejable revivizar la farmacología básica del medicamento y considerar su liposolubilidad, pKa y pH (8,23). De tal suerte, debe recordarse que los tejidos con pH ácido (menor al 7.4 del resto del cuerpo) concentrarán antibióticos básicos por ionización aumentada. Un ejemplo importante es la glándula mamaria, cuyo pH puede fluctuar de 6.5 a 7.0 si se considera que los macrófilos tienen un pH alcalino (22,23) se podrá deducir que su concentración será mayor en la glándula mamaria que en

la sangre, a una proporción de aproximadamente 4:1 respectivamente (p.ejm. la eritromicina) (22,23). En el cuadro 1 se presenta una relación de las proporciones de antibiótico en tejido/sangre y estas relaciones pueden ofrecer una pista útil para ajustar las dosis en infecciones susceptibles a un determinado fármaco. Esto es, que si la bacteria es sensible pero el antibiótico no penetra adecuadamente al tejido en cuestión, será necesario elevar la dosis.

Por otro lado, es menester hacer énfasis que la dosis debe ser la adecuada y esto incluye al intervalo de dosificación (23). La subdosificación es causa frecuente de conclusiones erróneas acerca de la relación sensibilidad-resistencia bacteriana (63). Por esta razón es importante señalar que no existe una dosis óptima única para un antibiótico dado. Además muchas otras variables impiden la recomendación de una dosis óptima única. Tal es el caso de la resistencia microbiana (63), virulencia de la patología (23), etc. Evidentemente, la hipofunción renal o hepática pueden hacer que se requiera una dosis disminuida.

Para asistir al Médico Veterinario en la dosis y el intervalo de dosificación que debe utilizar se presenta en el cuadro 2 una relación de pruebas de sensibilidad bacteriana in vitro en términos de concentraciones mínimas inhibitorias; aunque siempre es recomendable inducir mediante una dosificación mayor una concentración ligeramente superior a la mínima inhibitoria (9,23). En el cuadro 3 se presentan las dosis y los intervalos de dosificación habitual de diferentes antibióticos, mismos que pueden modificarse de acuerdo con las necesidades -

particulares ya que en múltiples ocasiones es más útil acortar el intervalo de dosificación más que aumentar la dosis, - en especial en el caso de presentaciones farmacéuticas de lenta absorción, donde también es recomendable aumentar la dosis. Esto es posible siempre y cuando se contemple la toxicidad del antibiótico.

En este punto puede resultar conveniente hacer una consideración adicional acerca de la dosificación. La mayoría de los antibióticos tienen una cinética de primer orden, lo que significa que entre mayor sea la dosificación, mayor será la eliminación (9), de tal suerte que inyectando 100% más del antibiótico, solo se logrará de un 10-15% de alargamiento del - intervalo de dosificación con la desventaja de inducir un probable efecto tóxico agudo. En condiciones normales, con funcionamiento renal y hepático sin alterar la forma de aumentar los niveles plasmáticos de un fármaco es acortando el intervalo de dosificación (23). En casos de choque septicémico es - posible incluso llegar a la concentración plasmática máxima terapéutica administrado 7 veces seguidas la dosis indicada pero a un intervalo de dosificación equivalente a la vida media del fármaco. Por ejemplo, la vida media de la sulfaclopiridazina en las vacas es de 70 minutos y su intervalo de dosificación es de cada 8-12 horas (4,23). Si se administran 150 - mg/Kg de dicha sulfonamida por vía I.V. cada 70 minutos por - 7 veces se logrará la concentración máxima posible. Este procedimiento es evidentemente arriesgado y solo deberá utilizarse en casos de septicemia, cuando se requiera de un tratamiento heroico. Posterior a las 7 aplicaciones se recomienda pa-

sar al intervalo de dosificación normal.

Debido a que la cinética de estos antibióticos es de primer orden, la dosificación repetida a intervalos terapéuticos difícilmente inducirá acumulación y dependiendo de la dosis se tenderá a llegar a una meseta en las concentraciones plasmáticas (9) como se muestra en la figura 1.

Considerando lo anterior, la dosificación se tornará tóxica cuando el tratamiento sea muy prolongado y a grandes dosis, aunque en cada caso intervendrá la toxicidad intrínseca del producto y la susceptibilidad del paciente. Por ejemplo, se ha visto que la lincomicina a concentraciones tan bajas como 9.5 p.p.m. puede inducir problemas digestivos en el ganado incluyendo letargia, ataxia y diarrea (22). Algunos detalles más sobre toxicidad medicamentosa se presentan en la sección correspondiente a cada grupo. Todas las dosificaciones, el espectro de los antibióticos y sus características cinéticas se resumen en los cuadros 1, 2 y 3.

II EFECTOS DE LOS ANTIBACTERIANOS.

Los antibióticos y agentes quimioterapéuticos (la diferencia en la denominación se debe a que los primeros derivan de microorganismos y los segundos son sintéticos) se clasifican para fines prácticos conforme a su espectro (17). Los de espectro reducido son activos contra Gram positivos o Gram negativos (9,17). Los primeros incluyen a la penicilina G y V, la meticilina, la cloxacilina, la eritromicina, la tilosina, la lincomicina, la clindamicina y la bacitracina (17,22,53,80). Los activos contra Gram negativos incluyen a la estreptomycin, la dihidroestreptomycin, la espectinomycin, la polimixina B y E (colistina) (23,31,49,52,109,110). Los antibióticos de amplio espectro (activos contra Gram positivos y Gram negativos) son la ampicilina, la amoxicilina, la carbenicilina, la cefalotina, la cefalexina, la kanamicina, la neomicina, la gentamicina, las tetraciclinas, las sulfonamidas y el cloranfenicol (4,9,17,59,83,95,103).

Los antibióticos pueden ser bactericidas (que destruyen a la bacteria) o bacteriostáticos (que detienen su crecimiento) (9,17). En vista de esto resulta poco racional administrar inhibidores de las defensas como los glucocorticoides junto con agentes bacteriostáticos (17). Los agentes bactericidas son: las penicilinas, las cefalosporinas, los aminoglicósidos, la bacitracina, la polimixina B, las sulfonamidas-trimetoprim (12,17,53,54). Los agentes bacteriostáticos son: las tetraciclinas, el cloranfenicol, los macrólidos, la lincomicina y la clindamicina, las sulfonamidas y la espectinomycin. Empero,

algunos de estos agentes bacteriostáticos como la eritromicina, el cloranfenicol y las tetraciclinas pueden ser bactericidas a concentraciones elevadas y con ciertas bacterias (53),

En ocasiones, pueden combinarse dos fármacos para lograr un efecto conjunto definido como suma; si el efecto de ambos por separado es igual a la suma de sus efectos en conjunto. Se logrará sinergismo si los efectos por separado son menores al observado con su administración conjunta y se obtendrá un antagonismo si el efecto conjunto es menor a la suma de los efectos por separado (9,17). A continuación se listan algunos ejemplos:

Adición o suma,

- Sulfonamidas con tetraciclinas,
- Combinación de sulfonamidas (p.ejem. trisulfa),
- Bacitracina con polimixina B,

Sinergismo

- Sulfonamidas con trimetoprim.
- Aminoglicósidos con penicilinas, como en el caso de la penicilina-estreptomina, ampicilina-kanamicina, ampicilina-gentamicina, carbenicilina-gentamicina, carbenicilina-amikacina, ticarcilina-tobramicina.
- Lincomicina con espectinomicina, con bacitracina, con neomicina ó con polimixina.
- Tetraciclinas con sulfonamidas.
- Estreptomina con tetraciclinas,
- Penicilina con probenicid (mejor definido como potencialización).

- Polimixina E con eritromicina, con cloranfenicol, con bacitracina, con penicilina, con novobiocina ó con neomicina.
- Sulfonamidas con aspirina (potencialización).
- Nifuraldeazona con subsalicilato de bismuto.

Antagonismos.

- Penicilina con tetraciclina, con cloranfenicol, con eritromicina, con aminoglicósidos, ó con hidrocortisona.
- Tetraciclina con neomicina, con vancomicina, con ristocetina, con bacitracina, con estreptomina solo contra Salmonella spp: con cloranfenicol para Salmonella spp, ó con iones bivalentes y trivalentes (Ca, Fe, Cu, Hg, etc.).
- Cloranfenicol con neomicina, con bacitracina, con ristocetina, o novobiocina, o vancomicina, ó sulfonamidas hipoglucemiantes.
- Eritromicina con neomicina, con bacitracina, con vancomicina, con ristocetina, ó con lincomicina.
- Estreptomina con cloranfenicol para Salmonella spp.
- Cefaloridina con aminoglicósidos o con furosemda.
- Aminoglicósidos con polimixina B.
- Furazolidona con inhibidores de las monoaminoxidasas.
- Sulfonamidas con benzocafna.
- Carbenicilina con kanamicina.
- Lincomicina con kaolin.
- Oxitetraciclina con metronidazol, (9,12,17,53,54,55).

III. ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN LOS BOVINOS.

A. PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS.

Estos dos grupos se conocen como antibióticos β lactámicos, incluyen a las benzilpenicilinas, las ureidopenicilinas, las isoxazolilpenicilinas y las amidinopenicilinas; igualmente se incluyen en este grupo a los inhibidores de las enzimas lactamasas, como es el caso del ácido clavulánico (17, 54, 80, 83). Este grupo tiene una gran actividad bactericida y aún la penicilina G o benzilpenicilina sigue siendo de gran utilidad (54,83)

A grandes rasgos, se puede resumir el mecanismo de acción de estos antibióticos al considerar que se unen a la pared bacteriana impidiendo su regeneración y promoviendo su destrucción (inhibición del ácido lipoteicoico) (29,54,80,83).

La capacidad de unión de los antibióticos β lactámicos a la pared bacteriana determinará su espectro (80,83). De esta forma, las penicilinas naturales iniciales y las resistentes a las β lactamasas tendrán únicamente un espectro reducido (Gram positivo) (80); mientras que los nuevos antibióticos desarrollados tienen mayor capacidad de difusión y pueden penetrar hasta la pared bacteriana de una gran variedad de microorganismos (17,80); tal es el caso de la ampicilina, la amoxicilina y la carbenicilina (61,78,83). En el caso de las cefalosporinas estas se consideran de amplio espectro y son resistentes a las β lactamasas (28,29,80,83). Al igual que las penicilinas, generalmente tienen un amplio margen de seguridad (29).

A partir de 1957-1959 cuando se identifica plenamente la estructura química de los antibióticos β lactámicos se abre el camino para la generación de una gran cantidad de compuestos semisintéticos (17).

La enorme cantidad de antibióticos disponibles en el mercado haría inútilmente extensa esta presentación, por lo que se consideró de utilidad presentar únicamente los aspectos relevantes de las penicilinas y las cefalosporinas que han sido utilizadas en los bovinos, aún cuando no se disponga de ellas en el mercado nacional. En el cuadro 3 se detallan las dosificaciones de estos antibióticos.

Las penicilinas se encuentran ionizadas en el plasma, por lo que, en general su distribución en los tejidos está algo limitada (17,54). La unión de las penicilinas a las proteínas plasmáticas fluctúa entre 16% - 22% y hasta 80% para la cloxacilina (8). Al respecto, destaca la amoxicilina que tiene mejor distribución que la ampicilina y su biodisponibilidad es de las mejores del grupo de las penicilinas (78,101).

Se reconoce que los niveles sanguíneos mínimos de la penicilina G son de 0.03 a 0.05 UI/ml o bien de 0.02 a 0.03 $\mu\text{g/ml}$. Estos niveles son bacteriostáticos y 0.05 $\mu\text{g/ml}$ resultan bactericidas (89). Aunque en realidad, estos niveles deben ser superados muy a menudo para lograr el efecto terapéutico y las concentraciones adecuadas en los tejidos.

En la figura 2 se presenta una gráfica de la eliminación de las diferentes penicilinas después de la administración de 6 000 000 UI de las diferentes sales. Al parecer, las sales yodohidrato-dietilaminoetil-ester de penicilinas alcanzan las

concentraciones más elevadas posibles de las penicilinas naturales e incluso pueden llegar en concentraciones terapéuticas a la leche (89,90,91).

Como ya se mencionó, las penicilinas no difunden bien a los tejidos, atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica y en casos de meningitis se aconseja la administración intratecal de soluciones isotónicas de penicilina (20 000 a 50 000 UI/ml). Solo dosis muy elevadas atraviesan la barrera placentaria y tampoco se logran niveles adecuados en el peritoneo y en las membranas sinoviales por lo que, de ser necesaria para infecciones en estos sitios deberán aplicarse intraperitonealmente e intrarticularmente (17).

En el cuadro 4 se detallan las concentraciones tisulares de tres formas de penicilina G administradas a los becerros a razón de 12 000 UI/kg.

Se ha comentado que las penicilinas naturales no resultan útiles aplicadas por vía parenteral para el tratamiento de las mastitis porque su difusión a este tejido es pobre (90). Sin embargo, se les puede aplicar en forma intramamaria (300 000 UI/cuarto de penicilina procaína cada 24 horas). No obstante, las concentraciones tisulares de las penicilinas naturales a nivel del endometrio sugieren que este antibiótico alcanza niveles terapéuticos, logrando una concentración más homogénea que si se le aplicara por vía intrauterina (7,67).

Con el desarrollo de las resistencias bacterianas se impulsó la investigación y se generaron las penicilinas resistentes a las β lactamasas (83). Por su uso destacan la oxacilina y la cloxacilina, las cuales tienen la ventaja adicional de --

ser estables en medio ácido (83). Sus concentraciones mínimas inhibitorias son similares o ligeramente superiores a las señaladas para la penicilina (83). En este país, no se dispone de una presentación comercial de la cloxacilina. Sin embargo, se ha utilizado con mucho éxito para el tratamiento de la mastitis a razón de 200 mg/cuarto de cloxacilina sódica cada 24 horas o 500 mg/cuarto de cloxacilina benzatina cuando se requiere de larga duración por ejemplo, 3 a 4 semanas (37,45).

La cloxacilina en su sal benzatina se ha utilizado también para el tratamiento de la queratoconjuntivitis (Moraxella bovis), a razón de 120 mg instilados en el saco inferior de la conjuntiva. Este procedimiento se repite cada 24 a 48 horas con un notable porcentaje de eficacia (25).

Uno de los fármacos más utilizados en esta época es la ampicilina y más recientemente la amoxicilina (83). Ambos productos penetran fácilmente las barreras fisiológicas. Tienen un amplio espectro y por ello resultan útiles para la mayoría de las enfermedades que afectan a los becerros (61,83,101). Al parecer la amoxicilina es más potente y se distribuye mejor que la ampicilina. Por vía oral solo se puede administrar a los becerros lográndose buenos niveles de absorción e incluso terapéuticos (83).

Se ha demostrado que la ampicilina administrada por vía oral induce niveles adecuados de una gran variedad de tejidos incluyendo el tracto digestivo (101). Un dato interesante de la ampicilina es que administrada por vía oral a dosis de 400 mg puede lograr concentraciones de 250 µg/ml en el retículo, lo que puede significar una buena opción cuando se intenta preve-

nir infecciones en la retículo pericarditis traumática (61).

Por otro lado, la amoxicilina tiende a concentrarse en el abomaso y no tanto en el retículo (78). En general, la amoxicilina es un antibiótico superior a la penicilina (83). En la figura 3 se muestran las concentraciones de la amoxicilina administrada por vía oral en los becerros (78). Destaca la concentración de amoxicilina en el tracto digestivo (a partir de la bilis) y en la orina, mientras que en la figura 4 se muestran las concentraciones de amoxicilina en el suero, la grasa, el pulmón y la piel, y en este caso destaca la baja concentración de amoxicilina en los pulmones. Es quizá por esta razón que la amoxicilina ha resultado tan eficaz para el tratamiento de las diarreas en los becerros (27), incluyendo la salmonelosis utilizando dosis de 20 mg/Kg el primer día y 10 mg/Kg durante 4 o 5 días cada 12 horas (77).

Otras penicilinas que han sido utilizadas en los bovinos es la carbenicilina y la ticarcilina que son capaces de actuar en contra de Proteus spp, Enterobacter spp y Pseudomonas spp (80). Las concentraciones mínimas inhibitorias para estas bacterias son de 25 a 50 µg/ml. Aunque no hay estudios cinéticos precisos se pueden administrar por vía intravenosa 3 g de carbenicilina por animal adulto cada 4 horas (67,80).

En cuanto a las cefalosporinas cabe destacar que pueden considerárseles como el grupo antibiótico de más prolificidad; de tal manera que a la fecha existen ya 5 generaciones de cefalosporinas derivadas del microorganismo originalmente encontrado por Brotzú en el desagüe de una provincia de Cerdeña, el Cephalosporium acremonium (17,29,83).

Por vía sistémica, estos compuestos tienen un mayor volumen de distribución que las penicilinas y se distribuyen incluso a los tejidos blandos y poco perfundidos. De tal suerte -- que se puede postular que las cefalosporinas son los medicamentos de elección para las osteomielitis, las prostatitis, las infecciones cutáneas, las neumonías intersticiales y por su -- forma de excreción para las infecciones renales (17).

Aunque en nuestro país no existen las cefalosporinas comercialmente disponibles para el ganado bovino, cabe destacar que por su efecto pueden significar la diferencia en muchas infecciones. Por vía inyectable se dispone de la cefalotina, la cefaloridina, la cefasolina, el cefacetrilo, la cefapiridina, el cefamandol, la cefaxítina, la cefuroxima y la cefotaxima -- (23,29,80).

En términos generales la dosis de las cefalosporinas es -- de 10 a 15 mg/Kg 2 o 3 veces al día, lo que brinda concentraciones plasmáticas de 3 a 20 $\mu\text{g/ml}$ (23). Por su cinética, las cefalosporinas al igual que las penicilinas se eliminan por el riñón, pero en el caso de las cefalosporinas, estas pueden -- ser nefrotóxicas sobre todo cuando se les asocia con diuréticos -- como la furosemida y el ácido etacrínico (80,83) y además -- son eliminadas más lentamente e incluso biotransformadas por -- deacetilación en el riñón (83).

Por el elevado costo de estos medicamentos el uso más común que encuentran en la clínica bovina es como agente de uso intramamario, en donde destacan el cefalonium, el cefamandol y la cefapiridina sal benzatina, sobre todo para los procedimientos de secado, ya que en base oleosa su eliminación es lenta --

(28,29,48), como se muestra en la figura 5.

En realidad las penicilinas muestran una toxicidad casi nula. En ocasiones se ha informado de reacciones alérgicas -- (15,97) sobre todo de índole crónica con dermatitis diversas, diarrea e inflamación de los ojos, belfos y pezuñas (97).

Por el contrario, las cefalosporinas, aunque tienen un -- amplio margen de seguridad pueden llegar a producir nefrotoxicidad o hacer más evidente una nefritis subclínica (80,83) sin embargo, tanto por el poco uso sistémico de las cefalosporinas en la clínica bovina como por su amplio margen terapéutico no existen informes de tal toxicidad.

A diferencia de lo que ocurre en los humanos, parece ser que las cefalosporinas ejercen un efecto protector a la toxicidad de los aminoglicósidos en los animales (80). Este punto parece estar en discusión ya que en los humanos es bien conocida la acción nefrotóxica de la combinación cefalosporinas-aminoglicósidos (80,83).

Ni las penicilinas en general ni las cefalosporinas parecen tener efectos tóxicos en el feto y pueden ser utilizadas durante la preñez (79), como se muestra en los cuadros 5 y 6.

B) AMINOGLICOSIDOS.

En 1944 se aisló del Streptomyces griseus la estreptomici-
na como resultado del aislamiento y cultivo de más de 10 000 -
muestras. Este hallazgo le valió el Premio Nobel al Dr. Waks-
man (17,53).

En este grupo se incluyen los siguientes antibióticos: --
estreptomina, dehidroestreptomina, neomicina, kanamicina, -
gentamicina, amikacina, netilmicina y tobramicina (31,58).

Son compuestos poliacetónicos que no se absorben del tra-
cto gastrointestinal y difunden pobremente al sistema nervioso-
central (16, 23, 31). Se unen poco a las proteínas plasmáti-
cas; se distribuyen en el fluido extracelular y se excretan --
por el riñón sin ser biotransformados (31). Son inhibidores -
la síntesis proteica por interacción en la unidad ribosomal en
la unidad ribosomal 30S. Tienen además un efecto sobre la mem-
brana, lo que seguramente explica en parte su efecto bacterici-
da (31,53).

La resistencia bacteriana a los aminoglicósidos depende -
de la síntesis de las enzimas inactivantes que por lo general-
acetilan, fosforilan y metilan a la molécula (31,53). La re-
sistencia a uno de ellos generalmente significa la resistencia
cruzada con los demás.

Existen pocas diferencias entre los aminoglicósidos; to-
dos ellos se excretan por vfa renal mediante filtración glome-
rular (17, 31,53) y este grupo se caracteriza por tener un re-
ducido margen de seguridad (31,58).

Los efectos tóxicos de los aminoglicósidos incluyen ototo

xicidad y nefrotoxicidad (17,31,32). Aparentemente la ototoxicidad se presenta en individuos que tienen una lesión renal -- previa que permite una acumulación en el plasma de los aminoglicósidos (31). Es más probable que la estreptomícina dañe la porción vestibular del 8^o par craneal mientras que la dihidroestreptomícina y la kanamicina dañen la porción auditiva de dicho par craneal (31). De todos los aminoglicósidos, la gentamicina es la más nefrotoxica y en última instancia la estreptomícina; otro producto que tiene poca toxicidad renal siendo un aminoglicósido es la netilmicina (31,58). En el cuadro 7 se muestran los sitios donde lesionan con mayor proporción los diversos aminoglicósidos.

Los aminoglicósidos han sido utilizados para el tratamiento de enfermedades sistémicas en donde el agente etiológico -- sea un Gram negativo de preferencia (23,31,58), a pesar de que se considere a algunos de ellos, como la gentamicina, antibióticos de amplio espectro (17,49,52).

Sin embargo, los aminoglicósidos por su estrecho margen de seguridad representan un dilema para los clínicos ya que, es innegable su eficacia antibacteriana pero casi siempre está acompañada de un efecto tóxico (31).

En México, los aminoglicósidos que se usan por vía sistémica son principalmente: la estreptomícina, la dihidroestreptomícina, la gentamicina y la amikacina*. En otros países existen presentaciones parenterales de kanamicina y neomicina sin embargo, debido a su nefrotoxicidad estas presentaciones no -- las hay en el país. Definitivamente se ha considerado que los

aminoglicósidos por vfa parenteral tienen una distribución pobre a la glándula mamaria y en el caso de ser elegidos para el tratamiento contra una mastitis se recomienda su aplicación intramamaria (57). Algunos de los aminoglicósidos han sido utilizados por vfa intrauterina por ejemplo, se han logrado magníficos resultados en las endometritis infecciosas de segundo grado utilizando la gentamicina a razón de 200 mg diluidos en 50 a 100 ml (38). La misma gentamicina se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la mastitis a razón de 100 a 500 mg/cuarto divididos en 10 a 20 ml de solución salina fisiológica, repitiendo el tratamiento cada 24 horas. Incluso, se ha utilizado la gentamicina en vacas normales en el postparto por vfa intrauterina para aumentar la fertilidad al primer servicio (38). Se ha demostrado que las concentraciones de gentamicina logradas con la administración de 200 mg no son espermatocidas (38). Es de señalar que la gentamicina es una magnífica opción para el tratamiento de las infecciones oculares en el ganado y las presentaciones farmacéuticas van desde un colirio hasta los preparados de liberación sostenida insertados en el párpado (86).

Otros aminoglicósidos han sido utilizados para el tratamiento de endometritis en el ganado sin embargo, al parecer la eficiencia reproductiva disminuye, como en el caso del tratamiento de las endometritis secundarias por neomicina, a razón de 1 g cada 24 horas (42).

En la actualidad por su amplio espectro y gran actividad antibacteriana, la gentamicina ha desplazado como agente de elección a los demás aminoglicósidos (52). Sin embargo, exis-

ten informes del uso de neomicina y kanamicina para el tratamiento de las enfermedades respiratorias en el ganado, en particular en los becerros; a razón de 2.2 mg/Kg cada 12 a 24 horas, en ambos casos (3, 16).

Es de señalarse que para obtener un efecto de los aminoglicósidos a nivel del tracto gastrointestinal su aplicación deberá ser por vía oral y es únicamente en el caso de los becerros en los cuales el rumen no representa aún un problema (16). Los aminoglicósidos no difunden a niveles terapéuticos hacia el lumen intestinal por lo que si se les aplica parenteralmente el mayor efecto será sistémico, en particular a nivel sanguíneo (17).

Se sabe bien que la mayoría de las combinaciones de los aminoglicósidos con las penicilinas resultan sinérgicas (17) - en particular, destaca la muy conocida sinergia de penicilina-estreptomina (31) y quizá, para las infecciones por Pseudomonas spp, la combinación gentamicina-carbenicilina (17). En este último caso es importante señalar que los antibióticos no deben ser administrados simultáneamente o en la misma jeringa pues son químicamente incompatibles (17).

Un aspecto relevante de la farmacología de los aminoglicósidos radica en la recomendación de aplicarlos a intervalos de dosificación cortos (de 8 a 12 horas) más que elevar la dosis (9). Esto tiene por objeto aprovechar su cinética para lograr niveles plasmáticos más constantes que con aplicaciones de dosis masivas. Así pues con base en la experiencia por los clínicos se mencionan algunas de las enfermedades en las que se elige como primera o segunda opción un aminoglicósido:

- Actinomicosis,
- algunas pasteurelosis,
- diarreas en becerros (por vfa oral),
- mastitis (por vfa intramamaria),
- aborto vibrionico en el ganado,
- leptospirosis,
- Infecciones causadas por Corynebacterium spp y en el caso de la gentamicina y tobramicina se pueden utilizar para infecciones por Proteus spp y Pseudomonas spp, considerando que estas últimas son las bacterias más resistentes a la quimioterapia y que tanto la gentamicina como la tobramicina pueden destruirla a concentraciones tan bajas como 2 a 4 µg/ml (17).

Las dosis de los diferentes aminoglucósidos se muestran a continuación:

- Estreptomina, por vfa parenteral 10 mg/Kg cada 8 -12 o 24 horas tanto en animales adultos como en los becerros.
- Estreptomina, por vfa oral 100 000 UI cada 6-8 horas. Se recomiendan como primeras opciones otros antibióticos como las tetraciclinas, la ampicilina, algunos nitrofuranos o incluso la neomicina antes de utilizar la estreptomina debido a que facilmente genera resistencias bacterianas.
- Neomicina, la administración oral en el ganado es de 4 a 7.5 g por animal adulto al día dividido en 2 a 4 dosis iguales. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que estas dosis son solo un punto de referencia ya que tanto el intervalo de dosificación como la cantidad a dosificar varía con la patología en cuestión.

- Neomicina, por vfa intramamaria se utiliza a razón de 500 - mg/cuarto en su sal sulfato.
- Neomicina, por vfa tópica se utiliza en cremas que contie- nen 5 mg de neomicina por ml o g de crema.
- Neomicina, por vfa parenteral no se recomienda aunque algu- nos informes han indicado que puede utilizarse a razón de - 2,5 a 12 mg/Kg cada 24 horas aunque estas dosificaciones se han recomendado para infecciones susceptibles en el tracto- respiratorio y en los riñones de los becerros, aún faltan - pruebas para saber el grado de toxicidad que induce.
- Gentamicina, debe administrarse a razón de 2 a 5 mg/Kg cada 6-8 o 12 horas.
- Amikacina, puede administrarse por vfa intramuscular o In- travenosa a razón de 15 mg/Kg por día divididos en 2 o 3 -- dosificaciones iguales.
- Kanamicina, que por vfa oral puede aplicarse en las mismas- dosis que la neomicina y en algunos países se ha aplicado - por vfa parenteral a razón de 15 mg/Kg por día divididos en 3 o 4 dosificaciones iguales. (Adaptado de Brander et al - (17); Huber (53))

La toxicidad de los aminoglicósidos no solamente se mani- fiesta en forma crónica con nefrotoxicidad y lesiones en el 8° par craneal (23,31). También se ha demostrado que las lesiones pueden inducirse en 2 o 3 aplicaciones unicamente presentándo- se una insuficiencia renal aguda e incluso alguna signología - nerviosa debida a las altas concentraciones que llegan a apli- carse. Crowell y cols. (32) demostraron que se puede inducir- fácilmente nefrotoxicosis en los becerros con dosis tan bajas-

como 2.25 a 4.5 mg/kg.

Otro efecto que se ha identificado en los aminoglicósidos en su capacidad para inducir una relajación muscular dependiente aparentemente de calcio. Bajo ciertas circunstancias, en especial después de la anestesia, los aminoglicósidos pueden deprimir la respiración e incluso causar apnea mediante la parálisis de los músculos esqueléticos (100); por añadidura, varios aminoglicósidos son capaces de deprimir las funciones cardiovasculares en especial durante la anestesia general (100). Aunque este es un conocimiento clásico en la farmacología aun no se determina con precisión su relevancia clínica en la Medicina Veterinaria; sin embargo, ya se han publicado artículos en donde un aminoglicósido causa problemas agudos por ejemplo la kanamicina indujo apnea aguda con paro cardíaco cuando se administró a una vaca de 3 años con 250 Kg de peso y que recibió 1 g de kanamicina por vía intramuscular (100).

C) TETRACICLINAS.

Las tetraciclinas se encuentran disponibles para uso veterinario desde hace más de 30 años (5,9,17). Fueron aisladas inicialmente del Streptomyces aureofaciens en 1944 y a partir de ese momento otras tetraciclinas han sido aisladas (5,17,53).

Con la manipulación química de la molécula básica de hidronaftaceno se ha logrado obtener los siguientes compuestos: clortetraciclina (Streptomyces aureofaciens), oxitetraciclina (Streptomyces rimosus), tetraciclina y las tetraciclinas de larga duración como son la demeclociclina, la doxiciclina y la minociclina (5,9,17,55).

Algunas otras tetraciclinas se han desarrollado, aunque su utilidad en la clínica es mucho menor tal es el ejemplo de la rolitetraciclina, meticiclina y otras de desarrollo experimental (5).

Las tetraciclinas tienen diferentes grados de liposolubilidad (5,9,17) y evidentemente la mayor liposolubilidad está relacionada con la mejor distribución, mejor absorción y mejor biodisponibilidad (5,17). Al respecto, destacan en orden descendente la doxiciclina, la minociclina como las de mejor solubilidad en los fluidos tisulares, la clortetraciclina y la oxitetraciclina como las menos liposolubles (5,9,17).

El mecanismo de acción de las tetraciclinas se basa en su capacidad para inhibir la síntesis proteica en las bacterias susceptibles (5,9,17), mediante el bloqueo de la unión del grupo RNA de transferencia aminoacilo al complejo RNA mensajero y ribosomal. Esta unión se lleva a cabo en la unidad

ribosomal 30S (5).

Debido a que las tetraciclinas deben entrar en la bacteria para inhibir la síntesis proteica se ha postulado que los mecanismos de resistencia bacteriana se basan en abatir los sistemas de transporte activo que llevan a las tetraciclinas al interior de la bacteria (5). En el cuadro 8 se detallan algunas de las bacterias y las enfermedades en las que resulta útil el uso de las tetraciclinas.

Sin embargo, cabe destacar que la minociclina y la doxiciclina son mucho más activas que otras tetraciclinas en contra de las bacterias anaeróbicas, así como en contra de algunas bacterias Gram negativas facultativas (5,17). Por ejemplo la minociclina es hasta 64 veces más activa in vitro que ninguna otra tetraciclina en contra de Nocardia spp (5). Este mismo antibiótico es el más activo contra Staphylococcus aureus y es un antibiótico que puede resultar eficaz aún en los casos en los que otras tetraciclinas hallan fallado por el desarrollo de resistencia bacteriana (5,9,63). Es posible que esto se deba a que la minociclina por su liposolubilidad no requiera de un transporte activo para intruducirse al interior de la bacteria (5). Se ha demostrado que es de gran utilidad para la salmonelosis en los becerros (34).

Aunque todas las tetraciclinas se pueden absorber a partir del tracto gastrointestinal en los monogástricos (5,9,17,23,55), en los poligástricos resulta evidente que esta vía es la adecuada (5,9,55). Sin embargo, es de notarse que en los becerros las tetraciclinas pueden administrarse por vía oral siempre y cuando no se asocie su administración con la in

gestión de leche (5,9,17,55,58) ya que es bien conocido que todos los iones bivalentes Ca^{++} Fe^{++} pueden disminuir la absorción de las tetraciclinas por quelación (5,9).

Las tetraciclinas tienden absorberse en grados variables del tracto gastro intestinal (5,9,17,55). Se han postulado que la tetraciclina que menos se absorbe es la clortetraciclina y le siguen la oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina y las máximas absorciones de 90 hasta 100% son de la doxiciclina y la minociclina (5,55). Para solventar el problema de la absorción se han diseñado bolos de liberación sostenida de tetraciclinas (26).

Por vía intramuscular causan severa irritación incluso la oxitetraciclina en su presentación normal o de larga duración (5,9,17). Se recomienda que si esta vía se elige se haga de manera profunda en varios sitios de aplicación (17). Se ha sugerido que nunca se administre la clortetraciclina intramuscularmente debido a que su efecto pueda ser tan irritante que produzca abscesos estériles e incluso necrosis de los tejidos (9).

Una vez en el torrente sanguíneo a partir de su absorción intramuscular o por vía oral ó incluso a partir de su aplicación endovenosa las tetraciclinas se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas (5,8,9,17) pero en cantidad relativamente pequeña (5,8). Las tetraciclinas que más se unen a las proteínas plasmáticas son las más liposolubles; y éstas son las que se eliminan más lentamente del organismo (5,8,17). La vida media de la oxitetraciclina para el ganado es de 9.1 horas (9) y su porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas

es de 7.9% (5,8) así mismo, la distribución a los tejidos es mucho mayor en las tetraciclinas liposolubles como la minociclina (5). Se ha establecido que 0.5 a 1 µg/ml es el nivel sérico adecuado para la mayoría de las enfermedades susceptibles a las tetraciclinas (17). La oxitetraciclina atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica excepto cuando hay meningitis (5.55), así se deberá utilizar una inyección intratecal después que se han desinflamado las meninges. Las tetraciclinas pasan fácilmente la barrera placentaria y alcanzan niveles de aproximadamente el 25% de la concentración plasmática (55).

La mayoría de las tetraciclinas tienden a concentrarse en el intestino (5,9,17,23,55) y en el caso de la oxitetraciclina y la clortetraciclina, su excreción es por vía biliar y a través de las secreciones intestinales (5,9,17), lo que provoca muy a menudo diarreas secundarias (88). Este efecto colateral de las tetraciclinas es mucho menor en la doxiciclina y la aminociclina que aunque aún no están disponibles en el mercado veterinario resultan mucho mejores opciones para el tratamiento de las enfermedades del ganado porque carecen de este efecto colateral. Empero, esto no significa que no se eliminen en buena medida por las secreciones del epitelio intestinal, sin embargo aparentemente son liberadas al lumen en forma de complejos que no tienen actividad antibacteriana. (5)

En cuanto a su distribución hacia la glándula mamaria se ha dicho que una administración parenteral de oxitetraciclina alcanza niveles terapéuticos con facilidad en la glándula mamaria (13,66,72).

Se ha demostrado (20,66) que para efectos de tratamiento -

de las enfermedades del tracto genital es mejor la administración parenteral de oxtetraciclina ya que la administración intrauterina de este antibiótico produce necrosis focal tanto si se le administra en forma de pellet o si se le administra en soluciones (66,72). La distribución homogénea de la oxtetraciclina en todo el tracto genital después de su aplicación parenteral resulta útil tanto en animales sin infección como en los animales infectados (20). Aún más, se ha especulado que la concentración de la oxtetraciclina en las vacas con su tracto genital infectado es mucho mayor que en las vacas sanas (19,20,104).

La concentración de minociclina y oxtetraciclina es notablemente mayor que el de cualquier otra tetraciclina a nivel del fluido cerebro espinal, cerebro, fluidos oculares, próstata, pulmones, secreciones bronquiales y en la leche (1,5,9,17,23,55,72) y se ha demostrado que la doxiciclina persiste durante más días en la leche después de una aplicación intramuscular lo que, puede servir para el tratamiento de la mastitis durante el procedimiento de secado.

Sin embargo, este mismo efecto debe considerarse cuando el animal está en producción ya que, el período de retiro de la ordeña puede ser hasta de un mes. (56)

Al parecer, se ha concluido que las tetraciclinas no se biotransforman en las especies domésticas (5) y la oxtetraciclina, la tetraciclina y la demeclociclina se eliminan aproximadamente en un 50% a partir de la orina. (5,55) La filtración glomerular es el principal mecanismo involucrado en su eliminación (5,9,17,55).

Otra vía importante de eliminación de las tetraciclinas - la vía biliar en el caso de la oxitetraciclina, la tetraciclina y la clortetraciclina y la excreción intestinal en el caso de la doxiciclina y la minociclina. (5,55)

Las tetraciclinas han mostrado algunos efectos colaterales como son la precipitación de calcio en la dentina de los becerros (58,79), la ototoxicosis e incluso algunas lesiones hepáticas especialmente en las vacas preñadas (5,79). Sin embargo, uno de los efectos más comunes es el colapso cardiovascular inducido por la administración rápida de oxitetraciclina ya que las preparaciones modernas tienen una buena concentración de propilenglicol que es el responsable de este efecto (5,74).

Una de las características de las tetraciclinas es que inducen infecciones secundarias debido a su amplio espectro y este amplio espectro es el responsable de las vaginitis secundarias, las diarreas secundarias e incluso infecciones cutáneas por hongos (88). Aunque se ha demostrado en los humanos que la minociclina induce un efecto tóxico vestibular reversible, en los bovinos no se ha demostrado dicho efecto (5).

Los usos de las tetraciclinas son muy variados y responden básicamente al espectro que tienen. Algunos ejemplos concretos incluyen el tratamiento de las enfermedades neumónicas en los becerros (1,5,18,23,35,55, 81) utilizando dosificaciones de 20 mg/Kg de su preparado de larga duración cada 12 a 24 horas (5,18).

Se sabe con precisión que la oxitetraciclina es capaz de anular los efectos del Anaplasma marginale (14,92) y para eli-

minar el estado de portador se recomiendan dosis intravenosas de oxitetraciclina durante cinco días a razón de 22 mg/kg por día (36,65) o bien se pueden administrar del preparado de larga duración de oxitetraciclina 20 mg/Kg por día por vía intravenosa durante tres días (98,105). También se han obtenido resultados con 100% de eficacia utilizando doxiciclina a razón de 10 mg/Kg por día intramuscular para el control de la anaplasmosis (5,60). También se han utilizado para la quimioprofilaxis en la inmunización contra Theileria annulata (21,43).

Como las tetraciclinas se eliminan por vía renal se ha postulado (5,9,55) que no deben administrarse en pacientes con falla renal. Sin embargo, la doxiciclina ofrece un especial seguridad en pacientes con insuficiencia renal debido a que no se altera su disposición, aun con fallas renales de más del 50% (5). Se han utilizado dosis de 20 mg/Kg de clorhidrato de tetraciclina para el tratamiento del síndrome diarréico-neumónico en los becerros. También se han administrado dosis de 20 mg/Kg de oxitetraciclina de larga duración para el tratamiento del mismo síndrome. (5,58)

Se han administrado dosis de 500 mg por vía oral de oxitetraciclina a becerros con diarrea producida por el grupo de las enterobacterias incluyendo Salmonella spp y coliformes. En forma profiláctica se han administrado 0.25 a 0,5 g durante los dos primeros días de vida como práctica común para disminuir la incidencia de diarrea. Sin embargo, esta práctica debe desalentarse ya que promueve la generación de cepas resistentes. (17,55,96)

Las dosificaciones de las tetraciclinas están basadas en

su capacidad para inducir una concentración mínima inhibitoria de por lo menos 0.5 a 1 $\mu\text{g/ml}$ en el plasma (55) y dado su amplio margen de seguridad, estas dosificaciones pueden variar. En becerros se requieren de 10 a 20 mg/Kg de clortetraciclina para el tratamiento de diarreas por vía oral, esta dosis deberá dividirse en dos aplicaciones a intervalos de doce horas. Las dosis intramamaria de clortetraciclina es proxímadamente de 400 a 500 mg/cuarto. No se recomienda la administración parenteral de la clortetraciclina. Se ha postulado que la administración de 300 mg por animal adulto por día como promotor de crecimiento ayuda a la prevención de neumonías, la fiebre de embarque y reduce las pérdidas debidas a las infecciones en general. (9,17,55). Las dosificaciones pueden reducirse hasta 1 mg/Kg en el ganado de menos de 200 Kg (55).

Las dosis de oxitetraciclina por vía oral en los becerros es de 10 a 20 mg/Kg por día, y puede dividirse en dos tomas. En forma inyectable, tanto en el ganado adulto como en los becerros, la dosis es de 5 a 10 mg/Kg pero puede incrementarse hasta 25 mg/Kg (55).

La dosis de tetraciclina es de 2.2 a 4.4 mg/Kg por vía parenteral y por vía oral la dosis puede ser de 10 mg/Kg en los becerros (17,55).

Aunque no están disponibles en el mercado la doxiciclina y la minociclina en México, las dosis deben disminuirse a un décimo de la recomendada para la oxitetraciclina debido a que su duración es más larga y su penetración a los tejidos es mayor, el intervalo de dosificación fluctúa entre 12 y 24 horas, (23)

D) CLORANFENICOL.

Desde 1947 el cloranfenicol (originalmente aislado del Streptomyces venezuelae) ha gozado de extraordinaria popularidad en la Medicina Veterinaria debido a su amplio espectro, sus propiedades cinéticas permiten lograr niveles terapéuticos adecuados con facilidad y debido a que en la Medicina Veterinaria este antibiótico tiene un amplio margen de seguridad (8,9, 23,71,95).

En la actualidad encuentra un lugar prominente en el tratamiento de la salmonelosis en los becerros, la pasteurelosis, la difteria de los terneros, la queratitis infecciosa bovina, las mastitis y en la prevención de infecciones secundarias durante procesos virales (71,75,85,94, 95, 99). No se recomienda su uso en forma tópica, excepto en la pododermatitis e infecciones por Dermatophilus spp (95).

Se sabe con precisión que el cloranfenicol inhibe la síntesis protéica por efecto en la unidad ribosomal 50S (53,59) y su espectro incluye bacterias Gram negativas y Gram positivas, además Clamidas y Rickettsias (59,71,94,95).

El cloranfenicol es una molécula relativamente simple, altamente liposoluble que difunde a casi todo el cuerpo (59,94,95) Las sales de cloranfenicol que se encuentra disponibles en el mercado son la palmitato (insípida) para aplicación oral y la succinato para aplicación parenteral (30,59,71,95).

En la mayoría de las especies, el cloranfenicol se absorbe a partir del tracto gastrointestinal con eficiencia cercana al 100 % (59,94,95). En los rumiantes, el rumen destruye al clo-

ranfenicol reduciendo notablemente su absorción (30,59,94,95). En los becerros, la absorción de cloranfenicol es pobre también (30,59,94) y la administración de 50 a 150 mg/Kg por vía oral no alcanza a lograr niveles mayores a $3.5-4 \mu\text{g/ml}$ (94). Este aspecto es de vital importancia si se considera que la concentración mínima terapéutica es de $5 \mu\text{g/ml}$ (59,94).

Para tratar infecciones entéricas la vía de administración puede ser parenteral u oral, pues se logran concentraciones terapéuticas en la mucosa y el lumen intestinal a partir de la circulación sistémica mediante su excreción por vía biliar (59,95).

La administración intramuscular de cloranfenicol a dosis de 10, 20 y 30 mg/Kg logran niveles plasmáticos terapéuticos en una hora (94). En la figura 6 se presentan los datos obtenidos por Sisodia y cols.

Después de su absorción, el cloranfenicol se distribuye a todos los fluidos y los tejidos corporales (59,94), las mayores concentraciones se logran en la orina, el hígado, los riñones, el bazo, los pulmones, el páncreas y la bilis mientras que en la grasa, el cerebro y el humor acuoso son menores (59,94,95,102). Por lo general, las concentraciones plasmáticas son similares a las concentraciones encontradas en el músculo (95). A pesar de esto, el cloranfenicol es un antibiótico de primera elección en las infecciones meningéas y solamente lo superan las sulfonamidas en su habilidad para difundir al líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones terapéuticas en dicho fluido se logran después de las 6 horas. Por su distribución sistémica se ha postulado que el cloranfenicol es un magnífico anti -

biótico para infecciones oftálmicas y en ungüentos oftálmicos (al 1%) ha demostrado una gran capacidad de penetración. Para la inyección subconjuntival de cloranfenicol deberá utilizarse una solución de propilenglicol ó polietilenglicol (95).

El cloranfenicol tiene una vida media de dos horas en los bovinos adultos y probablemente mayor en los becerros (59,71,-95,102). Sin embargo, este dato no se ha establecido.

La excreción es por vfa urinaria y por vfa biliar, en donde se presenta un ciclo enterohepático (59,95). A pesar de que el cloranfenicol se biotransforma por nitroreducción y conjugación con el ácido glucurónico (59, 95) se considera que puede ser útil para infecciones renales, especialmente si coexiste una insuficiencia renal (95,102).

Se ha calculado que su volumen de distribución es de 1.6-1/kg para las vacas (97). El cual resulta un valor bastante elevado y coincidente con el hecho de que las concentraciones plasmáticas son menores a las tisulares en la mayoría de los casos (59). En la figura 7 se representan los niveles plasmáticos de cloranfenicol después de la administración intramuscular de 30 mg/Kg.

La dosis de cloranfenicol palmitato por vfa oral en los becerros debe ser de 20 a 30 mg/Kg cada cuatro a seis horas y de la sal succinato aplicada en los bovinos adultos por vfa parenteral se recomienda 50 mg/Kg con un intervalo de dosificación de 8 a 10 horas (23,30).

El cloranfenicol tiende a acumularse en los tejidos y el período mínimo de retiro de la ordeña o del rastro es de 21 días, aunque en tres o cuatro días los niveles en la leche pueden

den llegar a ser mínimos (59). Es importante señalar que no se ha aprobado el uso del cloranfenicol por la F.D.A. en especies para abasto (23,59,94).

Se renococe que el cloranfenicol alcanza concentraciones similares a las del plasma en la glándula mamaria infectada cuando se administra a razón de 50 mg/Kg (75), lo que se considera de beneficio para el tratamiento sistémico de las mastitis. Por vía intrauterina la administración de 5,5 mg/Kg alcanza con concentraciones plasmáticas detectables y curiosamente, la absorción va mejorando conforme pasan los días después del parto. (94,95). Esto significa, que es posible tratar intrauterinamente a las vacas tanto para infecciones de este tejido como para infecciones sistémicas y debido a la liposolubilidad del cloranfenicol se pueden obtener concentraciones plasmáticas superiores a 5 µg/ml con infusiones intrauterinas de 12,5 g ó más de cloranfenicol y dichos niveles se mantienen durante 8 a 12 horas (75). En resumen, es posible tratar con cloranfenicol las enfermedades sistémicas a partir de infusiones intrauterinas (95).

El cloranfenicol muestra una toxicidad mínima en los animales domésticos y contrario a la creencia popular no produce anemia aplásica en los animales domésticos (59,71,95) y esto posiblemente incluya al becerro.

Quizá el efecto colateral más predominante del cloranfenicol sea la generación de super-infecciones (generalmente por hongos) lo que se debe a una de sus virtudes, el amplio espectro.

E) MACROLIDOS, LINCOMICINA Y ESPECTINOMICINA.

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que tienen -- por lo general un grupo lactona y un azúcar aminado y en algunas ocasiones cadenas laterales de carbohidratos (17,22,53). - Entre ellos se encuentra la eritromicina, la oleandomicina, la troleandomicina, la carbamicina, la espiramicina, la leucomicina, la tilosina y recientemente se ha experimentado con la rosamicina (22,23). En la actualidad, el uso clínico de estos - productos en la Medicina Veterinaria se restringe básicamente a la eritromicina y la tilosina (22).

Aunque la lincomicina no es típicamente un macrólido, sino más bien un monoglicósido con una cadena lateral constituida por un aminoácido, comparte con este grupo muchas características farmacológicas (22,23,53). Así mismo, la lincomicina y la clindamicina, un derivado clorado de la lincomicina (22,53) y la espectinomicina, que se clasifica como un aminociclitol (22), representan compuestos con similitudes farmacológicas a los macrólidos (22,23).

La eritromicina es producida por el Streptomyces erythaeus la tilosina por el Streptomyces fradiae, la oleandomicina, la troleandomicina por el Streptomyces antibioticus (17,22,53) y la rosamicina es producida por una Micromonospora (22).

Todos estos antibióticos tienen un pka que fluctúa entre 6.6 y 8.8 (la tilosina tiene 7.1, la lincomicina 7.6, la eritromicina 8.8 y la espectinomicina 6.9 y 8.7) (22). Estos - agentes son más eficaces en un pH ligeramente alcalino (22,23). Los macrólidos y la lincomicina son altamente liposolubles, -

mientras que la espectinomicina tiene baja liposolubilidad -- (22,23) y en este aspecto se parece más a los aminoglicósidos.

Todos estos fármacos tienen un amplio margen de seguridad (22) y en general en Medicina Veterinaria han dado pocos problemas a este respecto.

El mecanismo de acción de los macrólidos se basa en la inhibición de la síntesis proteica por acción directa sobre la unidad ribosomal 50 S inhibiendo la unión de RNA transferasa al sitio en donde embona su aminoácido (17,22,53). La espectinomicina es el único de estos antibióticos que actúa a nivel de la unidad ribosomal 30 S (22). Todos sus efectos parecen ser bacteriostáticos a las concentraciones que normalmente se logran en los tejidos (22,23).

La eliminación de los macrólidos y de la lincomicina ocurre normalmente a través del metabolismo hepático lo que, más o menos representa el 60% de la dosis administrada. El resto se excreta en forma activa por vía urinaria. (22). Los macrólidos se concentran en el líquido prostático, las secreciones pancreáticas e incluso a nivel del intestino delgado y evidentemente en la leche (22,23,44). Aunque estas vías no representan una forma de excreción importante si alcanzan niveles terapéuticos. La espectinomicina se elimina casi totalmente por filtración glomerular y aproximadamente en cuatro horas se elimina el 75% de ellas (22).

La vida media y el volumen de distribución de estos compuestos ha sido calculada para la vaca de la siguiente manera: la eritromicina tiene una vida media de 190 minutos y 0.8 l/Kg de volumen de distribución; la tilosina tiene una vida media -

de 97 minutos y un volumen de distribución de 1.1 l/Kg, la vida media de la lincomicina es mayor a las tres horas y su volumen de distribución es aproximadamente de 1 l/Kg, la espectinomicina tiene una vida media corta de 60 minutos y un volumen de distribución bajo de 0.3 l/Kg (22).

La eritromicina y otros macrólidos tienden a difundir a los tejidos alcanzando concentraciones hasta cinco veces superiores a la detectada en el suero. La mayoría de estas concentraciones aparece en el pulmón, el hígado, los riñones, el bazo, el tracto reproductivo y la glándula mamaria (22,23). Las concentraciones en el músculo esquelético son bajas y la espectinomicina (debido a su baja liposolubilidad) tiene una muy pobre distribución a los tejidos, por lo que, las concentraciones séricas son muy elevadas (22). En el cuadro 9 se muestran las proporciones tejido-suero para la eritromicina, la tilosina, la lincomicina y la clindamicina. En dicho cuadro destaca la notable tendencia de la eritromicina a concentrarse en la leche, la bilis, el hígado, el bazo y los riñones. Lo mismo aplica para la lincomicina y la clindamicina en la leche y en la bilis.

El espectro de los macrólidos y de la lincomicina está principalmente restringido a bacterias Gram positivas mientras que la espectinomicina tiene a actuar sobre bacterias Gram negativas (17,22,53), por lo tanto, el uso de la eritromicina y la lincomicina se ha restringido a infecciones por Staphylococcus spp, cuando la penicilina ha fallado (22,23). La eritromicina es muy activa contra Staphylococcus spp, Pasteurella spp, Corynebacterium spp y algunos bacilos anaeróbicos (17,22,

23,53]. La tilosina tiene gran eficacia contra los *Mycoplasmas* (22) y la lincomicina es eficaz contra cocos Gram positivos y algunos anaeróbicos en particular los *Bacteroides*, el *Fusobacterium* spp y las Espiroquetas como el *Treponema* spp. La espectinomocina es activa los Coliformes y las Pasteurelas (22), ver cuadro 10.

Debe hacerse énfasis especial en que, en general, los macrólidos actúan de manera antagonista con otros antibióticos. La combinación de lincomicina con cloranfenicol resulta en un bloqueo de sus efectos ya que ambos actúan en la unidad ribosomal 50.S sin embargo, se informa que la gentamicina y la eritromicina son sinérgicas contra *Escherichia coli* y la gentamicina y la clindamicina contra *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp y *Enterobacter*. Se ha observado que la tilosina combinada con la oxitetraciclina ofrecen una sinergia especial contra *Pasteurella* spp. Sin embargo, la novobiocina es antagonista de la eritromicina. Finalmente, la combinación de la espectinomocina lincomicina ha logrado gran popularidad para el tratamiento de las enfermedades del tracto respiratorio en el ganado, en donde tiene gran valor en el tratamiento de las enfermedades causadas por *Mycoplasma* spp y secundariamente por *Pasteurella* spp. Sin embargo, el preparado comercial tiene una distribución de 1:2 de lincomicina y espectinomocina cuando en realidad se requiere una proporción de 1:5 para lograr concentraciones eficaces, a nivel tisular, de ambos fármacos, (22).

Los antibióticos de este grupo pueden inducir resistencias y existe resistencia cruzada entre el grupo e incluso del grupo a la lincomicina; (22,63), la resistencia esta aso -

cida con una disminución de la capacidad de captación de la subunidad ribosomal (22).

La toxicidad de los macrólidos, la lincomicina y la espectinomicina es relativamente baja (17,22,53), las principales manifestaciones son trastornos gastrointestinales y reacciones alérgicas en especial si se usan grandes dosis (22). En particular, se ha asociado el uso de la espectinomicina con diarrea y aun que no tan severamente como en los caballos, los hamsters o los conejos; la lincomicina es un antibiótico que produce diarrea y colitis en el ganado (22). Recientemente se identificó que la lincomicina puede producir cetosis en el ganado lechero cuando se encuentre a concentraciones de 3 a 24 ppm en el concentrado (87). Evidentemente, en concentraciones mayores puede causar serios efectos adversos en el tracto gastrointestinal. La toxicidad total de los macrólidos y las lincomicinas es mucho mayor en el recién nacido, esto se debe probablemente a una disminución del metabolismo hepático y de hecho se recomienda que la tilosina se evite en lo posible en el recién nacido. (22)

Los macrólidos generalmente se absorben hasta en un 50 a 65% en el tracto gastrointestinal excepto la clindamicina y la troleandomicina (17,22,53). Las absorciones no son buenas, por lo que, generalmente la dosis oral es la doble de la dosis parenteral (22) y evidentemente en el ganado todos estos antibióticos deben administrarse por vía parenteral, incluso en los becerros que aún no desarrollan rumen. En el cuadro 11 se presentan las dosificaciones de los macrólidos utilizados en el ganado.

Generalmente los macrólidos, lincomicina y la espectinomi-

cina han sido utilizados como antibióticos de segunda instancia (22). Sin embargo, en los casos de neumonía y en la mastitis, pueden ser de primera elección debido a la tendencia de acumularse en dichos tejidos (22,23,44).

Cuando estos antibióticos se utilizan en un pH alcalino, aproximadamente de 8, la eficacia aumenta; especialmente contra bacterias Gram negativas (22,23). Esta característica puede ser útil en infecciones urinarias que incluyen bacterias Gram negativas (22) y en especial, tal consideración resulta útil para el ganado bovino; empero, debe tomarse en cuenta que dada la cinética de estos medicamentos no siempre resultan útiles para todas las enfermedades por ejemplo, se ha postulado que la tilosina puede dar magníficos resultados en la glándula mamaria en contra de Staphylococcus spp, Streptococcus spp y Corynebacterium spp (22,23,44). No obstante, debe considerarse a la Pasteurella spp resistente a la tilosina debido a la dificultad que tiene para alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces contra este microorganismo in vivo (44).

F] TIAMULINA.

La tiamulina es un compuesto semisintético derivado del antibiótico pleuromutilina (53,112). Se ha observado en su actividad in vitro una especial afinidad por los Micoplasmas y por el Ureaplasma (112).

La tiamulina se encuentra disponible como polvo soluble en agua en forma de fumarato hidrogenado de tiamulina. También se le encuentra como una solución oleosa de tiamulina base para el tratamiento de la disentería porcina y problemas neumónicos en los cerdos (112).

Se ha observado que es activa contra el Acholeplasma, siendo más potente que la espectinomocina, la espiamicina y la oxitetraciclina en estos casos y quizá comparable con la tilosina (112).

Este fármaco se ha detectado en el suero de vacas seis horas después de la administración intramuscular a razón de 5 mg/Kg y estas mismas concentraciones se mantuvieron por 24 horas al administrar una dosis de 10 mg/Kg (9,17,112). Un aspecto notable es que las concentraciones en la leche son más elevadas que las plasmáticas (112).

Aplicada por vía oral, la tiamulina a dosis de 10 mg/Kg en becerros lactantes junto con el sustituto de leche logran concentraciones plasmáticas máximas en dos a tres horas. Sin embargo, las concentraciones son mucho menores cuando se les aplica en forma intramuscular; en este último caso la duración de dichas concentraciones es de cuatro horas (112). Por ello se recomienda en los bovinos administrarla por vía parenteral.

Un aspecto notable de la tiamulina es que, se distribuye muy bien en los tejidos, concentrándose en los riñones, los pulmones y el hígado. Considerando que las concentraciones mínimas inhibitorias para Mycoplasma spp y el Acholeplasma spp son de 0.05 µg/ml y 0.25 µg/ml respectivamente (112), se puede asegurar que los niveles de tiamulina logrados en la leche son suficientes para el tratamiento de la mastitis con estas etiologías (112). En la figura 8 se presentan las concentraciones de tiamulina en el suero y en la leche de vacas que recibieron una dosis intramuscular de tiamulina a razón de 10 mg/Kg. De esta gráfica se puede desprender el hecho de que incluso 8 horas después se tienen niveles adecuados para el tratamiento de las enfermedades causadas por Micoplasma. En la figura 9 se muestran los niveles plasmáticos de tiamulina administrada a becerros a razón de 10 a 20 mg/Kg. En esta gráfica se puede apreciar la manera en que una dosificación mayor puede lograr niveles plasmáticos considerablemente mayores. Sin embargo, se ha detectado que la inyección intramuscular de tiamulina produce una severa irritación en el sitio de aplicación, principalmente en los becerros (17,112).

Otro aspecto característico de la tiamulina administrada por vía oral a becerros en el sustituto de la leche es que durante 4 a 6 minutos los animales presentan un peculiar movimiento de los bellos con salivación marcada. Desafortunadamente los becerros que reciben tiamulina presentan signos de colapso vascular y de alteraciones severas en el sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. Típicamente hay ataxia, taquicardia, salivación, temblores musculares, nistagmo y dilata-

ción de la pupila incluso, se puede presentar la muerte en los animales más susceptibles (112). Por estas razones se contraindica la administración intravenosa de tiamulina en los becerros y se debe dejar como última opción la administración intramuscular de este medicamento ya que las alteraciones centrales neurológicas y las irritaciones causadas pueden, como ya se dijo, causar la muerte.

No obstante, por su notable capacidad de difusión, este antibiótico pudiera elegirse cuando la enfermedad que afecta al ganado amanece su vida, caso en el cual, la opción queda abierta; considerando que la primera es la tilosina y si los agentes infectantes fueron resistentes a este último.

G) NITROFURANOS.

Los nitrofuranos son compuestos sintéticos derivados del furán y tienen un amplio espectro, principalmente dirigido a bacterias Gram negativas pero que incluye algunos hongos y protozoarios (53).

Los nitrofuranos en general, actúan disminuyendo los procesos oxidativos de la bacteria y esto disminuye la generación de energía aprovechable por los gérmenes, destruyéndolos (53). Los principales compuestos que han llegado a utilizarse en Medicina Veterinaria son la nitrofurazona (Furacín), la nitrofurantoina (Furadantina), la furazolidona (Furoxona), la furalta dona (Altafur) y la nitrofuraldezona (Furamazona).

La nitrofurazona es un polvo amarillo cristalino, estable al calor y poco soluble en agua; generalmente su uso es a nivel local, para heridas y quemaduras. Debido a experiencias clínicas se considera que su capacidad promotora de la cicatrización es nula (53).

La nitrofurazona es sumamente tóxica, incluso administrada por vía oral a los becerros. Dosis tan bajas como 3 mg/Kg producen en uno o dos días parálisis del tren posterior, a menudo irreversible. Dosis más altas llegan a producir convulsiones y la administración crónica de nitrofurazona es capaz de reducir la ingestión de alimentos (39). Por estas razones se contraíndica el uso de la nitrofurazona en los becerros y encuentra pocas aplicaciones en el ganado adulto.

La nitrofurantoina es un polvo amarillo amargo, poco soluble o insoluble en agua; tiene un magnífico efecto contra bac-

terías que causan infecciones en el tracto urinario (53). Por tal motivo, se le considera un antiséptico urinario; sin embargo, el hecho de que un pH ácido mejore su efecto, restringe su uso en los bovinos. Se puede absorber por vía oral sin afectar la flora bacteriana en los becerros y se elimina por la orina: 40% activa y 60% metabolizada. La dosis recomendada en los becerros es de 10 mg/Kg por día para el tratamiento de infecciones urinarias (53). Sin embargo, existen pocos datos acerca de la eficiencia de este procedimiento en el ganado.

La furazolidona o Furoxona es un polvo amarillo, cristalino, soluble en agua, muy útil para enteritis e infecciones por Salmonella spp, Escherichia coli, Enterobacter spp y Shigella-spp (53). Nuevamente, debido a la susceptibilidad del ganado bovino a los nitrofuranos se considera que este producto ha de ser utilizado en casos excepcionales en el ganado.

Se ha detectado que la administración de furazolidona en el sustituto de la leche, que se administra a los becerros, -- produce un estado anoréxico perjudicial para la producción -- (50). De cualquier manera, la dosis se puede administrarse es de 9 mg/Kg cada 8 horas el primer día seguido de una dosis de 4 mg/Kg cada 8 horas durante los siguientes días. No debe -- combinarse con el amprolio (agente anticoccidiano) debido a -- que produce signos neurológicos severos (53).

La furaltadona o Altafúr se ha utilizado básicamente en el tratamiento de las mastitis, aplicándola por vía intramamaria a razón de 500 mg/cuarto y la nifuraldezona o Furamazona ha resultado útil en algunas diarreas de los becerros aplicando 15 mg/Kg de nifuraldezona junto con 2 a 3 g de subsalicilato de bismuto por becerro (53).

H) POLIMIXINAS.

Dentro de las polimixinas, las químicamente utilizables son: la polimixina B y la polimixina E o colistín. Son compuestos polipeptídicos aislados del Bacillus polymixa y del Bacillus colistinus. Estos compuestos se encuentran disponibles desde 1947 y 1950 (110).

Las polimixinas son compuestos higroscópicos, inodoros y de un color crema característico con sabor amargo (17,110). Son solubles en agua y poco solubles en alcohol, además son apenas solubles en acetona, cloroformo y éter (110). Los ésteres metano sulfonato de polimixina B y colistín son solubles en agua y apenas solubles en los solventes orgánicos. Estas sales pueden administrarse en momento dado por vía parenteral (110).

El efecto antibacteriano de la polimixina B y el colistín se debe básicamente a la alteración de la permeabilidad de las membranas (9,17,53). Su espectro de actividad es limitado y sin embargo, son de 10 a 1000 veces más potentes contra organismos Gram negativos (17, 110). Los siguientes microorganismos son susceptibles a concentraciones de 5 µg/ml o incluso menos de polimixina B o colistín: Aerobacter spp, E. coli, Salmonella spp, Haemophilus spp, Pasteurella spp, Pseudomona spp, Vibrio spp, Brucella spp y la mayoría de los Proteus y Serratia (109, 110).

Quizá una de las mayores virtudes de las polimixinas es que son activas contra las Pseudomonas y son antibióticos que no inducen resistencia bacteriana (53, 110). Al respecto, la-

acción contra las *Pseudomonas* se ha visto que existe sinergismo entre las polimixinas y las tetraciclinas, las polimixinas y la sulfametoxazol, las polimixinas y el cloranfenicol y la carbenicilina con las polimixinas (110). Las polimixinas y las sulfonamidas actúan en forma sinérgica en contra de múltiples bacilos Gram negativos resistentes a las polimixinas solas. Tal es el caso de algunos *Proteus* y *Serratia*. También se ha logrado un efecto sinérgico en bacterias resistentes cuando se administra colistín con sulfametoxazol con la asistencia de trimetoprím (53,110). Esta sinergia es in vivo y no debe mezclarse con otro antibiótico ya que existen incompatibilidades químicas (53).

Las polimixinas son antibióticos bactericidas y la presencia de cuaternarios de amonio reduce su actividad (17,53). La polimixina B y E (sobre todo esta última) puede administrarse para infecciones gastrointestinales a razón de 5 a 25 mg/Kg por día, dividido en dos o tres tomas (109,110). La absorción por esta vía es mínima (110). A partir de la glándula mamaria existe una pequeña absorción de polimixinas y el 95% de la dosis se puede recuperar en las cuatro primeras ordeñas (110). La dosis usual de polimixina B por cuarto es de 200 mg (110). Sin embargo, se reconoce que hasta 10 ordeñas después se pueden detectar trazas de polimixina en la sangre (110). En el ser humano no se administran las polimixinas por vía parenteral sin embargo, se han ofrecido a la comunidad veterinaria algunas formas protonizadas de polimixinas por vía parenteral (110). La distribución en el cuerpo no es pareja y al parecer los riñones, el hígado, los pulmones y particularmente el cere

bro son los órganos en los que más se concentra, Paradojicamente, las grandes concentraciones que se logran en estos órganos no son microbiológicamente activas (110),

Después de una aplicación intravenosa de polimixina B -- sulfato o colistín sulfato (5 mg/Kg) a becerros se observó una declinación constante en los niveles plasmáticos mejor representada en tres fases sucesivamente más lentas. De esta manera, se recuperará en las siguientes 48 horas aproximadamente el 65% de la dosis de una sola administración de polimixina B, posteriormente debido a que lo que limita el uso de las polimixinas en animales destinados al abasto (110). Sin embargo, a pesar de estas limitaciones y considerando el potencial neuro y nefrotóxico de las polimixinas, éstas pueden llegar a resultar la última opción en algunas enfermedades específicas, en especial las causadas por Proteus spp y Pseudomonas spp (110).

Las polimixinas que se encuentran en sal metano-sulfonato menos tóxicas pero mucho más caras y esto ha limitado su experimentación en la Medicina Veterinaria (9,110), de tal suerte que a la fecha no existen datos disponibles de los efectos clínicos y farmacológicos de las polimixinas en sal metano-sulfonato.

Las manifestaciones tóxicas de las polimixinas se observan cuando estos fármacos han sido utilizados por más de 5 días (7,17,110). Sin embargo, en los becerros se pueden administrar 5 mg/Kg por día durante 3 días sin que se detecten cambios en la función renal o en los niveles de nitrógeno sanguíneo. Con estas dosificaciones las concentraciones plasmáticas fluctúan en torno a 7.5 µg/ml con una vida media de 5 a 6 ho--

ras lo que indica que las concentraciones plasmáticas eficaces se mantienen durante 9 a 12 horas después del tratamiento (110).

Quizá la forma en que las polimixinas encuentran su mejor uso es en el tratamiento de las mastitis. El pretratamiento de la glándula mamaria con 200 mg de polimixina B antes de la infusión de 2 mg de lipopolisacárido de E coli previno el estado febril y acortó el estado inflamatorio de la ubre. Se ha especulado que esta protección se debe a la interacción de estos fármacos catiónicos con la molécula aniónica de la endotoxina.

Otra forma de administrar la polimixina es en ungüentos, los cuales están muy difundidos y son muy útiles para la cicatrización por segunda intención (110). Las concentraciones de polimixina B que se utilizan en estos casos fluctúan entre 0.5- a 1 mg por gramo de ungüento.

En un informe reciente Ziv y cols. (109) determinaron la sensibilidad de 592 bacterias Gram negativas aisladas de diferentes enfermedades del ganado encontrando que el 75% de los aislamientos eran inhibidos por concentraciones menores de 1 μ g de polimixina B y colistín-metano (una sal de colistín), a razón de 5 mg/Kg por día durante 3 días. De hecho, las concentraciones fueron mucho mayores a las requeridas como mínimas inhibitorias. En este caso Ziv y cols. (109) encontraron que la vida media de la polimixina B fué de 4 a 5 horas y de 2 horas para el colistín metano. Adicionalmente, se describe que no se observaron cambios en la filtración glomerular o en el flujo renal sanguíneo no obstante, se detectaron algunos signos neurológicos como ataxia con dosis mayores a las ya especificadas.

1) SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas son un grupo de compuestos orgánicos, sintéticos que tienen actividad antibacteriana, su núcleo base es el núcleo amino benceno sulfónico (9,12,17,103). Este grupo puede dividirse en dos principales secciones; las sulfonamidas sistémicas y las sulfonamidas activas en el tracto gastrointestinal (12,17,103).

Las sulfonamidas fueron sintetizadas por primera vez en 1908 por Gelmo (12,17) y posteriormente en 1935 Domagk las introdujo como agentes quimioterapéuticos (12). A la fecha, se han aislado más de 6 000 compuestos de los cuales, solo se utiliza un reducido número que difícilmente rebasa los 30 (9,12,17).

Todas las sulfonamidas son sintéticas (12,17) y de las sistémicas destacan la sulfanilamida, la sulfametazina, la sulfadiazina, la sulfamerazina, la sulfadoxina, el sulfametoxazol la sulfadimetozina, la sulfaclopiridazina y el sulfametilfenazol (12,17,103).

De las sulfonamidas no absorbibles (activas en el tracto gastrointestinal) destacan el ptalilsulfatiazol, el succinilsulfatiazol, la ptalilsulfazetamida y la sulfaguanidina (se llega a absorber hasta un 50%) (12,17,103).

Las sulfonamidas son mucho más solubles en pH alcalino que en pH ácido. (4,9,12,17,103). Cada sulfonamida en una mezcla muestra una solubilidad independiente (4) por lo tanto, la mezcla de varias sulfas como es el caso de la trisulfa puede ser mucho más soluble a nivel renal en concentraciones equi

valentes a una sulfonamida sola (4,103). La sal sódica de la mayoría de las sulfonamidas se utiliza por vía endovenosa. (4,12,17,103). Estas soluciones tienden a ser más inestables y pueden precipitar si se les mezcla con electrolitos polivalentes como es el caso de soluciones de lactato, cloruro o carbonato. Se deben evitar otras rutas de administración parenteral que no sea la I.V, debido al efecto irritante en el sitio de aplicación (4,9,12,17). En el cuadro 12 se presentan los principales datos de algunas de las sulfonamidas más importantes como son el pKa, la vida media, el volumen de distribución aparente y el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas.

La actividad antimicrobiana de las diferentes sulfonamidas es en realidad cuantitativamente diferente (4) sin embargo, todas son cualitativamente bacteriostáticas (4,9,12,17,23,103). Son capaces de inhibir el crecimiento de las bacterias Gram negativa y Gram positivas, Actinomyces spp, Nocardia spp y algunos protozoarios (4,9,12,17,103). La mayoría de los gérmenes coliformes son sensibles en cierta medida pero no así las Pseudomonas spp y algunos Proteus (4,12,103). En el cuadro 13 se presentan algunas de las enfermedades susceptibles al tratamiento con sulfonamidas.

El mecanismo de acción de las sulfonamidas se basa en la inhibición de la asimilación del ácido p-aminobenzóico, que es necesario para la producción de ácido fólico para las bacterias (4,12,17,103). Al inhibirse la producción de ácido fólico se abate la síntesis de ADN (4,12,17,103). Un paso adicional en la síntesis de ácido fólico es la reducción del ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico por una enzima llamada tetrahidrofola

sa (12,17,24,103). Esta última enzima puede ser inhibida por las diaminopirimidina como es el caso del trimetoprim y el ormetoprim (24). Si la acción de las sulfonamidas es bacteriostática, la combinación de sulfonamidas con trimetoprim es a menudo bactericida (24,33).

Las sulfonamidas tienen una distribución en términos generales buena (4,12,17,23,103) y quizá son los antibacterianos que mejor difunden al sistema nervioso central (4,17,103). Se unen en grados variables a las proteínas plasmáticas y dicha unión disminuye al aumentar la concentración de sulfonamida -- (4,8,12,103).

Se eliminan por un proceso de biotransformación mediante acetilación del compuesto base y posteriormente son excretadas por vía renal (6,12,17,103). Una pequeña porción se oxida a quinonas y posteriormente se conjugan con el ácido glucurónico (12,17,103). Se ha visto que la sulfadiazina, el sulfatiazol, la sulfamerazina son excretadas a través de la pared ruminal y de las glándulas salivales en las vacas. Estas sulfonamidas tienen un ligero efecto inhibitorio en la digestión de la celulosa y en la actividad de los infusorios ruminales (6). Sin embargo, se ha postulado que el efecto inhibitorio de las sulfonamidas en la actividad ruminal es menor a la que presentan otros agentes antibióticos (4,6,12,103). En el cuadro 14 se presentan las vías de administración de las diferentes sulfonamidas y la vida media plasmática así como su intervalo de dosificación.

Se deben tomar en cuenta algunos puntos para iniciar la

terapia con sulfonamidas. En los bovinos es difícil que la terapia prolongada pueda conducir a una cristaluria debido a que las sulfonamidas son muy solubles en pH alcalino el cual generalmente impera en la orina de estos animales (4,12,17). Sin embargo en infecciones donde el pH halla bajado es posible encontrar cierto grado de cristaluria.

Aunque la mayoría de las sulfonamidas en la Medicina Veterinaria se administran por vía oral (4,12,17,103), es posible asegurar que ésta no es la principal vía en los rumiantes adultos; aunque su absorción es muy eficiente en los becerros que no han desarrollado rumen (4,103). Los niveles sanguíneos terapéuticos mínimos se consideran de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sangre (4,12,17,103). En los becerros se sabe que después de 24 horas de la administración de sulfamerazina el 50% se encuentra unida a las proteínas plasmáticas, mientras que si se administra sulfametazina se une a las proteínas plasmáticas en un 70% (4). Una consideración notable es que la sulfametrazina alcanza concentraciones de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en el líquido cefalorraquídeo en tan solo ocho horas en los becerros (12,17,103), concentración que se considera suficientemente bacteriostática como para el tratamiento de una meningitis infecciosa.

La sulfametizina en las mismas condiciones alcanza 3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en los becerros (12,17,103). Algunas de las sulfonamidas más modernas tienen una vida media más prolongada como es el caso de la sulfadimetoxina que tiene un rango terapéutico hasta de 48 horas en los becerros cuando se administra una vez al día (23). Sin embargo, debe tomarse en cuenta el tipo de sulfamida que se administra depende de la sensibilidad del microor

ganismo, la localización de la infección y la condición del paciente (4,23). Es imprescindible recalcar que si la fagocitosis de un animal es insuficiente para retirar las bacterias in hibidas de los tejidos y la sangre como sucede en el caso de una enfermedad crónica, la terapia con sulfonamidas será inútil. Es por esta razón que se considera que las sulfonamidas actúan mejor en la fase exponencial de crecimiento bacteriano y en las enfermedades agudas (4). Sin embargo, existen algunos reportes de que las sulfonamidas pueden actuar en la pododermatitis con éxito, en especial la sulfabromometazina y la sulfabromerazina (103).

En Medicina Veterinaria se acostumbra las combinaciones de ciertos antibacterianos y al respecto, debe recalcar que se contraindican las combinaciones sulfonamidas-penicilinas para tratar a un animal. Los fármacos se antagonizan el uno al otro en sus acciones antibacterianas (4) y a pesar de que en muchas ocasiones el animal se cure, el éxito debe atribuirse más a la bondad terapéutica de éstos fármacos que a la astucia y conocimiento del médico veterinario, amén de que el costo del tratamiento se incrementa. Sin embargo, el uso de otros antibióticos como las tetraciclinas pueden complementar al efecto de la sulfonamida, logrando combinaciones sinérgicas (4). Al respecto, una de las combinaciones más exitosas en las últimas décadas es la de trimetoprim con sulfonamidas (4,23,24,33).

En nuestro país se cuenta con varias combinaciones de sulfonamidas con trimetoprim: la sulfaclopiridazina-trimetoprim, la sulfadoxina-trimetoprim, la sulfadiazina-trimetoprim y la

sulfametoxazol-trimetoprim *. Esta combinación actúa en forma sinérgica ya que el trimetoprim inhibe la producción de la reductasa del ácido dihidrofólico, una enzima que se requiere para la producción de ADN (4,23,24). En combinación con una sulfonamida, la vía metabólica para la formación del ADN se bloquea (9,23,24) dos niveles lo que permite reducir la cantidad de sulfonamida administrada (9,23,24), obteniendo además un efecto bactericida (23,24,33).

Debido a que las sulfas tienen esencialmente la misma o sino mejor actividad cuando se administra por vía oral que cuando se les administra por vía endovenosa (4,12,17,103), la industria farmacéutica ha tenido un enfoque a formular las sulfonamidas por vía oral de manera tal que se libere por periodos como es el caso de la sulfametazina de liberación sostenida. En este caso, los rumiantes se han visto especialmente beneficiados ya que el retículo retiene al bolo controlando la velocidad a la cual la sulfa es liberada (4), los niveles plasmáticos llegan a 5 µg/ml y se mantiene durante 120 horas (4, 23). Esto permite lograr la forma óptima de administrar sulfonamidas que consiste en proveer al organismo nivel inhibitorio constante. En los becerros es frecuente que el médico veterinario se vea imposibilitado para administrar una o dos veces el día durante 5 días debido a la carga de trabajo y el manejo que esto representa. Por lo tanto, las formas de liberación lenta son ideales para mantener niveles terapéuticos sanguíneos.

Debido a que los becerros son especialmente susceptibles-

* Décima edición del Diccionario de Especialidades Veterinarias. Editorial PLM. México, 1987.

a las situaciones de stress que inducen las enfermedades del complejo respiratorio (4), las prácticas de manejo actuales ofrecen la sulfonamida de liberación sostenida como alternativa para el tratamiento de 3 a 5 días.

A menudo se considera que las sulfonamidas son agentes antibacterianos anticuados cuya acción es comparativamente menor a la de antibióticos más modernos; sin embargo, se ha demostrado (4) en un estudio con 11 antibióticos y 2 sulfonamidas, que la sulfaclopiridazina fué la tercera en eficacia en contra de E coli, la cuarta en eficacia en contra de la Pasteurella hemolytica y Salmonella spp en el ganado.

Aunque algunas de las dosificaciones de las sulfonamidas más utilizadas se listan en el cuadro 3. La dosis empírica general va de 150 a 200 mg/Kg el primer día seguido de la mitad de la dosis por cuatro días más.

El intervalo de dosificación de las sulfonamidas depende de la sulfa utilizada y de la vía de administración por ejemplo, el sulfafazol se administra cada 12 horas, la sulfaclopiridazina cada 8 horas, la sulfabromometazina cada 72 horas, la sulfatoxipiridazina cada 48 horas, las formas de liberación sostenida cada 96 horas; la sulfapiridina, la sulfanilamida, la sulfametazina, la sulfamerazina, la sulfadimetoxina y la sulfaclorometazina se administran cada 24 horas (4,9,12,17,103) como se muestra en el cuadro 14.

La combinación de sulfonamidas con trimetoprim tiene una mayor actividad. En el cuadro 15 se presenta el porcentaje de susceptibilidad de algunas cepas a la combinación sulfonamida-trimetoprim. Se ha especulado que la concentración mínima in-

hibitoria de las sulfonamidas y el trimetoprim en cualquier tejido, para ejercer un efecto sinérgico, debe ser de 20 partes de la sulfonamida por una parte del trimetoprim (24,33). Esto es importante si se considera que hay diferentes combinaciones de sulfonamidas con trimetoprim y aparentemente la cinética varía con la especie. Sin embargo, se ha postulado que la combinación de sulfadiazina con trimetoprim es altamente eficaz para controlar las diarreas en los becerros (24,33), causadas por bacterias como E coli, Enterobacter spp, Salmonella spp, Shigella spp, Citrobacter spp, Proteus spp, Pseudomonas spp, Aereomonas spp y otras. Las dosis incluyen 2 g de trimetoprim y 1 g de sulfadiazina por cada 40 Kg de peso. Esta combinación tiene un amplio espectro y quizá puede considerarse como una de las primeras opciones en las enfermedades listadas en el cuadro 13. El mecanismo de acción de bloqueo secuencial se esquematiza en la figura 10.

La combinación de sulfadoxina-trimetoprim se administra a razón de 1 ml por cada 15 Kg de peso o bien, 1 ml por cada 10 Kg de peso que contienen 40 mg de trimetoprim por 200 mg de sulfadoxina. La combinación de sulfadiazina-trimetoprim contienen 80 mg de trimetoprim por 400 mg de sulfadiazina por ml; la dosis es de 1 ml por cada 30 Kg de peso y se puede elevar hasta 5 ml por cada 30 Kg de peso en infecciones severas (12).

La presentación en forma de bolo de liberación sostenida, contiene 0.02 g de trimetoprim por 1 g de sulfadiazina; la dosis oral es de 30 mg por Kg por día repitiendola diariamente hasta que los signos cedan (12).

La dosis intrauterina de la mayoría de las sulfonamidas,

fluctúa entre 2.5 y 5 g. En polvo dispersable se tienen 200 mg de trimetoprim y 1 g de sulfadiazina en 10 g de polvo; se administra a razón de 30 mg por Kg. La suspensión oral contiene 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfadiazina por ml; la dosis es de 15 mg por Kg durante 5 días (4,12).

Las sulfonamidas no deben administrarse por vía subcutánea porque producen una irritación severa, esto hace que la vía intramuscular o la parenteral están precedidas en la terapia con estos medicamentos (17).

Se ha postulado que el retiro de la ordeña debe ser de un mínimo de 7 días después del último tratamiento. El retiro del rastro puede ser hasta de 28 días después de una administración de una combinación de sulfonamidas-trimetoprim.(17).

IV CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA QUIMIOTERAPIA DE LA ENFERMEDADES BACTERIANAS EN LOS BECERROS.

En general, los datos farmacocinéticos que resultan verdaderos para una especie, no pueden extrepolarse de una especie a otra o incluso de animales adultos a animales jóvenes (58,59) por ejemplo: al pentobarbital se metaboliza rápidamente en la oveja, siendo muy útil para la inducción con un buen margen de seguridad. Empero, este anestésico está contraindicando en becerros jóvenes ya que carecen de los enzimas necesarias para metabolizar el fármaco (58). Otro ejemplo está dado por el cloranfenicol al cual es bien conocido que se absorbe con elevada eficiencia después de su administración oral en perros - sin embargo, no sirve para efectos sistémicos en los becerros - por que su absorción está limitada a partir del tracto gastrointestinal (30,58,59,94).

Otra consideración es que en animales enfermos, la farmacocinética de los antibióticos cambia (8,10), tal es el caso de la barrera hematoencefálica que generalmente no representaría esto cuando existe meningitis (8,58). Otro punto importante sería la reducción de la absorción de ampicilina a partir de un sitio intramuscular cuando hay fiebre elevada en los becerros (58,78,88,101), la rápida absorción de la sulfadimidina en los becerros que tienen diarrea y la reducción de la absorción de las cefalosporinas por presencia de leche en el tracto gastrointestinal (108). Por lo tanto, a continuación se describen algunos de los datos acerca del comportamiento de los antibióticos en los becerros.

La amoxicilina, la estreptomina y la oxitetraciclina se unen a las proteínas plasmáticas en menos del 50%, mientras que la cloxacilina y la eritromicina se unen en más del 80% (8,58). Las benzilpenicilinas se distribuyen mejor en el organismo cuando éste presenta aumento de temperatura (8). Se ha utilizado para la meningitis bacteriana en los becerros asociada a Pasteurella hemolytica, a la neumonía por Pasteurella hemolytica, - - (58) sin embargo, en ocasiones las meningitis bacterianas están asociados a microorganismos coliformes por lo que no siempre es aconsejable utilizar este medicamento; (58) empero, las benzilpenicilinas se consideran como una elección adecuada para infecciones producidas por el género Pasteurella (58).

Si existe un síndrome diarréico y neumónico, es probable que la penicilina sea ineficaz y debe elegirse un antibiótico de amplio espectro sobre todo si se considera que por el mal manejo de este antibiótico se han desarrollado muchas resistencias bacterianas (84). En este caso quizá sea más conveniente utilizar amoxicilina, cloranfenicol o bien la sinergia de estreptomina-furazolidona (11,46).

En lo que respecta al uso de la amoxicilina y la ampicilina en los becerros, se puede asegurar que son los antibióticos derivados de las penicilinas más utilizados (58,61,101). Como se ionizan menos que la penicilina y son más liposolubles, tienen una mejor distribución en el organismo (50,83), además de que presentan una actividad antibacteriana de mayor espectro- (83).

Se ha encontrado que concentraciones de solamente 2 µg/ml son eficaces contra una gran cantidad de patógenos gram posit

vos y Gram negativos y cuando se eleva a $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ los organismos susceptibles incluyen a E coli, enterobacterias y varias especies de Bordetella (58,76).

Aparentemente la amoxicilina se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal y logra mejores niveles sanguíneos (58,77, 83) sin embargo, debe considerarse que a los becerros no se administre la amoxicilina junto con el sustituto de la leche --- pues se reduce su biodisponibilidad (58,77,78). Los niveles terapéuticos de la amoxicilina y de la ampicilina se obtienen en aproximadamente 30 minutos después de su administración oral (58,77,78,101). Tanto la ampicilina como la amoxicilina son capaces de lograr concentraciones elevadas en la bilis y en el lumen del tracto gastrointestinal (58,78,101), esto sucede tanto en la administración oral y en la administración parenteral por lo que, para los problemas diarreicos es indistinta -- la vía si se usa amoxicilina (77,78). Sin embargo, en el caso especial de la salmonelosis se requiere una administración parenteral o una combinación parenteral-oral para obtener resultados óptimos (58,76,77). La amoxicilina logra concentraciones eficaces en el tracto urinario por lo que, es útil para infecciones en éste sitio (58,78).

Se ha demostrado (58) que la coadministración de provecida y ampicilina o amoxicilina aumenta las concentraciones séricas de estos antibióticos y prolonga su permanencia en el plasma.

El comportamiento de las sulfonamidas en los becerros es prácticamente igual que en los adultos (58), pero destaca el hecho de que las sulfonamidas pueden ser útiles para el trata-

miento de inflamaciones meníngeas ya que son el mejor agente - que difunde al sistema nervioso central (12,17,95,103).

La combinación de sulfonamidas-trimetoprim en los becerros es especialmente útil en problemas diarréicos y neumónicos (24, 33,58). A diferencia de lo que sucede en el hombre, el trimetoprim casi no se metaboliza en el ganado y su vida media es de solamente 1 hora en comparación con las 10 horas en el hombre - (24,58). Aunque en éste se ha postulado que la sulfonamida que se use debe tener una vida media similar a la del trimetoprim (24), esto no aplica directamente a los becerros en donde se ha observado que a pesar de las grandes diferencias de la sulfadiazina con el trimetoprim se obtiene un efecto sinérgico en contra de la Salmonella dublin (58).

Aparentemente, la cinética de los aminoglicósidos es similar en todas las especies incluyendo los becerros (58). Algunos estudios cinéticos en los becerros muestran (58) que la neomicina se excreta en la orina muchos días después de que ya no aparecen niveles plasmáticos debido a que es secuestrada en el riñón; un efecto similar se ha notado con la gentamicina por lo que, se recomienda que estos dos antibióticos solo se administren en casos estrictamente necesarios como es el caso de infecciones por Proteus spp y Pseudomonas spp (58,111). Debe recordarse que los aminoglicósidos no se metabolizan en ninguna especie y en los becerros su cinética será virtualmente la misma - (58). La neomicina es probablemente el fármaco de elección para tratar infecciones en la córnea, la conjuntiva y en aplicaciones tópicas (17).

Por otro lado, las tetraciclinas han sido utilizadas a me-

nudo en los becerros y sobre todo se prefieren en los casos de neumonía enzootica (58). Al parecer las tetraciclinas requieren de estudios adicionales en los becerros ya que en otra especie hay notable variabilidad en la capacidad de absorción de la oxitetraciclina. Sin embargo, en los becerros se considera que su absorción es rápida y buena (34).

Los usos del cloranfenicol en los becerros incluyen a la salmonelosis sistémica e infecciones respiratorias (58,71,85,94,95). Debe tomarse en cuenta que en los becerros después de las 9 semanas, la biotransformación del cloranfenicol por el contenido ruminal en desarrollo hace que se requiera una dosis mayor (58) y como ya se mencionó, el cloranfenicol no se absorbe bien por la vía gastrointestinal aún en los becerros que no han desarrollado rumen (30,59,94,95). De tal manera que se recomienda una aplicación intramuscular de 50 mg/Kg de cloranfenicol succinato o 30 mg por Kg de cloranfenicol base; esta dosis se repite dos veces al día en los becerros mayores de tres meses (58,94)-necesario hacer énfasis en que muchos fabricantes recomiendan dosis de 2 a 10 mg/Kg lo cual es evidentemente insuficiente como para eliminar una infección (58). En el cuadro 16 se presentan las dosis, la vía de administración y el intervalo de dosificación de los diferentes antibióticos utilizados en los becerros.

V TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO DE LAS MASTITIS

Es evidente que el tratamiento de las mastitis en el ganado conlleva la participación de una gran cantidad de productos, estos pueden ir desde anti-inflamatorios esteroidales, según algunos criterios, o bien antiinflamatorios del tipo de la flunixinina-meglumina que resulta útil para proteger al animal incluso de un shock endotóxico (2,106).

El tratamiento de la mastitis ha ido evolucionando de una manera errática por ejemplo, en 1952 se informó del uso de 1 000 000 de UI de penicilina-dihidroestreptomicina por vía intramamaria para el tratamiento de la mastitis por Staphylococcus pyogenes; 22 años después en 1974 de F.D.A. de los Estados Unidos aprueba esta combinación para el tratamiento intramamario de la mastitis por dicho germen (70).

Con el transcurso del tiempo se han ido aumentando -- componentes a las fórmulas contra la mastitis por ejemplo, -- es común añadir además de penicilina-estreptomicina a un tubo de aplicación intramamaria neomicina, polimixina, sulfatiazol, sulfanilamida, hidrocortizona, sulfato de cobalto, papaina, clorobutanol en un vehículo de aceite de algodón y monoesterato de aluminio (70). En este último caso las interacciones medicamentosas son evidentes empezando con el uso conjunto de penicilina y sulfas. Sin embargo, a la fecha la tendencia es reducir el número de componentes de la fórmula y producir antibióticos de alta eficacia con sinergias o compatibilidades demostradas in vivo e in vitro (106).

Por otro lado, el tratamiento de una mastitis subclínica requiere de una filosofía distinta al tratamiento de una mastitis aguda o crónica o incluso a la prevención de una mastitis en vacas que van a secarse.

Así a pesar del entusiasmo y optimismo con que se han usado los antibióticos por más de 30 años aún siguen los -- mismos gérmenes provocando esta enfermedad de manera tal que es posible decir que toda vaca lechera adulta ha tenido la infección, la está desarrollando o en algún momento de su vida se infectará y aún en países avanzados se ha aceptado que la mastitis representa un problema casi insalvable (106).

El problema de esta enfermedad se agrava cuando se -- considera el gran número de preparados intramamarios que hacen posteriormente inútil la leche para ser procesada o -- bien representa un peligro para la salud del consumidor -- (13). Así que considerando la revisión de Mercer y cols -- (70) acerca del errático curso de la quimioterapia de la mastitis a partir del uso de productos antibacterianos en -- la segunda guerra mundial, enfatiza el problema de detallar monográficamente las mejores opciones al respecto.

A) AGENTES ETIOLOGICOS

Aunque no es competencia de este capítulo, vale la pena señalar que la mayoría de los mastitis son producidas por -- Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus uberis, Streptococcus disgalactiae, Streptococcus de los grupos C y G, Enterococcus spp, además participan Pseudomonas spp, Nocardia spp, Bacillus spp, algunos micrococcos coagulasa negativos y Corynebacterium bovis no obstante, dada la -- bondad de la leche como medio de cultivo, incluso una Lep-tospira spp, un Bacillus spp o un Mycoplasma spp pueden ser responsables de una mastitis (2, 28, 37, 45, 47, 48, 51, 62, 64, 69, 70, 73). Al respecto, vale la pena comentar que el -- uso indiscriminado de los antibióticos ha dado lugar a la generación de cepas resistentes (63). En términos generales se puede decir que el antibiótico al cual se presentan más resistencias es a la penicilina, posteriormente a la nitrofurazona, la estreptomina, la tetraciclina, la neomicina, la novobiocina, la eritromicina y la metilciclina (63, 106).

La introducción de las cefalosporinas y algunas penicilinas de amplio espectro o de espectro mejorado, para el -- tratamiento de las mastitis, han aliviado en cierta medida la necesidad de nuevos productos para combatir esta enfermedad (28, 48, 93).

Se ha postulado que en virtud de los patrones de susceptibilidad registrados en algunas partes del mundo, la penicilina, la estreptomina, los nitrofuranos y las tetraciclinas no son ya una buena terapia contra Staphylococcus aureus

(63). Sin embargo, este criterio debe ajustarse en forma local de acuerdo con la experiencia del clínico por lo que es imprescindible llevar a cabo antibiogramas y registros de -- tratamiento fallidos y exitosos.

Pero quizá igualmente importante es considerar la capacidad antibacteriana de los diferentes compuestos disponibles en el mercado. Por ejemplo, la amoxicilina, la carbenicilina, las cefalosporinas, el cloranfenicol, la eritromicina, la penicilina, la tetraciclina, la bacitracina, la lincomicina, la meticilina, la oxacilina, la cloxacilina, la -- narcilina, la gentamicina, la nitrofurazona y quizás por último la polimixina B, la neomicina, la estreptomina y la -- novobiocina (35, 41, 47, 48, 51, 57, 64, 68, 69, 70, 106).

En orden de importancia se verá que los cuatro primeros antibióticos son los indicados para las infecciones causadas por cocos Gram positivos mientras que para gérmenes Gram negativos como E coli y enterobacterias se recomienda como primera opción a la gentamicina luego las polimixinas, la nitrofurazona, el cloranfenicol, las sulfonamidas con trimetoprim, la carbenicilina, la estreptomina, algunas cefalosporinas, la neomicina, las sulfonamidas, la ampicilina y finalmente las tetraciclinas (41, 62, 64, 70, 73).

B) USO Y COMBINACIONES DE LOS ANTIBIOTICOS.

Debemos considerar que aunque la mayoría de las infecciones de la glándula mamaria son producidas por gérmenes -- Gram negativos, es necesario llevar a cabo una terapia antimicrobiana de amplio espectro (57, 106). Por esto, se acostumbra administrar combinaciones sinérgicas tales como la de sulfametoxazol con el trimetropim y en el caso de las vacas destinadas a secarse antes del parto, se ha recomendado el uso de la combinación penicilina-novobiocina (51), penicilina-cefoxazol (37) y ampicilina-cloxacilina (37).

Entre los antibióticos que han resultado sinérgicos, - se tiene la combinación clásica de penicilina procaína a razón de 1 000 000 UI con sulfato de estreptomicina a razón de 100 mg por día o bien cada 12 horas en el caso de infecciones graves. No obstante, se ha considerado mediante análisis farmacocinéticos que la estreptomicina aplicada intramamariamente no es capaz de ofrecer niveles terapéuticos en los tejidos mamarios por mucho tiempo (57).

Algunas otras sinergias utilizadas en el mundo, contienen varios medicamentos cuya eficacia deberá ser demostrada sin embargo, para los fines de este escrito conviene hacer - un listado de ellos en el entendido de que aún no se demuestra en todos los casos su eficacia o sinergia:

- Oxitetraciclina 200 mg, oleandomicina 100 mg y neomicina 100 mg, aplicándolos en 10 ml por vía intramamaria por -- cuarto (106).
- Nafcidina 500 mg, penicilina 1000 000 UI y estreptomicina

1 g por cuarto infectado por día (57).

- Benzilpenicilina procaína 4 000 000 UI y neomicina 2 g en suspensión acuosa equivalente a 50 ml, dividido entre - cuartos (73).
- Se ha utilizado la combinación de aplicación parenteral de sulfadimidina (al 20%; 27 ml/kg) y 20-30 UI de oxitocina también por vía parenteral, posteriormente se administra 1 g de cloranfenicol dos veces al día, habiendo ordenado previamente (62).
- Se ha probado con éxito la combinación de 400 mg de novobiocina y 400 000 UI de penicilina procaína por cuarto -- afectado (51).
- Otra combinación que ha resultado útil es la de 200 mg de ampicilin- y 500 mg de cloxacilina por cuarto por día (37).

De los antibióticos que se han utilizado solos para el -- tratamiento de la mastitis se puede decir que incluyen a todos aquellos conocidos, destacando las cefalosporinas en especial el cefamandol, el cefalonium y el cafoxazol (45). También se ha utilizado la cloxacilina benzatínica por vía -- intramamaria con magníficos resultados a razón de 500 mg por cuarto; otro anti -- tico que también ha sido utilizado con -- éxito es la espiramicina a razón de 500 mg por cuarto en su sal adepato.

C) PAPEL DE LOS ANTI-INFLAMATORIOS CORTICOSTEROIDES EN LA MASTITIS.

Se han utilizado dos argumentos en lo que respecta al uso de los glucocorticoides en las preparaciones intramamarias; uno de ellos es que al evitar la respuesta inflamatoria se evitan los efectos irritantes del antibiótico utilizado con lo que se mantiene la integridad de la glándula mamaria. El otro punto al respecto es que reduce la respuesta inflamatoria al organismo infectante y de esta manera permite la penetración del antibiótico (106).

Sin embargo, se ha demostrado que la prednizolona se absorbe rápidamente en la glándula mamaria normal y que dicha absorción se reduce en la glándula mamaria infectada. Esto significa en forma general que el tratamiento de los glucocorticoides tuvo poco sino es que ningún efecto en alterar la respuesta leucocitaria en infecciones experimentales -- (106).

Se considera que los corticosteroides tienen una función primaria en ayudar al proceso de detoxificación mediante -- los efectos glucogénicos, sin embargo, se ha visto que incluso grandes dosis de glucocorticoides no pueden acelerar el proceso de la mastitis, y en general se ha dicho que no tiene mucho caso utilizar glucocorticoides ya que si bien -- reducen la inflamación de los cuartos afectados, el curso -- normal de la mastitis no es afectado. Se han establecido -- adicionalmente varios efectos adverbos de los glucocorticoides sobre los leucocitos ya que reducen su fagocitosis, dis

minuyen la diapedesis y abaten la capacidad de destrucción bacteriana intraleucocitaria (106). Así que, aún en el caso de la mastitis hiperaguda en donde se aconseja clínicamente el uso de la betametazona, no existe ninguna definición -- real sea la de evitar la fibrosis de un proceso inflamatorio (106).

Al respecto se ha comentado sobre los resultados benéficos del uso de flunixin sal meglumina (un analgésico no - narcótico) para evitar el choque endotóxico de las mastitis hiperagudas (2). El efecto anti-inflamatorio de este analgésico es comparable al de la dexametazone sin inducir los -- efectos adversos ya mencionados sobre los leucocitos. Al -- igual que otros analgésicos no narcóticos, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las cicloxigenasas (2).

D) ANTIBIÓTICOS DURANTE EL SECADO DE LAS VACAS

En el cuadro 17 se presenta una relación de los antibióticos utilizados durante el secado de las vacas, presentando además una relación del microorganismo involucrado y el porcentaje de liberación de la glándula mamaria de dicho microorganismo.

De cualquier manera, para utilizar un antibiótico en las vacas que terminan su período de lactación y que van a ser secadas se debe tomar en cuenta que el antibiótico sea eficaz a bajas concentraciones, tenga una buena biodisponibilidad después de su aplicación intramuscular, que no se una mucho a las proteínas plasmáticas, que sea una base débil o un compuesto altamente liposoluble y que tenga una vida media prolongada en el organismo (106).

Si se va a aplicar por vía intramamaria debe ejercer un efecto de irritación mínima, tener amplio espectro, notable potencia, que no se una a la leche y sea una base o compuesto suficientemente liposoluble no ionizable (106).

En el caso del secado de una vaca debe considerarse -- que un antibiótico de mayor peso molecular tiende más a retenerse en la glándula mamaria y debe considerarse que su actividad antibacteriana permanezca por lo menos durante 3 semanas (106).

E) TRATAMIENTO DE LA MASTITIS POR VIA SISTEMICA.

Este es un tema que generalmente resulta de gran dificultad para el clínico ya que existe la tendencia general para utilizar antibióticos por vía intramamaria (64). Por tal razón cabe hacer algunos comentarios sobre el uso parenteral de los antibióticos más utilizados para el tratamiento de la mastitis en los bovinos.

Al parecer, las penicilinas siempre tienen concentraciones menores en la glándula mamaria que en el plasma (64). No obstante, la penicilina sí penetra el tejido mamario relativamente bien, tanto en la glándula con mastitis como en las normales excepto si existen áreas de necrosis extensa (64). Esta penetración se debe a una moderada difusión del antibiótico y la concentración de penicilina es mayor en las glándulas infectadas que en las normales (51).

La penicilina benzatínica no alcanza niveles bactericidas o bacteriostáticos en la glándula mamaria sin embargo, existe la penicilina que es el hidroyoduro de fenetamato de penicilina cuyo pH es alcalino y logra concentraciones de 5 a 7 veces mayores en la glándula mamaria que en el plasma (51). Esta penicilina no se encuentra disponible en nuestro país. Adicionalmente, la distribución de esta sal de penicilina no es muy buena para los cuartos infectados y se distribuye mejor en los cuartos normales (41).

La amplicilina penetra mejor a la glándula mamaria que la benzilpenicilina sin embargo, la dosificación necesaria para mantener los niveles terapéuticos es de 10 a 20 mg/kg cada 8 a 12 horas (41) y dicho tratamiento puede ser muy cos

toso.

Los aminoglicósidos aplicados por lo general por vía parenteral, alcanzan niveles muy bajos en la glándula mamaria y por ello se puede afirmar que no son útiles para el tratamiento de la mastitis (45). Incluso la gentamicina no alcanza niveles adecuados y es probable que a pesar de su amplio espectro y elevada potencia bactericida no sirve como tratamiento parenteral contra la mastitis (106).

Por otro lado, la tilosina administrada a una dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular logra concentraciones terapéuticas por 12 horas en la glándula mamaria y las concentraciones en éste pueden ser de 1.6 a 2.5 veces mayores a la del plasma (106).

Dentro de este grupo destaca la eritromicina cuyas concentraciones en la glándula mamaria pueden ser cuatro o más veces que la del plasma así que la eritromicina resulta uno de los antibióticos más útiles para el tratamiento de la mastitis producida por gérmenes Gram positivos (106).

La vida corta del trimetoprim en la vaca hace generalmente poco atractivo su uso para el tratamiento de la mastitis no obstante, la suspensión de trimetoprim con sulfadiazina puede lograr concentraciones eficaces a este nivel administrándola a razón de 48 mg/kg cada 48 horas sin embargo, el tratamiento será evidentemente costoso (12).

La oxitetraciclina, la doxiciclina y la aminociclina son opciones excelentes para el tratamiento de la mastitis sobre todo cuando no se conoce el agente etiológico. Por --

ejemplo, dosis de 11 mg/kg de oxitetraciclina por vía intravenosa logran concentraciones en la leche de más de 4 ug/ml durante 8 horas (3,66,72) y seguramente el uso de estas tetraciclinas pueden justificarse en casos hiperagudos de mastitis.

El cloranfenicol no logra concentraciones elevadas dentro de la glándula mamaria sin embargo cuando se le administra la dosis de 50 mg/kg logra niveles de 22,8 ug/ml a las 12 horas y de 12ug/ml a las 24 horas después de la inyección, lo que puede resultar útil en el tratamiento de algunos casos de mastitis (75).

En función de estos datos se puede decir que la eritromicina y la tilosina son muy útiles para infecciones de la glándula mamaria causadas por gérmenes Gram positivos y micoplasmas (22,23) mientras que, si se requiere de un antibiótico de amplio espectro se puede utilizar la oxitetraciclina o en su defecto cloranfenicol y si se tiene disponible trimetoprim-sulfadiazina. El uso de neomicina, estreptomina, gentamicina y penicilina a bajas dosis incluso polimixinas por vía parenteral es de poca utilidad.

En el cuadro 18 se muestra el paso de algunos quimioterapéuticos de la circulación sistemática a la leche.

Finalmente debe recordarse que en el tratamiento de la mastitis resultan involucrados muchos factores ambientales y manejo. Se ha demostrado que entre menos sea el -- stress al que se sujeten los animales, menos será el problema de la mastitis (106). Las medidas de higiene son imprescindibles para el control de la incidencia de la mastitis y se ha ponderado el uso de compuestos para el sellado de las tetas (40). Al respecto se listan en el cuadro 19 los más -- utilizados.

LITERATURA CITADA.

- 1.- Ames, T.R., and Patterson, E.B.: Oxytetracycline concentrations in plasma and lung of healthy and pneumonic calves, - using two oxytetracycline preparations. Am. J. vet. Res., 46: 2471-2473 (1985).
- 2.- Anderson, K.L., Smith, A.R., Shanks, R.D., Davis, L.E. and Gustafsson, B.K.: Efficacy of flunixin meglumine for the treatment of endotoxin-induced bovine mastitis. Am. J. -- vet. Res., 47: 1366-1372 (1986).
- 3.- Andreini, G.; Pignattelli, P.: Kanamycin blood levels and residues in domestic animals. Veterinaria (Milano), 21: - 51-72 (1972).
- 4.- Appelgate, J.: Clinical pharmacology of sulfonamides. -- Mod. vet. Pract. 64: 667-669 (1983).
- 5.- Aronson, A.L.: Pharmacotherapeutics of the newer tetracyclines. J.A.V.M.A., 176: 1061-1068 (1980).
- 6.- Atef, M., Salem, A.A., Al-Sanarrae, S.A. and Zafer, S.A.: - Ruminal and salivary concentration of some of some sulpho- - namides in cows and their effect on rumen flora. Res. vet. Sci, 2: 9-14 (1979).
- 7.- Ayliffe, T.R. and Noakes, D.E.: Some preliminary studies - on the upt-ke of sodium benzylpenicillin by the endome- -- trium of the cow. Vet. Rec., 102: 215 (1978).
- 8.- Baggot, D.J.: Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals. J.A.V.M.A., 176: 1087-1090 - - (1980).
- 9.- Baggot, D.J.: Systemic antimicrobial therapy in large ani

- mal. In Pharmacological Basis of large Animal Medicine. Edited by Bogan, J.A., Lees, P. and Yoxall, A.T. 45-69 -- Blackwell Scientific Publications, Great Britain, 1983.
- 10.- Baker, P.D.: Comparative neonatal pharmacokinetics. In Comparative Veterinary Pharmacology Toxicology and Therapy. Proceedings of the 3rd Congress of European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. August-25-29, 1985, Ghent, Belgium Part II invited lectures. -- Edited by Van Miert, A.S.J.P.A.H., Bagaert, M.G. and Deba Ckere, M., 161-172, M.T.P. Press Limited, 1985.
- 11.- Bartos, J., Malíknová, M. and Habrda, J.: Value of a --- streptomycin-furazolidone combination in the treatment of - diarrhoea in new-born calves. Veterinarni Medicina, 20:- 91-99 (1975).
- 12.- Beville, R.F.: Sulfonamides. In Veterinary Pharmacology - and Therapeutics. 5th ed. Edited by Booth, N.H. and McDonald, L.E., 717-726, The Iowa State University Press, - Iowa State, 1982.
- 13.- Bishop, J.R., Bodine, A.R., O' Dell, G.D. and Janzen, J.- J.: Retention data for antibiotics commonly used for bovine infections. J. Dairy Sci., 57: 437-440 (1984).
- 14.- Bitjukov, P.A.: Efficacy of terramycin in experimental - anaplasmosis in cattle. Trudy nauchno-issled vet. inst.- 1: 90-99 (1960).
- 15.- Black, L.: Hypersensitivity in cattle Part II. Clinical reactions. Vet. Bull., 49: 77-82 (1979).
- 16.- Black, W. D. and Claxton, M.J.: Distribution of neomycin - in bull calves after intramuscular injection. Can. vet.-

- J., 23: 276-278 (1982).
- 17.- Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J. Veterinary applied Pharmacology & Therapeutics. 4th ed. Ballière Tindall, London, 1977.
- 18.- Breeze, R.G. and Magonigle, R.A.: A long acting tetracycline for treatment of Pasteurella pneumonia in calves. - Bov. Prac., 14: 15-17 (1979).
- 19.- Bretzlaff, K.N., Koritz, G.D., Beville, R.F., Gustafsson, B.K. and Davis, L.E.: Distribution of oxytetracycline in genital tract tissues of postpartum cows given the drug by intravenous and intrauterine routes. Am. J. vet. Res. 44: 764-769 (1983).
- 20.- Bretzlaff, K.N., Ott, R.S., Koritz, G.D., Beville, R.F., Gustafsson, B.K. and Davis, L.E.: Distribution of oxytetracycline in the healthy and diseased postpartum genital tract of cows. Am. J. vet. Res., 44: 760-763 (1983).
- 21.- Brown, C.G.D., Radley, D.E., Burrigge, H.J. and Cunningham, M.P.: The use of oxytetracyclines in the chemotherapy of experimental East Coast fever (Theileria parva infection of cattle). Tropenmedizin und Parasitologie, 28: 513 - 520 (1977).
- 22.- Burrows, G.E.: Pharmacotherapeutics of macrolides, lincosamides and spectinomycin. J.A.V.M.A., 176: 1072-1076 - - (1980).
- 23.- Burrows, G.E.: Systemic antibacterial drug selection and dosage. Bov. Prac., 15: 103-110 (1980).
- 24.- Bushby, S.R.M.: Sulfonamide and trimethoprim combinations. J.A.V.M.A., 176: 1049-1053 (1980).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 25.- Buswell, J.F. and Hewett, G.R.: Single topical treatment for bovine keratoconjunctivitis using benzathine cloxacillin. Vet. Rec., 113: 621-622 (1983).
- 26.- Byford, R.L., Riner, J.L. and Hair, J.A.: A sustained-release oxytetracycline bolus for ruminants. Bov. Pract., 15: 91-94 (1980).
- 27.- Bywater, R.J.: Evaluation of an oral glucoseglycine-electrolyte formulation and amoxicillin for treatment of diarrhea in calves. Amer. J. vet. Res., 38: 1983-1987 (1977).
- 28.- Christie, G.J. and Strom, P.W.: Intramammary infusion of cephalirin benzathine for treatment of mastitis in dry cows. Vet. Med. Small Anim. Clin., September: 1192-1195 (1978).
- 29.- Clark, C.H.: Cephalosporins in veterinary practice. Mod. vet. Pract., January: 47-50 (1977).
- 30.- Clark, C.H.: Chloramphenicol dosage. Mod. vet. Pract., October: 749-754 (1978).
- 31.- Conzelman, G.M.: Pharmacotherapeutics of aminoglycoside antibiotics. J.A.V.M.A., 176: 1078-1080 (1980).
- 32.- Crowell, W.A., Divers, T.J., Byars, T.D., Marshall, A. E. and Larsen, L.: Neomycin toxicosis in calves. Am. J. Vet. Res., 42: 29-34 (1981).
- 33.- Daniels, L.B., Fineberg, D., Cockrill, J.M., Hornsby, Q. Peterson, H.P. and Stratton, L.: Use of trimethoprim-sulfadiazine in controlling calf scours. Vet. Med. Small Anim. Clin., January: 93-95 (1977).
- 34.- Dzhilavyan, K.H. A. and Trishkina, E.T.: Efficacy of --

- long-acting tetracyclines in salmonellosis of calves. - Instituta Eksperimental'noi Veterinarii, 32: 66-67 (1978)
- 35.- Dzhlavayan, R.A.: Use of long-acting tetracyclines in calf bronchopneumonia. Byulleten Vsesoyuznogo Instituta Eksperimental'noi Veterinarii, 32: 71-73 (1978).
- 36.- Eckblad, W.P., Lincoln, S.D. and Magonigle, R.A.: Efficacy of Terramycin/LA-200 administ during the prepartet period of anaplasmosis. Proceedings of the United States Animal Health Association, 83: 44-52 (1979).
- 37.- Edmonds, M.J. and Welsh, J.A.: The prevetion summer mastitis in dry cows by intramammary infusions of ampicillin. Vet. Rec., 104: 554-555 (1979).
- 38.- Ensley, L.E. and Hennessey, P.W.: Effects of a single intrauterine infusion of gentamicin or Utonex^R suspension on conception in normal and infected cows. Vet. Med. Small Anim. Clin., June: 864-870 (1979).
- 39.- Fankhauser, J.A., Blen, B. and Cottingham, R.: Nitrofurazone toxicity in dairy calves. Vet. Med. Small Anim. Clin. June: 881-884 (1981).
- 40.- Farnsworth, R.J.: Role of teat dips in mastitis control. J.A.V.H.A., 176: 1116-1118 (1980).
- 41.- Franklin, A., Rantzen, M.H., Obel, N., Ostensson K. and Astrom, G.: Concentrations of penicillin, streptomycin, and spiramycin in bovine udder tissue liquids. Am. J. Vet. Res., 47: 804-806 (1986).
- 42.- Fuquay, J.W., Harris, R.A., McGee, W.H., Beatty, J.F. and Arnold, B.L.: Routine postpartum treatment of dairy-cattle with intrauterine neomycin sulfate boluses. J. --

- Dairy Sci., 58: 1367-1369 (1974).
- 43.- Gill, B.S., Bhattacharylu, Y., Kaur, D. and Singh, A.: Chemoprophylaxis with tetracycline drugs in the immunisation of cattle against Theileria annulata infection. Int. J. Parasitol., 8: 467-469 (1978).
- 44.- Gingerich, D.A., Baggot, J.D. and Kowalski, J.J.: Tylosin antimicrobial activity and pharmacokinetics in cows. Can. Vet. J., 18: 96-100 (1977).
- 45.- Haas, P., Archimbault, P., Pitois H.: Excretion of antibiotic and dye marker in cow's milk following intramammary injection of a cloxacillin-neomycin preparation. Revue de Médecine Vétérinaire, 129: 67-72 (1978).
- 46.- Habrda, J., Malíková, M. and Bartoš, J.: Therapeutic efficacy of reduced doses of neomycin furazolidone and a combination of them in calf diarrhoea. Veterinarní Medicina, 22: 91-98 (1977).
- 47.- Hanselmann, R.: Epidemiology of chronic mastitis. Clinical and microbiological studies on the course of the disease on a herd basis. Inaugural Dissertation, Veterinar-Medizinische Fakultät, Zürich. (1978).
- 48.- Harris, A.M., Marshall, M.J., Curtis, R., Evans, J.M. and Watson, D.J.: Cephalosporins in prevention and treatment of mastitis. Vet. Rec., 99: 128-129 (1976).
- 49.- Harris, D.L., Glock, R.D., Dale, S.E. and Ross, R.F.: Efficacy of gentamicin sulfate for the treatment of swine dysentery. J.A.V.M.A., 161: 1317-1321 (1972).
- 50.- Hayashi, T., Yamane, O., Sakai, H., Itakura, C. and Goto M.: Hematological and pathological observations of chro-

- nic furazolidone poisoning in calves. Jap. J. vet. Sci. 38: 225-233 (1976).
- 51.- Heald, C.W., Jones, G.M., Nickerson, S. and Bibb, T.L.: Mastitis control by penicillin and novobiocin at drying-off. Can. Vet. J., 18: 171-180 (1977).
- 52.- Hennessey, P.W., Kohn, F.S., Bickford, S.M. and Loy, J.L.: In vitro activity of Gentamicin against bacterial - Insolated from domestic animals. Vet. Med. Small Anim. Clin. November: 1118-1121 (1971).
- 53.- Huber, W.G.: Aminoglycosides, Macrolides, Lincomycin, - Polimyxins, Chloramphenicol and another antimicrobial - agents. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 5th - ed. Edited by Booth, N.H. and Mc Donald, L.E., 748-771, - The Iowa State University Press, Iowa State, 1982.
- 54.- Huber, W.G.: Penicillins. In Veterinary Pharmacology - and Therapeutics, 5th ed. Edited by Booth, N.H. and Mc - Donald, L.E., 727-739, The Iowa State University Press, - Iowa State, 1982.
- 55.- Huber, W.G.: Tetracyclines. Veterinary Pharmacology and - Therapeutics, 5th ed. Edited by Booth, N.H. and Mc Do - - nald, L.E., 740-747, The Iowa State University Press, - Iowa State, 1982.
- 56.- Kaneene, J.B., Coe, P.H., Smith, J. H., Rapnicki, P., - Smith, C.L., Gerloff, B. and Morrow, D.A.: Drug resi - - dues in milk after intrauterine injection of oxytetracy - cline, lincomycin-spectinomycin, and povidone-iodine in - cows with metritis Am. J. Vet. Res., 47: 1363-1365 (1983)
- 57.- Kapur, M.P. and Singh, R.P.: Treatment of clinical mas--

- titis: a comparison of four different formulations - Indian vet. J., 55: 320-325 (1978).
- 58.- Knifton, A.: Pharmacokinetics of anti-bacterials in calves. Vet. Rec., 111: 49-52 (1972).
- 59.- Knight, P.: Chloramphenicol therapy in large animals. - J.A.V.M.A., 178: 309-313 (1981).
- 60.- Kuttler, K.L. and Simpson, J.E.: Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline mesils in the treatment of acute Anaplasmosis in splenectomized calves. Am J. Vet. Res., 39: 347-349 (1978).
- 61.- Larkin, P.J.: The distribution of a 400 mg dose of ampicillin administered orally to calves. Vet. Rec., 90: 476-478 (1972).
- 62.- Leuenberger, W., Martig, J. and Nicolet, J.: Follow-up study of a treatment (sulfadimidine and oxytocin for acute bovine mastitis) Berliner and Munchener Tierarztliche Wochenschrift, 91: 41-45 (1978).
- 63.- Linton, A.H.: Antibiotic resistance in Veterinary practice. In Pharmacological Basis of Large Animal Medicine. - Edited by Bogan, J.A., Lees, P. and Yoxall, A.T., 129-144, Blackwell Scientific Publications. Great Britain, 1983.
- 64.- Mac Diarmid, S.C.: Antibacterial drugs used against mastitis in cattle by the systemic route. N.Z. Vet. J., 26: 290-94 (1978).
- 65.- Magonigle, R.A., Renshaw, H.W., Vaughn, H.W., Stauber, E.H. and Frank, F.W.: Effect of five daily intravenous treatments with oxytetracycline hydrochloride on the ca

- rrler status of bovine anaplasmosis. J.A.V.M.A., 167:--
1080-1083 (1975).
- 66.- Masera, J., Gustafsson, B.K., Aflefy, H.M., Stowe, C.M.,
and Bergt, G.P.: Disposition of oxytetracycline in the
bovine genital tract: sistemic vs Intrauterine adminis-
tration. J.A.V.M.A., 176: 1099-1102 (1980).
- 67.- Mc Clary, D.G.: Bacillus stearothermophilus disk assay-
detection of penicillin in milk of dairy cows after ---
postestruai Intrauterine Infusion. Am. J. Vet. Res., --
45: 416-419 (1984).
- 68.- Meaney, W.J.: A comparison of two dry cow Intramammary:
treatments. Vet. Rec., 98: 50-51 (1976).
- 69.- Meaney, W.J. and Nash, J.M.: Comparison of two dry cow -
Intramammary treatments. Vet. Rec., 100: 492-493 (1977).
- 70.- Mercer, H.D., Geleta, J.N., Baldwin, R.A. and Shimoda, -
W.: Viewpoint and current concepts regarding accepted -
and tried products for control of bovine mastitis. J.A.
V.M.A., 169: 1104-1113 (1976).
- 71.- Mercer, D.: The comparative pharmacology of chloramph^e
nicol. J.A.V.M.A., 176: 923-924 (1980).
- 72.- Miller, G.E. and Bergt, G.P.: Oxitetracycline in bovine-
plasma, milk and urine after Intrauterine administration
J. Dairy Sci., 59: 315-317 (1974).
- 73.- Muller, R. and Berchtold, H.: Results of treatment of -
acute mastitis in cows. Schweizer Archiv fur Tierhel -
kunde, 121: 15-22 (1979).
- 74.- Narayana, K., Ramachandrarao, L., Krishnamurthy, B.L. -
and Honnappa, T.G.: Anaphylactic Shock an /or dearth -

- following the intravenous administration of oxytetracycline hydrochloride (terramycin) in cattle. Indian vet. J., - 62: 270 (1985).
- 75.- Nouws, J.F.M. and Ziv, G.; Pharmacological aspects of chloramphenicol administration by the intramammary route to lactating dairy cows. Vet. Quarterly, 4: 23-31 (1982)
- 76.- Ooms, L.A.A. and Degryse, A.D.: Antidiarrhoeal therapy. - In Comparative Veterinary Pharmacology Toxicology and Therapy. Proceedings of the 3rd Congress of European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, August 25-29, 1985, Ghent, Belgium Part II, invited lectures. -- Edited by Van Miert, A.S.J.P.A.M., Bagaert, M.G. and Debackere, H., 187-197, M.T.P. Press Limited, 1985.
- 77.- Osborne, A.D.; Nazer, A.H.K. and Shimeld, C.: Treatment of experimental calf salmonellosis with amoxycillin. Vet. Rec., 103: 233-237 (1978).
- 78.- Palmer, G.H., Bywater, R.J. and Francis, M.E.: Amoxycillin distribution and clinical efficacy in calves. Vet. Rec., 100: 487-491 (1977).
- 79.- Papich, H.G. and Davis, L.E.: Drug therapy during pregnancy and in neonate. Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract), 16: 525-537 (1986).
- 80.- Papich, H.G.: The β lactam antibiotics: clinical pharmacology and recent developments. Compendium equine, 9: 68-74 (1987).
- 81.- Piccotin, G.: Tetracycline hydrochloride in the treatment of diarrhoea and bronchopneumonia of calves. Veterinaria (Milano), 8: 127-128 (1979).

- 82.- Pilloud, M.: Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of chloramphenicol in cattle and horses. Res. vet. Sci., 15: 231-238 (1983).
- 83.- Powers, T.E. and Garg, R.C.: Pharmacotherapeutics of newer penicillins and cephalosporins. J.A.V.M.A., 176: 1054-1060 (1980).
- 84.- Prange, R.W., Oliver, S.P., Doby, R.T. and Tritschler, J. P.: Residues in young veal calves after consumption of milk containing penicillin. J. Dairy Sci., 67: 2970-2973- (1984).
- 85.- Punch, P.I., Costa, N.D., Chambers, E.D., Slatter, D.H. - and Wilcox, G.E.: Plasma and tear concentrations of antibiotics administered parenterally to cattle. Res. vet. Sci., 39: 179-187 (1985).
- 86.- Punch, P.I., Slatter, D.H., Costa, N.D. and Edwards, M.- E.: Ocular inserts for application of drugs to bovine eyes in vitro studies on gentamicin release from collagen-inserts. Aust. vet. J., 62: 79-82 (1985).
- 87.- Rice, D.A. and McMurray, C.H.: Ketosis in dairy cows caused by low levels of lincomycin in concentrate feed. Vet. Rec., 113: 495-496 (1983).
- 88.- Rollin, R.E., Hero, K.n., Kozisek, P.B. and Phillips, R.- W.: Diarrhea and malabsorption in calves associated with therapeutic doses of antibiotics: absorptive and clinical changes. Am. J. vet. Res., 47: 987-990 (1986).
- 89.- Schipper, I.A., Filipovs, D., Ebeltoft, H. and Schermelster, L.J.: Blood serum concentrations of various benzyl - penicillins after their intramuscular administration to -

- cattle. J.A.V.M.A., 158: 494-500 (1971).
- 90.- Schipper, I.A., Filipovs, D., Ebeltoft, H. and Schermeister, L.J.: Penicillinemia and penicillinlacta in the bovine following Intramuscular administration of benzil penicillin combinations. Cornell Veterinarian, 61: 674-680 (1971).
- 91.- Schipper, I.A., Peng, H.M. and Murlel, C.V.: Organ tissue concentration of benzyl penicillins in cattle. Vet. Med., Small Anim. Clin., March: 334-336 (1978).
- 92.- Simpson, C.F.: Morphologic alterations of Anaplasma marginale in calves after treatment with oxytetracycline. Am. J. vet. Res., 36: 1443-1445 (1975).
- 93.- Sinkevich, M.G., Barto, P.B., Bush, L.J., Wells, M.E. and Adams G.D.: Effectiveness of antibiotic infusion and drying-off in preventing new mastitis infections in cows. Bov. Prac., 9: 43-46 (1974).
- 94.- Sisodia, C.S., Dunlop, R.H., Gupta, V.S. and Taksas, L.: A pharmacologic study of chloramphenicol in cattle. Am. J. Vet. Res., 34: 1147-1150 (1973).
- 95.- Sisodia, C.S.: Pharmacotherapeutics of chloramphenicol in Veterinary Medicine. J.A.V.H.A., 176: 1069-1071 (1980).
- 96.- Stabler, S.L., Fagerberg, D.J. and Quarles, C.L.: Effects of oral and injectable tetracyclines on bacterial drug resistance in feedlot cattle. Am. J. Vet. Res., 43: 1763-1766 (1982).
- 97.- Suryanarayana, C., Sastry, A.P., Narayana Rao, P.L., Christopher, K.J. and Panduranga Rao, V.: A case of penicillin allergy in calf. Indian vet. J., 55: 918-919 (1978)

- 98.- Swift, L.B. and Tomas, M.G.: Bovine anaplasmosis: elimination of the carrier state with injectable long acting oxytetracycline. J.A.V.M.A., 183: 63-65 (1983).
- 99.- Tanner, V. and Wuethrich, A.: Pharmacokinetics of chloramphenicol in cows after intramuscular application. Veterinary Research Communications, 9: 25-34 (1985).
- 100.- Tanwar, R.K.: Cardiac and respiratory arrest attributed to kanamycin. Vet. Med., June: 94 (1985).
- 101.- Thompson, S.H.R. and Black, W.D.: A study of the influence of the method of oral administration of ampicillin upon plasma drug levels in calves. Can. J. Comp. Med., 42: 255-259 (1978).
- 102.- Varma, K.J., Raul, B.S. and Gupta, R.C.: Bio-availability of chloramphenicol in buffaloes (Bubalus bubalis). - Indian J. Anim. Sci., 51: 25-28 (1981).
- 103.- Vree, T.B., Nouws, J.F.H. and Hekster, Y.A.: Comparative pharmacokinetics studies of sulphonamides. In Competitive Veterinary Pharmacology Toxicology and Therapy. - Proceedings of the 3rd Congress of European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, August 25-29, 1985, Ghent, Belgium Part. II, Invited lectures. Edited by van Hiert, A.S.J.P.A.M., Bagaert, H.G. and De backere, M., 173-186, M.T.P. Press Limited, 1985.
- 104.- Wagner, E.: Influence of chlortetracycline on health and performance in cows with retained placenta. Tierärztliche Umschau, 15: 22-25 (1960).
- 105.- Wilson, A.J., Parker, R., Parker, M., Hall, W.T.K. and-

- 105.- Wilson, A.J., Parker, R., Parker, M., Hall, W.T.K. and Trueman, K.F.: Chemotherapy of acute bovine Anaplasmosis. Austral. Vet. J., 55: 71-73 (1979).
- 106.- Wright, C.L.: Pharmaceutical agents and bovine udder. In Pharmacological Basis of large Animal Medicine. Edited by Bogdan, J.A., Lees, P. and Yoxall, A.T., 87-106. Blackwell Scientific Publications. Great Britain, -- 1983.
- 107.- Ziv, G. and Nouws, J.F.M.: Clinical pharmacology of cephacetrile in ruminants. Zentralblatt für Veterinärmedizin, 24 B: 798-811 (1977).
- 108.- Ziv, G., Nouws, F.M., Groothuis, D.G. and Miert van, A.S.: Effects of probenecid and milk on serum concentration of three oral cephalosporins in calves. Refuah Vet, 35: 147-152 (1978).
- 109.- Ziv, G., Wanner, M. and Nicolet, J.: Clinical pharmacology of polymyxin B, colistin and colistimethate in young dairy calves. J. Vet. Pharm. Ther., 3: 87-94 -- (1980).
- 110.- Ziv, G.: Clinical pharmacology of polymyxins. J.A.V.M.A., 179: 711-713 (1981).
- 111.- Ziv, G., Storper, M., Wanner, M. and Nicolet, J.: Comparative clinical pharmacology of gentamicin and tobramycin in neonatal calves. Bovine Pract, 16: 17-21 --- (1981).
- 112.- Ziv, G., Levisohn, S.L., Bar-Moshe B., Bor, A. and Soback, S.: Clinical pharmacology of tiamulin in ruminants. J. Vet. Pharmacol Therap, 6: 23-32 (1983).

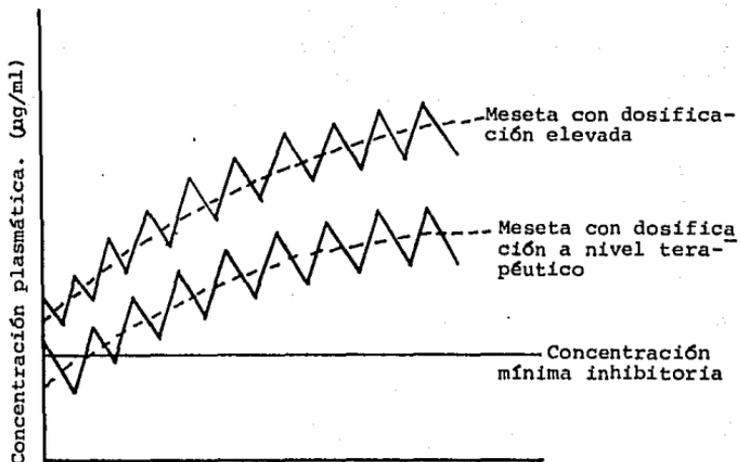


FIG. 1 Representación esquemática de la tendencia a meseta en las concentraciones plasmáticas con antibióticos en las vacas debido a su cinética de primer orden. Adaptado de Baggot, D.J. (9).

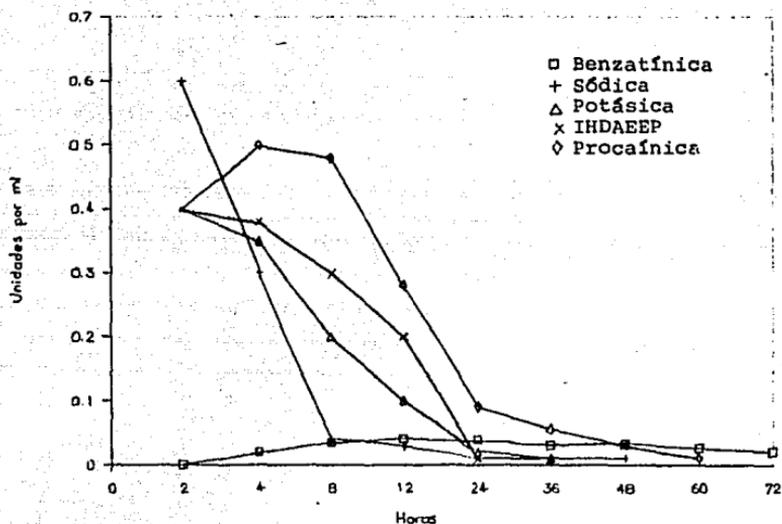


FIG. 2 Concentraciones séricas de penicilina después de una administración intramuscular de 6 000 000 UI de cinco preparaciones de benzilpenicilina. (Adaptado de Schipper, I.A., Filipovs, D., Ebeltoft, H. and Schermeister, L.J. (90)).

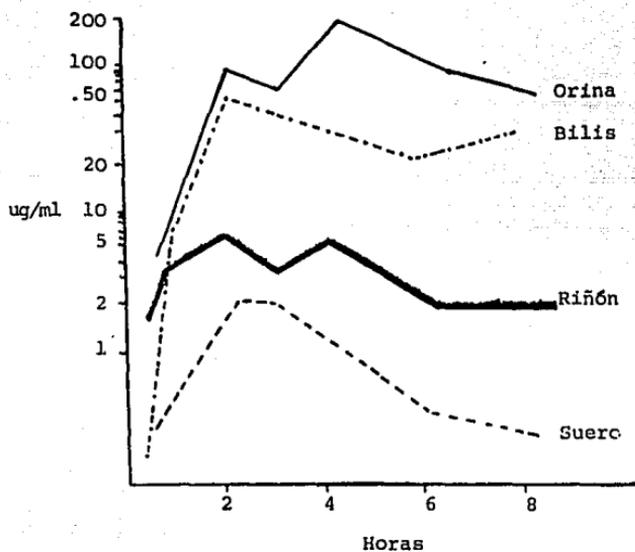


FIG. 3 Amoxicilina pura libre en el riñón, la orina, la bilis y el suero. [Adaptado de Palmer, G.H., Bywater, R.J. and Francis, M.E. (78)].

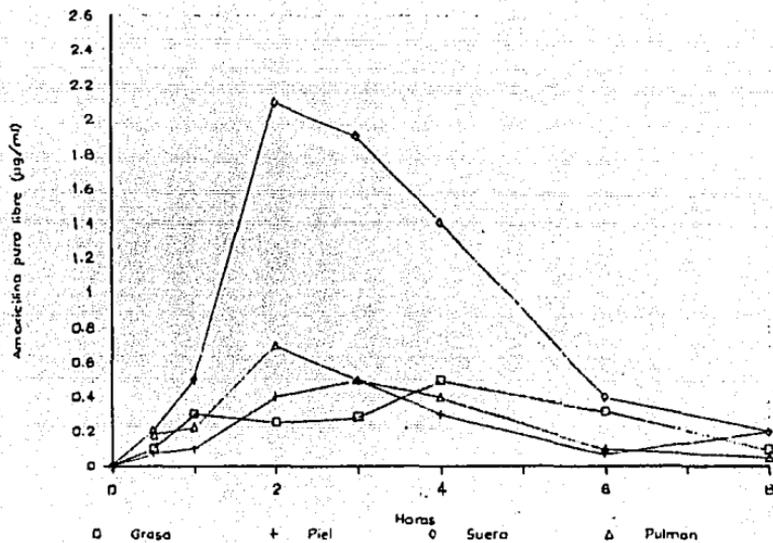


FIG. 4 Amoxicilina pura libre en el suero, la grasa, la piel y el pulmón. (Adaptado de Palmer, G.H., Bywater, R.J. and Francis, M.E. (78)).

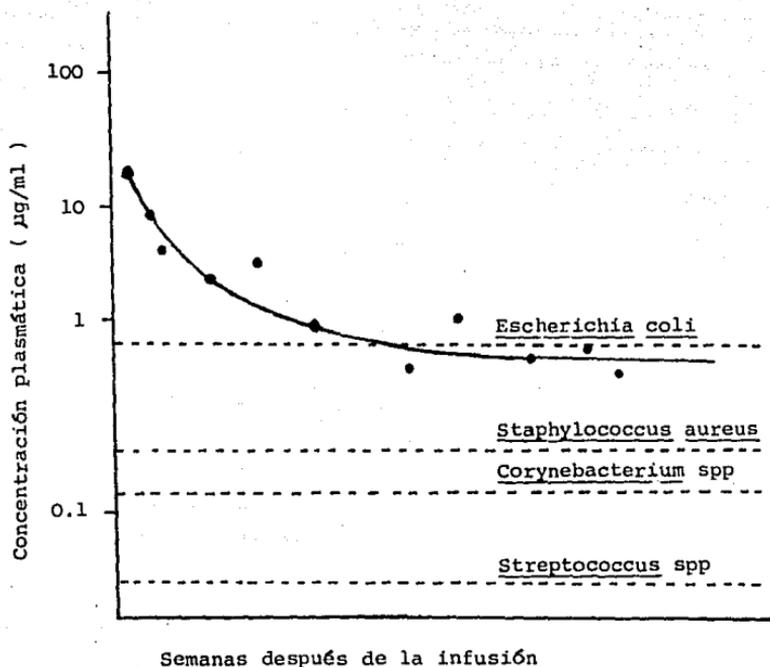


FIG.5 Concentraciones de cefalonium durante el secado. Concentraciones mínimas inhibitorias contra algunos organismos causantes de mastitis. (Adaptado de Harris, A.M., Marshall, M.J., Curtis, J.M. and Watson, D.J. (48)).

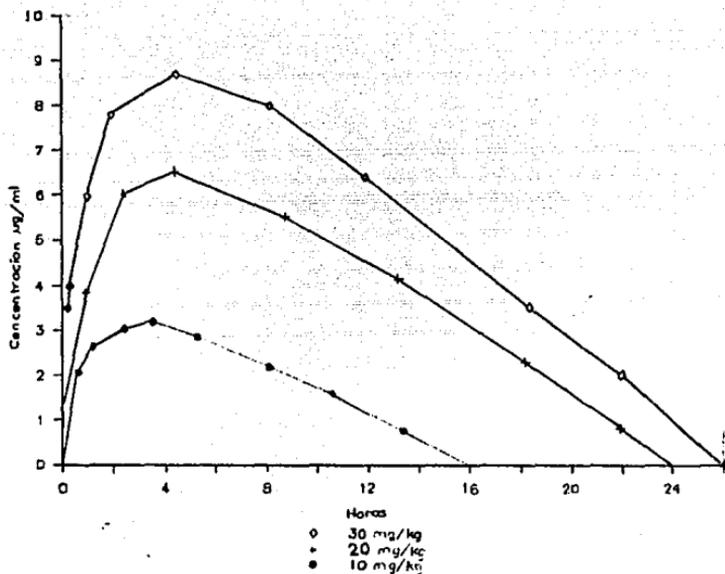


FIG. 6 Concentración sérica después de una administración de cloranfenicol en becerros. (Adaptado de Sisodia, C.S., Dunlop, R.H., Gupta, V.S. and Taksas, L. (94).

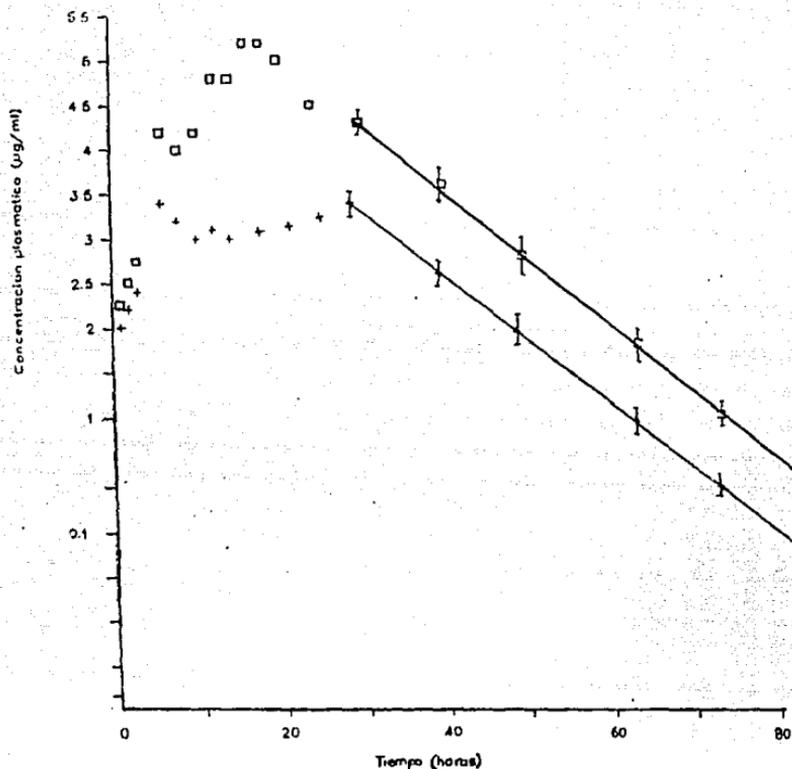


FIG. 7 Gráfica semilogarítmica de la concentración plasmática - tiempo del cloranfenicol total (□) y sin cambio (+) después de la inyección intramuscular de 30 mg/kg. (Adaptado de Tanner, U. and Wuethrich, A. (99)).

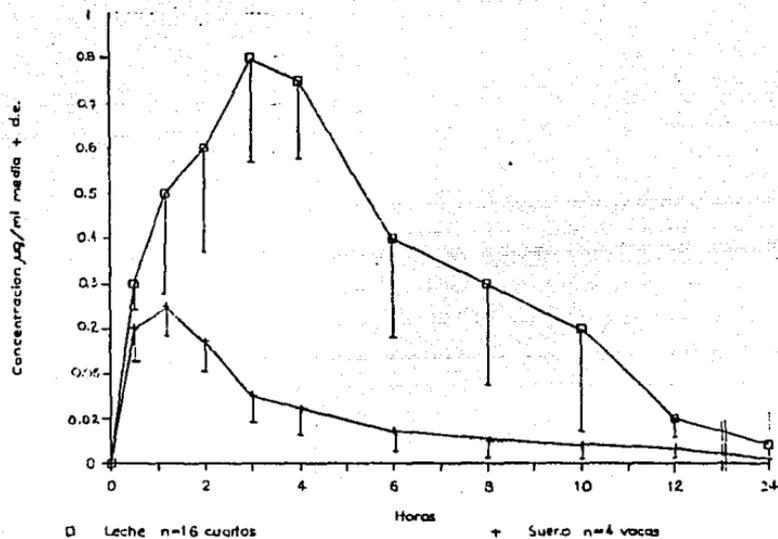


FIG. 8 Concentración de tiamulina en el suero y la leche de glándulas mamarias normales de vacas después de una inyección intramuscular de 10 mg/kg de tiamulina. (Adaptado de Ziv, A., Levisohn, S.L., Bar-Moshe B., Dor, A. and Sulzberg, S. (112)).

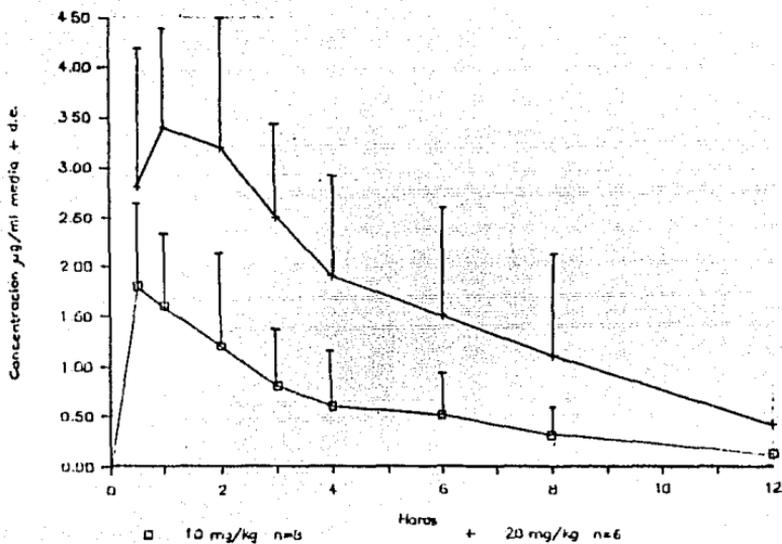


FIG. 9 Concentración de tiamulina en el suero de becerros después de una inyección intramuscular de 10 y 20 mg/Kg. (Adaptado de Ziv, G.; Levisohn, S.L.; Bar-Moshe, B.; Bor, A. and Soback, S. (112)).

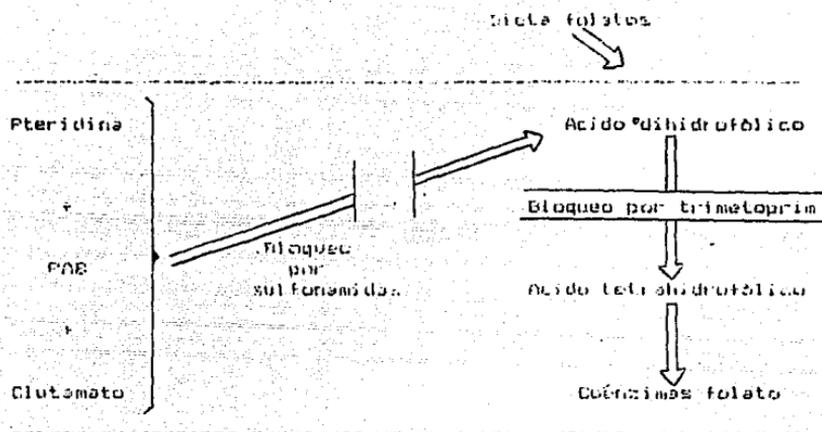


FIG. 10 Bloqueo secuencial de trimetoprim y sulfonamidas en la bacteria. (Adaptado de Bushby, S.R.M. (24)).

Cuadro 1.- Antibióticos para uso sistémico en el ganado. (Adaptado de Burrows,G.E. (23))

Antibiótico	Absorción oral	Solubles en lípidos	Leche Suero	Niveles en orina	Comentarios
PENICILINAS					
Penicilina G	baja	baja	0.25	alta	
Dicloxilina	alta	baja	0.25	media	2.5% en pulmones, 10% en hueso
Ampicilina	media	baja-media	0.25	alta	
Amoxicilina	alta	baja-media	---	alta	
Carbenicilina	baja	baja	---	alta	
CEFALOSPORINAS					
Cefaloridina	baja	baja	0.25	alta	Similar a las penicilinas excepto
Cefalotina	baja	baja	baja	alta	cefazolina 30% en el hueso
AMINOGLICOSIDOS					
Dihidroestreptomina	baja	baja	0.8	alta	
Neomicina	baja	baja	0.5	alta	25 a 30% en pulmones
Kanamicina	baja	baja	0.7	alta	
Gentamicina	baja	baja	0.4	alta	
ESPECTINOMICINA	baja	baja	0.8	alta	Similar a los aminoglicósidos
MACROLIDOS					
Eritromicina	variable	alta	4	alta	Amplia distribución 500% en pulmón, tracto reproductivo, etc.
Tilosina	alta	alta	4	alta	
LINCOMICINA	media	media	5	baja	Amplia distribución más de 40-50% en pulmón

Continúa Cuadro 1.- Antibióticos para uso sistémico en el ganado. (Adaptado de Burrows, G.E.) (23).

Antibiótico	Absorción oral	Solubles en lípidos	Leche suero	Niveles en orina	Comentarios
TETRACICLINAS					
Tetraciclir	alta	media	1	baja	Distribución moderada
Oxitetraciclina	alta	baja	0.8	alta	50% más en pulmón y hueso
Clortetraciclina	alta	media	0.9	alta	
Doxiciclina	alta	alta	1.5	media	50% en cerebro, hueso,
Minociclina	alta	muy alta	1.6	baja-media	próstata
SULFONAMIDAS					
Sulfadiazina	alta	baja	0.15	alta	Amplia distribución en
Sulfadimetoxina	alta	media	0.25	media	la mayoría de los tejidos,
Sulfamerazina	alta	baja-media	0.3	alta	pero baja en cerebro, próstata.
Sulfametazina	alta	media	0.3	alta	
Sulfametoxipiridazina	alta	alta	0.3	media	
Sulfatiazol	alta	baja	0.2	alta	
Sulfaclopiridazina	alta	baja	---	alta	
CLORANFENICOL	alta	alta	1	media	Amplia dist. 50% en cerebro y 200% en pulmón
TRIMETOPRIM	alta	alta	---	alta	Amplia dist. en los tejidos

Quadro 2.- Sensibilidad bacteriana in vitro Microgramos / ml

Antibacteriano	<u>Bordetella bronchiseptica</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Enterobacter aerogenes</u>	<u>Henophilus spp</u>	<u>Klebsiella aerobacter</u>
Penicilinas					
Penicilina G	-	25	50	-	10/50
Oxacilina	-	-	-	-	
Ampicilina	16	/5/40	100	5	50
Amoxicilina	-	4	100	1	100
Carbenicilina	-	12	6	-	100
Cefalosporinas					
Cefaloridina	-	5	-/10/100	30	7
Cafalotina	-	6	-/20/100	-	5
Aminoglicósidos					
Dihidiestreptomina	-	-	10	1-50	15
Neomicina	-	-/5/20	2	-	2
Kanamicina	32	-/5/40	5	-	3
Gentamicina	8	0.5/5/-	2	-	2
Espectinomicina	-100/-	5/15/40	-/20/-	-	5/20/100

Continúa cuadro 2

Antibacteriano	<u>Bordetella bronchiseptica</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Enterobacter aerogenes</u>	<u>Haemophilus spp</u>	<u>Klebsiella aerobacter</u>
Macrólidos					
Eritromicina	-	30	50	-	30
Tilosina	-	-	-	-	-
Lincomicina	-	40+	-	-	-
Tetraciclinas	-	-	2	0.3	4
Oxitetraciclina	4	6	6	0.3	3
Clortetraciclina	-	6	6	-	6
Doxiciclina	-	12	1.6	-	50
Minociclina	-	6	3	2	25
Cloranfenicol	16	-/5/40	10	-	-
Trimetoprim/Sulfadiazina	-	0.07/1.31	-	-	-

Adaptado de Burrows, G.E. (23)

<u>Pasteurella</u> spp	<u>Pseudomona</u> <u>aeruginosa</u>	<u>Salmonella</u> <u>typhimurium</u>	<u>Salmonella</u> spp	<u>Mycoplasma</u> <u>agalactie</u>	<u>Mycoplasma</u> <u>bovis genitalum</u>	<u>Leptospira</u> <u>pomona</u>
0.4/2/100	-	-	10			
-	-	-	-			
0.5/2/100	-/40+/-	1/6/40	-			
0.25/-1-	-	5	6			
-	-	-	15			
0.5/2/10	-	6	15			
0.5/1/10	-	-	6			
5/20/75	-	30	-	10+	50	0.03
4/10/30	-	10	2	-	-	20
1/16/30	-/40/	-/5/40	2.5	10	50	-
2/6/12	1/5/-	-/5/-	1	-	-	-
10/40+	-/40+/200	-/30/100	20	-	-/5/10	-

<u>Pasteurella</u> spp	<u>Pseudomona</u> <u>aeruginosa</u>	<u>Salmonella</u> <u>typhimurium</u>	<u>Salmonella</u> spp	<u>Mycoplasma</u> <u>agalactie</u>	<u>Mycoplasma</u> <u>bovigenitalum</u>	<u>Leptospira</u> <u>pomona</u>
4/8/16	-	100	-	100	50	5.4
30/100/-	-	-	-	1	4	-
-/20/-	-	-	-	1	-/1/5	-
0.4/5/25	-	10	-	1	8	1
1/5/50	-	15	-	1	50	10
-	-	40	-	50	5	1.6
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
0.5/1/5	-	-/5/40	5	5	5	-
0.03/0.56	-	-	0.05/1	-	-	-

<u>Leptospira</u> <u>icterohemorrágica</u>	<u>Corynebacterium</u>		<u>Listeria</u>	<u>Nocardia</u>	<u>Staphylococcus</u>	
	<u>pyogenes</u>	<u>renale</u>	<u>monocytogenes</u>	<u>asteroides</u>	<u>aureus</u>	<u>epidermis</u>
	0.1/0.5/1	0.2	-	100+	0.05/0.5/40	0.1
	-	-	-	25+	0.8	0.2/2
	0.1/0.5/1	-	0.3	25	0.1/0.7/10	0.2
	-	-	0.1	-	-	0.2
	-	-	-	-	-	-
	0.1/0.5/2	-	-	25+	0.1/4/-	-10.1/-
	0.5/1/4	-	-	50+	0.2/1/-	-10.1/-
0.06	1/100/-	-/5/-	10	10	2.5	-
10	5/30/100	-	4	-	1.5	-
-	8/25/60	-	-	-	-/1/-	-
-	2/5/15	-	-	-	-/1/-	-
-	-/100/-	-	10	-	-/40/-	30

<u>Leptospira</u> <u>icterohemorrágica</u>	<u>Corynebacterium</u> <u>pyogenes</u>	<u>renale</u>	<u>Listeria</u> <u>monocytogenes</u>	<u>Nocardia</u> <u>asteroides</u>	<u>Staphylococcus</u> <u>aureus</u>	<u>epidemicus</u>
36	0.04/1/100	.06/-/-	0.2	25	-/0.5/-	0.5
-	0.1/50+	-	-	-	1/5/-	1
-	-	-	-	50	-/0.1/-	-
10	-	-	-	25	3	-
10	2/50/100	8	9	-	-	-
2.4	5	9	-	-	1	-
-	-	-	-	10	1.6	-
-	-	-	-	8	0.8	-
-	2/6/15	2	-	50	/5/-	1
-	-	-	-	-	0.13/2.5	-

<u>Streptococcus</u> spp	<u>Fusobacterium</u>		<u>Actinomyces</u> bovis	<u>Clostridium</u>	
	<u>nodosus</u>	<u>necrophorum</u>		spp	<u>tetani</u>
0.05	3	0.1	-	1	-
0.1	-	0.2	-	-	-
-	-	0.1	-	-	-
-	3	0.2	-	-	25
-/0.1/3	-	-	-	-	-
-/0.1/-	-	-	-	-	-
-	-	200+	4	100	100
-	-	400	-	300	-
-	-	-	-	-	-
-	-	200	-	-	-
-/30/-	-/30/100	-	-	-	-

<u>Streptococcus</u> spp	<u>Fusobacterium</u>		<u>Actinomyces</u> <u>lovis</u>	<u>Clostridium</u> spp <u>tetani</u>	
	<u>nodosus</u>	<u>necrophorum</u>			
0.5	-/10/100	25	0.3	-	1
1	-		-	-	-
0.4	0.5	0.2/0.8	-	*/2/10	-
-	1/2/-	1	-	25	-
1	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-
2	2	*/3/6	5	10	2
0.15/2.9	-	-	-	-	-

Cuadro 3.- Dosificación antibiótica y niveles séricos en el ganado, (Adaptado de Burrows, G.E. (23)).

Antibiótico	Vía de administ.	Tiempo medio en Suero (horas)	Tiempo de máx. concentr. Sérica (horas)	Dosis	Horas	Concentración sérica $\mu\text{g/ml}$		
						Máx.	Med.	Mín.
PENICILINAS								
Penicilina G sódica	I.M.	1.2	0.25	20 000 U/KG	6-12	10	2	0.1
Penicilina G procaina	I.M.S.C.	—	2	20 000 U/KG	24	3	0.5	0.2
Penicilina G benzatina	I.M.S.C.	—	6	20 000 U/KG	3-4 días	0.3	0.05	0.05
Ampicilina sódica	I.M.S.C.	1.5	0.5	10-20 mg/kg	6-12	14	1-2	0.3
Ampicilina trihid	I.M.	—	2	20 m-/kg	12	6	3	1
Amoxicilina trihid	Oral	—	4	6-15 mg/kg	12	5	3	0.5
Amoxicilina trihid.	I.M.	1.5	2	15 mg/kg		7	5	2
CEFALOSPORINAS								
Cefaloridina	I.M.	0.6	0.5-1	10 mh/kg		6	—	6
Cefalotina	I.M.	—	0.5-1	20 mg/kg		6	—	1
AMINOGLICOSIDOS								
Dihidroestreptamicina	I.M.	2	1	10 mg/kg	12	40	10	2
Neomicina	I.M.	2.5	1	10 mg/kg	12	32	6	1
Kanamicina	I.M.	2	0.5-1	10 mg/kg	8	30	12	3
Gentamicina	I.M.	2	0.5	3 mg/kg	8	10	3	0.8
ESPECTINOMICINA	I.M.	1	1	25 mg/kg	8	70	16	2
MACROLIDOS								
Eritromicina	I.M.	3-4	2	10 mg/kg	24	1	1	0.5
Tilosina	I.M.	1.5	2	10 mg/kg	12	0.8	0.7	0.4
LINCOMICINA	I.M.	3	1	10 mg/kg	12	8	2	—

Continúa Cuadro 3.- Dosificación antibiótica y niveles séricos en el ganado. (Adaptado del Burrows G.E. (23)).

Antibiótico	Vía de administr.	Tiempo medio en Suero (horas)	Tiempo de máx. concentr. Sérica (horas)	Dosis	Horas	Concentración sérica $\mu\text{g/ml}$		
						Máx.	Méd.	Mín.
TETRACICLINAS								
Tetraciclina	Oral	13	2	10 mg/kg	12	—	2	—
Oxitetraciclina	I.V.	9	—	10 mg/kg	12	—	4	2
Oxitetraciclina	I.M.	11	4	10 mg/kg	12-24	4	4-2.5	2.5-1
Doxiciclina	I.V.	25	—	10 mg/kg	24	—	2	—
Minociclina	I.V.	22	—	10 mg/kg	24	—	2	—
CLORANFENICOL	I.M.	3.5	4	40 mg/kg	12	10	8	4
CLORANFENICOL	ORAL	—	2.4	50 mg/kg	12	5	4	1
TRIMETOPRIM	I.V., I.M	1.5	—	25 mg/kg	12	—	—	—
SULFONAMIDAS								
Sulfacloropiridazina	Oral	1.2	—	30 mg/kg	8	—	—	—
Sulfadiazina	Oral	1.5	8	150 mg/kg	24	60	50	20
Sulfadimetoxina	Oral	12.5	12	55-110 mg/kg	24	100	—	25
Sulfamerazina	Oral	7	12	150 mg/kg	24	102	100	60
Sulfanilamida	Oral	6	8	150 mg/kg	24	40	—	20
Sulfapiridina	Oral	6	12	150 mg/kg	12-24	27	—	20
Sulfatiazol	Oral	1.5	8	66-150 mg/kg	4-8-12	35	30	10
Sulfabromometazina	Oral	—	24	214 mg/kg	72	100	80	20
Sulfas de liberación sostenida	Oral	—	36	264 mg/kg	96	110	90	33
Sulfaetoxipiridazina	Oral	11	12	55 mg/kg	24	100	80	60
Sulfaetoxipiridazina	Oral	11	12	100 mg/kg	48	125	—	36
Sulfaguanidina (becerras)	Oral	—	—	260-300 mg/kg	24	—	—	—

Cuadro 4.- Concentraciones de tres formas de penicilina G en diversos tejidos en becerros después de una inyección I.M. de 12 000 UI/kg. (Adaptado de Schipper, I.A.; Peng. H.M. and Muriel, V.C. (89)).

Tejido	Horas postad.	Potasio Concentración mg	Procaína Concentración mg	IHDAEEP* Concentración mg
Plama	2	0.46 /ml	0.39 /ml	0.4 /ml
	12	0.105/ml	0.231/ml	0.21 ml
Pulmón	2	0.028/mg	0.037/mg	0.14/mg
	12	0.007/mg	0.016/mg	0.10/mg
Hígado	2	0.705/mg	0.677/mg	1.35/mg
	12	0.183/mg	0.393/mg	0.573/mg
Bazo	2	0.032/mg	0.031/mg	0.256/mg
	12	0.03 /mg	0.004/mg	0.109/mg
Riñón	2	1.45 /mg	1.40 /mg	0.876/mg
	12	0.111/mg	0.811/mg	0.372/mg

* Yodo hidrato dietilamino etil ester de penicilina.

Cuadro 5.- Antibióticos que han demostrado ser seguros para usar durante la preñez. (Adaptado de Papich, M.G. and Davis, L.E. (79))

Amoxicilina	Colistin
Ampicilina	Dicloxacilina
Cefalexina	Kanamicina
Cefaloridina	Lincomicina
Cefalotina	Penicilina
Cloranfenicol (solo después de media gestación)	Sulfonamidas (no larga acc.)
Clindamicina	Tetraciclina

Cuadro 6.- Antibióticos prohibidos durante la preñez.

(Adaptado de Papich, M.G. and Davis, L.E. (79))

Cloranfenicol	Muerte fetal
Nitrofurantoina	Hemólisis fetal
Estreptomycin	Ototoxicidad, anomalías congénitas
Gentamicina	Nefrotoxicidad, ototoxicidad
Amikacina	Ototoxicidad
Tetraciclina	Altera el desarrollo de los huesos y dientes.
Trimetoprim	Teratogénico
Sulfonamidas	Disfunción hepática, hiperbilirrubinemia.
Anfotericina B	Anomalías congénitas
Griseofulvina	Anomalías congénitas
Eritromicina estolato	Enfermedad del hígado en la madre

CUADRO 7.- Sitios de lesión provocada por los aminoglicósidos. (Adaptado de Conzelman. G.M. (31))

Droga	Vestibular	Auditiva	Renal
Estreptomina	+	-	?
Dihidroestreptomina	-	+	?
Gentamicina	+	+?	+
Kanamicina	-	+	+
Tobramicina	+	+	+
Amikacina	-	+	+

+ = Se han detectado lesiones.

- = No se han detectado lesiones.

? = Información concerniente a lesiones en lactantes.

Cuadro 8.- Enfermedades tratadas con tetraciclinas.

(Adaptado de Huber, W.G. (17)).

Agente etiológico	Enfermedad
<u>Actinobacillus lignieresii</u>	Actinobacilosis
<u>Actinomyces bovis</u>	Actinomicosis
<u>Aerobacter aerogenes</u>	Mastitis
<u>Anaplasma marginale</u>	Anaplasmosis
<u>Bacillus anthracis</u>	Antrax
<u>Clostridium chauvoei</u>	Pierna negra
<u>Clostridium hemolyticum</u>	Hemoglobinuria bacilar
<u>Clostridium novyi</u>	Hepatitis necrótica infecciosa
<u>Clostridium perfringens</u> B,C,D	Enterotoxemia
<u>Clostridium septicum</u>	Edema maligno
<u>Clostridium tetani</u>	Tétanos
<u>Corynebacterium pyogenes</u>	Mastitis
<u>Corynebacterium renale</u>	Pielonefritis bovina
<u>Dermatophilus congolensis</u>	Estreptotricosis cutánea
<u>Erysipelotrix insidiosa</u>	Erisipelosis
<u>Escherichia coli</u>	Mastitis, colibacilosis
<u>Fusobacterium necrophorum</u>	Necrobacilosis oral, hepática pododermatitis
<u>Haemophilus</u> spp	Infecciones respiratorias
<u>Leptospira</u> spp	Leptospirosis
<u>Listeria monocytogenes</u>	Listeriosis
<u>Moraxella bovis</u>	Queratitis infecciosa bovina
<u>Mycoplasma</u> spp	Mastitis, serositis, artritis agalactia
<u>Pasteurella hemolitica</u>	Mastitis, pasteurelisis
<u>Pasteurella multocida</u>	Pasteurelisis, septicemia hemorrágica
<u>Staphylococcus aureus</u>	Mastitis, sinovitis
<u>Streptococcus agalactiae</u>	Mastitis
<u>Streptococcus dysgalactiae</u>	Mastitis
<u>Streptococcus uberis</u>	Mastitis

Cuadro 9.- Proporción de la concentración de los antibióticos en los tejidos y en el plasma. {Adaptado de Burrows, G.E. (22)}.

Tejido o líquido	Eritromicina	Tilosina	Lincomicina	Clindamicina
Leche	3-5	3-3.5	4	3
Bilis	2-3	7	8	6
Líquido bronquial	1 +	3	-	-
Pulmones	5	-	-	-
Líquido pleural	2 +	0.5	0.5	1
Líquido ascítico	0.5	0.5	4	-
Saliva	1	-	-	-
Hueso	---	-	0.4	0.4
Músculo	0.5	-	-	-
Hígado, bazo, riñones	3-5	-	-	-
Secreciones pancreáticas	0.25	-	-	-
Glándula prostática	2	1.5	-	1
Secreciones prostáticas	4	-	-	-
Secreciones vaginales y uretrales	1 +	-	-	-
Líquido cerebro-espinal	0.1	0.01	0.06	0.02
Humor acuoso	---	0.02	0.06	0.05
Tejidos fetales (humanos)	0.1	0.02	-	0.05

+ Proporción de la concentración promedio sérica a la concentración promedio tisular en los seres humanos.

Cuadro 10.- Concentración mínima inhibitoria (CMI) de los macrólidos, la lincomicina y la espectinomicina en diferentes organismos (Adaptado de Burrows, G.E. (22)).

Organismo	CMI / μg / ml				
	E	T	L	Cl	Es
Bacterias Gram positivas					
- <u>Staphylococcus aureus</u>	0.1-0.5	1.5	1	0.5	50
- <u>Streptococcus pyogenes</u>	0.03	0.3	0.4	---	100
- <u>Streptococcus faecalis</u>	0.5	1.4	---	---	---
- <u>Corynebacterium bovis</u>	0.3	10+	---	---	---
- <u>Corynebacterium pyogenes</u>	---	30	---	---	100
Bacterias Gram negativas					
- <u>Escherichia coli</u>	10-30	40+	alta	---	20
- <u>Klebsiella</u> y <u>Enterobacter</u>	50	100	---	---	25
- <u>Proteus</u> spp	100+	100+	---	---	25+
- <u>Salmonella typhimurium</u>	50	100	---	---	30
- <u>Pasteurella multocida</u> y <u>Pasteurella hemolitica</u>	10	25	---	---	25
<u>Pseudomona aeruginosa</u>	100+	100+	64	---	200+

Continúa Cuadro 10.- Concentración mínima inhibitoria (CMI) de los macrólidos, la lincomicina y la espectinomicina en diferentes organismos (Adaptado de Burrows, G.E. (22)).

Organismo	CMI / μ g / ml				
	E	T	L	Cl	Es
<u>Nocardia asteroides</u>	10-50	---	50	---	---
- <u>Bordetella bronchiseptica</u>	---	alta	1	---	100
Bacterias anaeróbicas					
- <u>Bacteroides fragilis</u>	0.05	---	---	3.1	---
- <u>Bacteroides melaninogenicus</u>	3	---	---	1	60
- <u>Bacteroides nodosus</u>	10	---	---	0.5	60
- <u>Fusobacterium necrophorum</u>	25	---	0.5	---	---
- <u>Actinomyces</u> spp	0.3	---	---	---	---
- <u>Clostridium tetani</u>	0.1-1	---	---	---	---
- <u>Clostridium perfringens</u>	1	---	---	---	---
Mycoplasma					
<u>Mycoplasma bovis genitalium</u>	50	0.1-8	1-5	1	5
<u>Mycoplasma agalactiae bovis</u>	100+	0.5	---	---	---

E = Eritromicina

L = Lincomicina

Cl = Clindamicina

T = Tilosina

Es = Espectinomicina

Cuadro 11.- Dosis y concentración de los macrólidos en el plasma. (Adaptado de Burrows, G.E. (22))

Antibiótico	Ruta de administración	Dosis		Concentraciones en el plasma (mg/ml)
		mg/kg	por día	
Eritromicina	I.M.	11	2	1 en 2-6 horas, 0.8 en 12 horas
Eritromicina	I.M.	33	1-2	3 en 2-4 horas, 1.6 en 12 y 0.8 en 24 horas
Tilosina	I.M.	11	2	0.8 en 2-4 horas, 0.5 en 12 horas
Espiramicina	I.M.	20	1-2	3 en 2-4 horas
Lincomicina	I.M.	10	2	7 en una hora
Espectinomina	I.M.	2-40	3	55 en una hora

Cuadro 12.- pKa, vida media, volumen aparente de distribución y porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas de varias sulfonamidas en la vaca.
(Adaptado de Baggot, J.D. (9)).

Compuesto	pKa	Vida media (min)	Vol aparente de distribución (l/kg)	Unión a proteínas plasmáticas <u>in vivo</u> (%)
Sulfanilamida	20.4	370	1.08	20
Sulfametazina	7.4	680	0.44	70
Sulfadiazina	6.4	150	75	14
Sulfadoxina	6.1	650	0.37	48-66
Sulfametoxazol	6.0	140	0.30	62
Sulfadimetoxina	6.0	750	0.31	80-85
Sulfacloro- piridaxina	5.9	70	0.24	80-85
Sulfametilfenazol	5.7	1010	0.60	85

Cuadro 13.- Enfermedades tratadas con sulfonamidas. (Adaptado de Bevill, R.F. (12)).

Agente etiológico	Enfermedad
<u>Actinobacillus lignieresii</u>	Actinobacilosis
<u>Actinomyces bovis</u>	Actinomicosis
<u>Coccidia spp</u>	Coccidiosis
<u>Corynebacterium pyogenes</u>	Mastitis
<u>Escherichia coli</u>	Colibacilosis
<u>Fusobacterium necrophorum</u>	Necrobacilosis oral
<u>Klebsiella spp</u>	Mastitis
<u>Moraxella bovis</u>	Queratitis infecciosa
<u>Pasteurella hemolitica</u>	Neumonía, mastitis
<u>Pasteurella multocida</u>	Infecciones respiratorias
<u>Salmonella spp</u>	Salmonelosis
<u>Staphylococcus aureus</u>	Mastitis
<u>Toxoplasma gondi</u>	Toxoplasmosis

Cuadro 14.- Sulfonamidas usadas en la Medicina Veterinaria.
(Adaptado de Appelgate, J.: (4)).

Sulfonamida	Vía de administración	Vida media plasma (horas)	Intervalo de dosificación (horas)
Sulfatiazol	oral	1.3	4-8-12
Sulfametazina	oral, I.V.	9	24
Sulfamerazina	oral, I.V.	6.2	24
Sulfadiazina	oral	10.1	12-24
Sulfabromometazina	oral	---	48-72
Sulfadimetoxina	oral, I.V., S.C.	---	24
Sulfaclopiridazina	S.C, I.V.	6	8-12
Sulfaetoxipiridazina	oral, I.V.	10	24

Cuadro 15.- Porcentaje de susceptibilidad de algunas cepas a la combinación sulfonamida-trimetoprim.
(Adaptado de Bushby, S.R.M. (24)).

Especie	Número examinados	Susceptibilidad (%)
<u>Escherichia coli</u>	31 310	95
<u>Enterobacter aerogenes</u>	1 237	92
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	7 757	88
<u>Proteus mirabilis</u>	7 650	93
<u>Proteus vulgaris</u>	460	80
<u>Providencia spp</u>	770	44
<u>Serratia marcescens</u>	1 429	73
<u>Serratia licuefaciens</u>	207	85
<u>Shigella flexneri</u> (grupo B)	21	100
<u>Shigella sonnei</u> (grupo D)	157	99
<u>Haemophilus influenzae</u>	595	76
<u>Moraxella spp</u>	72	81
<u>Pseudomona aeruginosa</u>	6 494	9
<u>Staphylococcus aureus</u>	2 862	96
<u>Staphylococcus epidermidis</u>	2 517	81
<u>Staphylococcus pyogenes</u> (A)	251	34
<u>Streptococcus agalactiae</u> (B)	502	35
<u>Streptococcus faecalis</u> (D)	4 769	45
<u>Bacteroides fragilis</u>	24	58
<u>Fusobacterium spp</u>	9	88

Cuadro 16.- Dosis tentativas de algunos antibióticos en los becerros. (Adaptado de Baggot, J.D. (9)).

Antibiótico	Vía de Administración	Dosis (mg/kg)	Intervalo (horas)	
Penicilina G. sódica	I.V., I.M., S.C.	15 000 U/kg	6-8	
Penicilina G procaína	I.M.	15 000 U/kg	24	
Ampicilina sódica	I.V., I.M., S.C.	6 - 10	8-12	
Amoxicilina trihidratada	Oral	7	8-12	
Estreptomicina sulfato	I.M.	8	8-12	
Kanamicina sulfato	I.M.	6	8-12	
Trimetoprim-Sulfadoxina	I.V., I.M.	8/40	24	
Trimetoprim-Sulfadiazina	I.V., I.M.	8/40	24	
<u>inicial-mantenimiento</u>				
Cloranfenicol sodio succinato	I.M.	50	25	12
Sulfametazina sódica	I.V.	110	55	24
Tilosina base	I.M.	10	6	8-12

Cuadro 17.- Eficacia de algunos preparados de antibióticos en el secado de las vacas. (106). (Adaptado de Wright, C.L. (106)

Preparación	<u>S aureus</u> cuartos libres (%)	<u>Streptococcus spp</u> cuartos libres (%)
Cloxacilina benzatínica 500 mg	86	88
Sulfato de neomicina 500 mg	81	75
Penicilina G procaína 1 000 000 UI	38	85
Penicilina G procaína 1 000 000 UI + Sulfato dihidroestreptomicina 1 g*	87	90
Penicilina G procaína 5 000 000 UI + Dihidroestreptomicina 500 mg*	53	86
* Penicilina G. procaína 300 mg + Na novobiocina 250 mg**	47	66.6
Penicilina G procaína 500 mg + Na novobiocina 600 mg***	83	88
Cloxacilina benzatina 500 mg	83	96
Nafcilina sodio 100 mg + Benzil penicilina procaína 300 mg + dihidroestreptomicina 100 mg	84	90
Cafalotina 250 mg	77	87

* En 3% de al-monoesterato y aceite de cacahuete.

** En 3% de al-monoesterato y aceite mineral.

*** En 2% de al-monoesterato y aceite de cacahuete.

Cuadro 18.- Paso de los agentes quimioterapéuticos de la circulación sistémica a la leche. (Adaptado de Baggot, J.D. (9)).

Quimioterapéutico	pKa	pH leche	Proporción de la concentración	
			Teórico	Leche - Plasma Experimental
Acidos orgánicos				
Benzil penicilina	2.7	6.8	0.20	0.13 - 0.26
Cloxaciclina	2.7	6.8	0.20	0.25 - 0.30
Ampicilina	2.7-7.2	6.8	0.26	0.24 - 0.30
Amoxicilina	2.7-7.2	6.8	0.26	--- ---
Cefaloridina	3.4	6.8	0.25	0.24 - 0.28
Sulfadimetoxina	6.0	6.6	0.19	0.23
Sulfametazina	7.4	6.6	0.55	0.59
Bases orgánicas				
Eritromicina	8.8	6.8	6.1	8.7
Tilosina	7.1	6.8	3.0	3.5
Lincomicina	7.6	6.5-6.8	2.8	2.30 - 5.60
Trimetoprim	7.6	6.5-6.8	2.8-5.3	2.90 - 4.90
Aminoglicósidos	(7.8)	6.5-6.9	---	0.20 - 0.80
Espectinomicina	8.8	6.8	7.5	0.4
Polimixina B	10.0	6.8	8.0	0.3
Compuestos anfotéricos y neutrales				
Cloranfenicol	---	6.5-7.1	(1.0)	1.1
Tetraciclina	---	6.5-6.8	---	0.75
Doxiciclina	---	6.5-6.8	---	1.53

Cuadro 19.- Compuestos utilizados como selladores de las tetas en los bovinos. (Adaptado de Farnsworth, R.J. (40)).

Compuesto	Concentración (%)
Yodóforos	0.25 - 1
Yodo polivinil pirrolidona	0.5 - 1
Hipocloritos	4 - 5
Bromina	0.2
Yodo en aceite	0.5 - 1
Clorhexidina	0.5
Dióxido de cloruro	0.04 - 0.2
Na-Dicloro-S-triazin-trión	0.3 - 1
Hexaclorofeno	1
Diafeno	0.1 - 0.5
Cloruro de amonio	0.5
Sulfato de hidroxiquinoleína	0.1
Aceite de pino	---