

65
24



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN



RECOPILACION BIBLIOGRAFICA DE LOS ANTIBIOTICOS MAS
UTILIZADOS EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

F E R M I N L O B A T O O L V E R A

ASESOR: MVZ. C. OSWELIA SERNA HUESCA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1992



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.

INDICE.

INTRODUCCION.....	1
PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS.....	3
AMINOGLICOSIDOS.....	15
MACROLIDOS.....	24
TETRACICLINAS.....	30
CLORANFENICOL.....	36
SULFONAMIDAS.....	42
QUINOLONAS.....	49
POLIMIXINAS.....	53
NITROFURANOS.....	54
ASOCIACION DE ANTIBIOTICOS.....	57
RESISTENCIA ANTIBACTERIANA.....	60
BIBLIOGRAFIA.....	63

OBJETIVO .

Recopilar la mayor información bibliográfica, completa y actualizada de los antibióticos más utilizados en medicina veterinaria, para dar a conocer a estudiantes y profesionales de la misma, así como carreras afines.

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

Una de las principales preocupaciones de la profesión veterinaria es conservarse actualizado en los nuevos conocimientos y técnicas, por lo que el presente trabajo intenta dar un enfoque básico y clínico de los antibióticos más utilizados en M.V.Z.

Indudablemente los antibióticos son los medicamentos más eficaces en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por bacterias. Los microorganismos pueden causar mucho daño y perjuicio, infectan a las personas, a otros animales y a las plantas, produciendo enfermedades cuya gravedad oscila entre una infección leve y la muerte. Contaminan los alimentos y producen cambios químicos en ellos, los hacen incomedibles o incluso venenosos. Los microorganismos son además responsables de la alteración de muchos materiales; incluidos textiles, cueros y estructuras de maderas tales como pilares. Las pérdidas económicas que de ello se derivan pueden ser muy sustanciosas. Por su importancia en la terapéutica y en la posibilidad de modificar las tasas de morbilidad y mortalidad se discutirán con detalles los antibióticos más usados en M.V.Z. (5,33).

Por la trascendencia de sus investigaciones en busca de compuestos químicos con efectos terapéuticos específicos - Paul Ehrlich a sido clasificado como el padre de la química terapéutica, fue el primero en formular los principios de la toxicidad selectiva y en reconocer las relaciones químicas específicas entre los parásitos y los fármacos. El desarrollo de resistencia a los fármacos y el papel de la terapéutica combinada para combatir dicho desarrollo (1,5,7,14,16,22,27,33,40). Sin embargo, no se descubrió ningún agente químico que fuera capaz de afectar a la gran mayoría de los microorganismos infecciosos hasta la década de 1930, cuando Gerhard Dogmagk descubrió las sulfas.

Sin embargo y a pesar del éxito con las sulfas, tuvo que venir el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, médico francés, fue un estímulo para la investigación en el campo de los antibióticos (7,19,40,41).

La clasificación de los antibióticos se puede realizar de varias formas, con base al mecanismo que utilizan para -- afectar a las bacterias;

- A).-1).- Agentes que inhiben la síntesis de pared celular de la bacteria (penicilinas, cefalosporinas, ampicilina, etc.).
- 2).- Agentes que inhiben primariamente la síntesis proteica al actuar en los ribosomas (cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicinas, gentamicinas).
- 3).- Agentes que inhiben el metabolismo de los ácidos nucleicos (rifampicina y ácido nalidixico). Inhibidores de la girasa a nivel del ácido desoxirribonucleico (quinolonas).
- 4).- Antimetabolitos (sulfonamidas).
- 5).- Agentes que inhiben la permeabilidad de la membrana celular o inhibición del transporte activo a través de la membrana (polimixinas).
- B).- También se pueden clasificar según el poder bactericida o bacteriostático : ejemplo de antibióticos bactericidas; penicilinas, gentamicina, estreptomycin, etc... Ejemplo de antibióticos bacteriostáticos; cloranfenicol, tetraciclinas, sulfonamidas, etc.
- C).-1).- Beta lactámicos: penicilinas y cefalosporinas.
- 2).- Aminoglicósidos: estreptomycin, gentamicina, neomicina y kanamicina.
- 3).- Tioazúcares: lincomicina y clindamicina.
- 4).- Polipeptídicos: polimixinas y colistina.
- 5).- Aminociclitoles: espectinomycin.

PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS

ANTECEDENTES:

Aunque la penicilina es uno de los antibióticos más vie--
jos, es el más preferido en el uso clínico, grandes cam--
bios han ocurrido desde el descubrimiento de la penicilina
G. Conel desarrolló de las penicilinas de amplio espectro--
tal como la ampicilina y la amoxicilina, la actividad tera--
peútica fue extendida y su espectro incluye a gram positi--
vos y negativos (30).

En el año de 1929 Fleming dió a conocer que un hongo, el -
Penicillium notatum, difundía en el medio donde prosperaba
una sustancia que tenía la propiedad de impedir el creci--
miento de algunas bacterias mientras no afectaba a otras, -
el caldo donde se cultivó este hongo resultó marcadamente--
inhibitorio para muchos microorganismo; como el hongo per--
tenecía al género Penicillium. Fleming llamo a la sustancia
antibacteriana penicilina.

Una decada más tarde la penicilina se desarrolló como agen--
te terapéutico sistémico gracias a los esfuerzos de inve--
stigadores encabezados por Florey, Chain y Abraham. Se intē--
resaron por la posible acción quimioterápica de la penici--
lina y se enfrentaron con el difícil problema de su aisla--
miento, reconociendo su enorme potencia curativa que ence--
rraba (15,18,30,42).

El procedimiento de fermentación profunda para la biosín--
tesis de la penicilina significó un progreso fundamental --
en la producción en gran escala del antibiótico. De una --
producción total de pocos centenares de millones de unida--
des por mes en los primeros tiempos, la cantidad subió a --
más de 200 billones de unidades (casi 150 toneladas) en --
1950 (18).

Aunque el cultivo de donde se obtuvo inicialmente la peni--
cilina fue Penicillium notatum, en la actualidad los culti--
vos en tanques de Penicillium chrysogenum irradiado hacen --
de la extracción de la penicilina un proceso fácil y pro--
ductivo (42).

ESTRUCTURA QUIMICA.

La estructura básica de las penicilinas consta de un anillo de tiazolidina, unido a un anillo beta lactámico, al que esta unido una cadena lateral (18,30). Acido 6 aminopenicilínico. La integridad estructural del núcleo del -- acido 6 aminopenicilínico es esencial para la actividad biológica de los compuestos, la alteración química de esta porción de la molécula causa pérdida de toda actividad antibacteriana (3,8,15,18,19,30,42).

Así se identificaron cuatro penicilinas distintas designadas en Inglaterra con los numeros romanos I,II,III,IV, -- mientras que en los Estados Unidos se designaron con las letras del alfabeto (F,X,K,G,O). La única que resultó --- clínicamente útil es la G (sódica, potásica, procaínica, y benzatínica) (15,19,42).

Los siguientes cuatro grupos de penicilinas:

- a) Penicilinas naturales, estas son producidas por muchos cultivos de hongos, y son hidrolizadas por el -- ácido gástrico en la administración por vía oral.
- b) Penicilinas naturales ácido resistentes, resisten la -- degradación por el ácido gástrico. ejemplo penicilina - V (fenoximetil y fenoxietil).
- c) Penicilinas resistentes a las penicilinasas, ejemplo-- metecilina; el principal inconveniente es que se des-- truye en medio ácido, por ello es preciso administrar-- por vía intramuscular cada 3-4 horas, dado que se elimina rápidamente por el riñón.
- d) Penicilinas de amplio espectro, a la cabeza de éste -- figura la aminobencilpenicilina ó acompañada a sus --- analogos hetacilina, metampicilina, amoxicilina.

El genero *Pseudomonas* es particularmente resistente a la acción de las penicilinas así como algunas especies de -- *Proteus* (*P. vulgaris*). Es importante recordar que exis---

ten fármacos que se adicionan a las penicilinas, que protegen al anillo B-lactámico, los cuales inhiben a la beta lactamasa (enzima responsable de la degradación del anillo beta lactámico de las penicilinas). Los fármacos con mejores resultados son el ácido clavulánico (producido por Streptomyces clavuligerus) y la tienamicina.

El efecto conjunto de estos inhibidores de B-lactamasa y un compuesto de amplio espectro (amoxicilina, etc..) resulta en una mezcla de elevada efectividad antibacteriana , incluso contra Pseudomonas y Proteus (3,8,15,18,19,30,-33).

De tal manera, se ha establecido que, una unidad internacional (UI) es la actividad de penicilina incluida en --- 0.6 mg de la sal sódica pura es equivalente en 1677 UI. - Debido a las diferencias en peso molecular, 1 mg de penicilina G potásica pura representa 1595 UI.

Las penicilinas semisintéticas se estandarizan en base a su peso (5,18,30,33,42).

MECANISMO DE ACCION.

Las paredes celulares de las bacterias son esenciales -- para su normal crecimiento y desarrollo. El péptido glicano es un componente heteropolimérico de la pared celular. La biosíntesis del péptidoglicano involucra unas --- treinta enzimas bacterianas y puede considerarse en tres etapas, dicha biosíntesis del péptido glicano. La primera etapa confiere la formación de uridina difosfato (cito plasma), la segunda etapa se forma un polímero largo, que es la pentaglicina, la tercera y última etapa se realiza fuera de la membrana por medio de la transpeptidación --- dando origen al péptido glicano (polímero mucopeptídico)- (18).

El primer paso en acción de la penicilina es la fijación de la penicilina a los receptores celulares, pueden presentarse de 3-6 receptores de proteína fijadora de penicilina (P.B.P). Una vez fijadas las moléculas de penicilina a los receptores se inhibe la síntesis de peptidoglicano, y la transpeptidación es incompleta (19).

Además de la existencia de este efecto, se postula como primordial acción la liberación del ácido lipoteicoico, que existe en las bacterias como componente normal. Al liberarse de la bacteria el ácido lipoteicoico queda activada la enzima hidrolaza mureínica y se degrada sin medida la pared bacteriana (8,11,18,19,30,43).

Las penicilinas naturales son inactivas contra gram (-) y aunque todas las penicilinas actúan igual, la capacidad que tienen algunas penicilinas semisintéticas (ampicilina) de actuar contra gram(+) y(-) se debe a que --- pueden difundir a través de las capas externas adicionales que tienen la generalidad de las bacterias gram (-), mientras que la capacidad de difusión de la penicilina por esta capa es muy limitada (33,42).

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Es útil clasificar a las penicilinas de acuerdo a su espectro de actividad antimicrobiana.

Nombre	Administración vía oral	Resistencia a la penicilinas	Espectro Antimicrobiano
Penicilinas naturales			
-G sódica, potásica procaínica y --- benzatínica	no	no	gram(+)
-Penicilina V	si	no	gram(+)
-Penicilinas semisintéticas			
Oxacilina	si	si	gram(+)
Cloxacilina	si	si	gram(+)
Nafcilina	variable	si	gram(+)
Meticilina	no	si	gram(+)
-Penicilinas semisintéticas de amplio espectro			
ampicilina	si	no	gram(+)
			Y gram(-)

Nombre	Administración vía oral	Resistencia ala penicililasa	Espectro antimicrobiano
amoxicilina	si	no	gram(+)Y gram(-)
hetacilina	si	no	
-Penicilinas			
antipseudomonas			
carbenicillina	no	no	<u>Pseudomona aeru-</u>
ticarcilina	no	no	<u>ginosa, y otras,</u>
azlocilina	no	no	<u>Klebsiella.</u>
mezlocilina	no	no	

Modificado de Nicholas H. Booth.

FARMACOCINETICA.

Absorción; Las penicilinas naturales solo se administran por vía parenteral(33). Después de su inyección intramuscular la penicilina G alcanza concentraciones plasmáticas en el curso de 15-30 minutos(3,5,8,18,33,42,43). Aunque existen datos que aseguran la obtención de niveles terapéuticos en sólo 15 minutos (19,29,42).

Se han estudiado diversos medios para prolongar la vida media del antibiótico en el organismo y por lo tanto reducir la frecuencia de las inyecciones. El probenecid, un fármaco que bloquea la secreción tubular renal de penicilinas y cefalosporinas, se unen ocasionalmente para este fin (18,46).

para conseguir una concentración constante eficaz, deben de repetirse las inyecciones con frecuencia, el empleo de este tipo de tratamiento debe restringirse a hospitales ó a ejemplares de gran valor por la necesidad de aplicar gran numero de inyecciones (5,15).

La absorción y por ende la excreción de las penicilinas puede retardarse si se aplica penicilina G procaínica ó la sal benzatínica, o bien, diluyendo en vehículos oleosos (ejemplo monoestereato de aluminio) la sal, como la absorción de estas penicilinas incluye niveles terapéuticos hasta las tres a cuatro horas se acostumbra mezclar -

las con sales de rápida absorción, como la penicilina G sódica (15,18,19,29,43).

Distribución: La penicilina G tiene amplia distribución en todo el organismo, pero las concentraciones en los diversos tejidos y líquidos difieren ampliamente (18). Atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, sólo en caso de meningitis, y sólo dosis muy elevadas traspasan la barrera placentaria, tampoco se logran niveles -- adecuados en el peritoneo y membranas sinoviales (29,33-42,43).

La persistencia de las penicilinas en la leche es un problema de salud pública que hace necesario recomendar que retire de la ordeña al ganado tratado por lo menos una semana posterior a la última inyección de penicilina G - procaínica, 15-20 días si fue benzatínica (29,32).

Excreción: Las penicilinas naturales se excretan en un porcentaje aproximado de 80 % vía renal y sin biotransformación. De este total se excreta el 20% por filtración glomerular y un 80% mediante el transporte tubular activo (29,33,42).

La vía renal no es la única que usan todas las penicilinas también es excretada en el esputo y en la leche en los valores de 3-5% de los existentes en el suero. La secreción de la ampicilina es más lenta que la de la penicilina, en los conductos biliares se excreta 80% de la nafcilina y por excreción tubular sólo un 20% por lo que se les usa para infecciones biliares y del tracto gastrointestinal (29,30,37,42,43).

Vías de administración y dosis.

Las concentraciones absolutas en sangre ideales para la mayoría de las bacterias que invaden el organismo, están sujetas a cambio por las diferentes formas de resistencia bacteriana (30).

Antibiótico	Vías de administración	Dosis para gatos y animales domésticos de tamaño pequeño.
Penicilina G procaínica	IM,SC, (*)	12.5mg/kg cada 4 hrs
Penicilina V	Oral	10mg/kg cada 8 horas
Cefalosporinas Cefalotina	IM,SC,	35mg/kg cada 8 horas

Modificado de Giovanoni.

Antibiótico	Especie (caballo)	(vaca)
P.G.Na. (*)	50-200 mil UI/kg cada 4 horas vía IM	Igual que en caballos
P.G.Procafnica	50-400mil UI/kg cada 4 horas vía IV. 40-100mil UI/kg cada 24 hrs vía IM.	Igual que en caballos.
Ampicilina o Amoxicilina	2-50 mg/kg 80-200mg/kg en cuatro dosis vía IM.	4.5-11 mg/kg 30/100mg/kg cada 8-12 hrs vía IM.

Algunas dosis recomendadas para penicilinas (42).

Nota: IM: Intramuscular. SC: Subcutanea. IV: Intravenosa. (*)
P.G.Na: Penicilina G sódica
P.G. : Penicilina G

Vías de administración y dosis de penicilina G y otras penicilinas semisintéticas:

Antibiótico	Vías de administración	dosis para gatos y animales domésticos de pequeño tamaño.
Ampicilina sódica	oral, IM, IV, SC.	10-20mg/kg cada 6 horas
Amoxicilina " " "	oral	5-40mg/kg cada 6 horas
Oxacilina Sódica	oral, IM, IV.	10-40mg/kg cada 6 horas
Penicilina G benzatínica	IM.	25mg/kg cada 5 días
Penicilina G sódica y potásica	IM, SC.	25mg/kg cada 4 horas

Para el tratamiento de las mastitis, no solo se debe realizar por vía parenteral, ya que su difusión a este tejido es pobre, se les puede aplicar en forma intramamaria-- (300 000 UI) por cuarto de penicilina dando resultados favorables (21,30). No obstante, las concentraciones tisulares de las penicilinas naturales a nivel de endometrio, sugiere que este antibiótico alcanza niveles terapéuticos logrando una concentración más homogénea que si se les -- aplicara por vía intrauterina (43).

En los caballos, los niveles alcanzados en la sangre aumentan muy poco elevando la dosificación, aunque la persistencia puede ser mayor, mientras que en ganado vacuno y lanar tanto el nivel como la persistencia aumentan significativamente empleando dosificaciones más elevadas (5).

Las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina) pueden administrarse por vía oral a terneros y corderos prerrumiantes, cerdos y a caballos. Tal vez sean necesarias dosis de incluso 33-44mg/kg por vía intravenosa para producir niveles terapéuticos eficaces en regiones como líquido sinovial (5).

Uso clínico.

además de los usos lógicos, inherentes al espectro de cada penicilina en particular, se representa a continuación una lista de enfermedades susceptibles al grupo de las penicilinas.

ANTIBIOTICO	VIAS DE ADMINISTRACION	DOSIS ANIMALES PEQUEÑOS	CABALLOS	VACA	ESPECTRO ANTIMICROBIANO
Penicilina G SODICA	INTRAMUSCULAR (IM)	12.5mg/kg CADA 4 HRS.	50-200mil UI/kg cada 4 hrs.	igual que en caballos	<u>Streptococcus B hemolyticus</u> Diplococos
Penicilina G procaínica	Intramuscular Subcutanea (SC)	11-22mil UI/kg cada 24 hrs.	40-100mil UI/kg cada 24 hrs.	igual que en caballos	Estafilococos no productores de penicilinas Clostridium
Penicilina G benzatínica	Intramuscular	11-22mil UI/kg cada 5-10 días	40mil UI por kg cada 5-10 días	Igual que en caballos	Corynebacterium Listerias Actinobacillos Fusobacterium
Penicilina V	oral	10 mg/kg cada 8 hrs.			Leptospiras Clamidas Actinomyces
Penicilinas semisintéticas Oxacilina cloxacilina	Oral Intramuscular	11-55mg/kg			<u>Streptococcus B hemolyticus</u> <u>Streptococcus agalactiae</u> Diplococos Bacillus Clostridium Corynebacterium Listeria Erysipelothrix
Penicilinas sintéticas de amplio espectro	Intramuscular	Eovinos caballos cerdo Caprinos Ovinos Lechones			Streptococcus Enterococos Bacillus Clostridium Corynebacterium <u>E. coli</u>

ANTIBIOTICO	RUTA	DOSIS	ESPECIES DOMESTICAS	ESPECTRO ANTIMICROBIANO
Cefalosporinas				
Cefalotina	IM.IV.	20-35mg/kg cada 6-8 hrs.	perros y gatos	Streptococcus Staphylococcus Bacillus Clostridios Corynebacterium
Cefazolina	IM IV	20-25mg/kg cada 6-8 hrs.	perros y gatos	Listeria Erysipelothrix <u>E. coli</u>
Cefalexina	oral	10-30mg/kg	perros y gatos	Haemophilus Pasteurella Leptospira Actinomyces

IM: Intramuscular
IV: Intravenisa

AGENTE ETIOLOGICO

Actinomyces bovis
Bacillus anthracis
Clostridium chauvoei
Clostridium haemolyticum
Clostridium septicum
Clostridium tetani
Rhodococcus equi

Corynebacterium pyogenes

Corynebacterium renale
Erysipelothryx insidiosa
Fusobacterium nodosus

Leptospira spp.
Listeria monocytogenes
Pasteurella multocida

Salmonella spp.
Staphylococcus hyicus
Staphylococcus hyos
Staphylococcus agalactiae
Staphylococcus dysgalactiae
Streptococcus equi
Streptococcus uberis

ENFERMEDAD

Actinomycosis
Carbunco
Carbunco sintomatico
Hemoglobinuria bacilar
Edema maligno
Tétanos
Neumonía corinebacteriana de los potros
Artritis, mastitis, -
metritis

Pielonefritis bovina
Mal rojo (erisipela)
Pedero
(dermatitis interdigital)
pedero contagioso
(necrosis infecciosa)
Leptospirosis
Listeriosis
Colera aviar, complejo
respiratorio
(ampicilina)

Salmonelosis (ampicilina)
Epidemias exudativa
Epidemias exudativa
Mastitis
Mastitis
papera
Mastitis

ESPECIES AFECTADAS

Bovinos
Bovinos
Bovinos, ovinos
Bovinos
animales domésticos
animales domésticos
Equinos
Bovinos, caprinos,
ovinos, cerdos, caninos

Bovinos
Cerdos
Bovinos
animales domésticos
Bovinos, ovinos
aves, porcinos, caninos
ovinos, felinos, bovinos

animales domésticos
porcinos
porcinos
Bovinos
Bovinos
Equinos
Bovinos

EFFECTOS ADVERSOS.

La penicilina y sus analagos muestran una toxicidad casinula (42).

Dosis muy elevadas (más de 30gm/día/IV) pueden producir concentraciones muy irritantes para el S.N.C. En pacientes con insuficiencia renal, dosis más pequeñas pueden producir encefalopatía, delirio y convulsiones. Las penicilinas por vía oral pueden causar diarrea (19).

En ocasiones se ha encontrado faringitis o carraspera después de 4 días de tratamiento con penicilina en perros(30).

Reacciones alérgicas.

Se han reportado reacciones alérgicas, sobre todo de índole crónica dermatitis diversas, diarrea e inflamación, urticaria, edema generalizado, después de la aplicación pueden producirse reacciones alérgicas locales, tales como sensibilidad muscular y edema en el punto de aplicación (30,33,42,43).

En ganado vacuno se han observado reacciones adversas más graves, las cuales constan de: sudoración con fiebre, mareo y malestar respiratorio agudo de 3-10 minutos después de la inyección intramuscular de penicilina procaínica. El colapso con expulsión de espumas por las fosas nasales o la boca y la cianosis son seguidas rápidamente por la muerte, resulta beneficioso la administración de adrenalina parenteralmente (5,30).

Ni las penicilinas y cefalosporinas parecen tener efectos tóxicos en el feto, y pueden ser utilizados durante la preñez (43).

AMINOGLICOSIDOS.

Antecedentes.

En la investigación de los antibióticos producidos por -- hongos, que tanto interés adquirió tras el descubrimiento de la penicilina. S.A. Waksman. en 1944, encontró una especie de actinomicetos, el Streptomyces gryceus, que producía una sustancia muy activa frente a gérmenes sobre -- los que la penicilina no tenía el menor efecto. pronto se llegó al conocimiento de la estructura química de la estreptomycinina, y se trata de un aminoglicósido (15).

Los aminoglicósidos son un grupo de fármacos que compar-- ten características químicas antimicrobianas, farmacológi-- cas y tóxicas (5,11,15,16,18,40). En la actualidad el gru-- po incluye la estreptomycinina, kanamicina, amikacina, neo-- micina, gentamicina y tobramicina (19), todos estos fárma-- cos contienen aminoazúcares en unión glucosídica. Son po-- licationes, y su polaridad es en parte responsable de las propiedades farmacocinéticas comunes a todos los miembros de este grupo. por ejemplo ninguno penetra la barrera --- hematoencefálica, ninguno se absorbe después de su admi-- nistración oral y todos se excretan con relativa rapidez -- por el riñón.

Los antibióticos aminoglicósidos actúan sobre la subuni-- dad 30 S Y detienen la síntesis proteica bacteriana (5,16 ,18,19,24,30,40,42).

La seria toxicidad de los aminoglicósidos es una limita-- ción importante de la utilidad de los aminoglicósidos (18) La toxicidad de los aminoglicósidos se cataloga en 5 ca-- tegorías para el paciente:

- 1.- Bloqueo neuromuscular y paro respiratorio
- 2.- Depresión cardiovascular
- 3.- Degeneración renal
- 4.- Degeneración del aparato vestibular
- 5.- Degeneración del aparato acústico (15,32)

De todos los aminoglicósidos, la gentamicina es el más ne-- frotóxico y el menos la estreptomycinina (43).

Los aminoglicósidos se emplean principalmente contra las enterobacterias gram negativas, en especial en los casos de bacteremia. La estreptomocina es el aminoglicósido más antiguo y mejor estudiado actualmente, la administración de neomicina y kanamicina se limita a la aplicación local y a la vía oral. Entre los medicamentos más recientes, la gentamicina y la amikacina son los más utilizados en el presente (4).

Química.

Los aminoglicósidos consisten en dos o más aminoazúcares unidos por un enlace glucosídico a un núcleo de hexosa, generalmente central, esta hexosa, o aminociclitol es estreptidina, estos compuestos son pues aminociclitoles----aminoglicósidos.

Las familias de los aminoglicósidos se distinguen por los aminoazúcares unidos al aminociclitol (16,18,30).

Mecanismo de acción.

Se ha estudiado el modo de acción de la estreptomocina, mucho más que el de otros aminoglicósidos (kanamicina, neomicina, gentamicina, amikacina, etc.) pero probablemente todos actúan en forma semejante.

Los aminoglicósidos difunden fácilmente a través de los canales acuosos formados por proteínas en la membrana externa de las bacterias gram negativas. El transporte de los aminoglicósidos depende del transporte electrónico, esta fase I dependiente de la energía puede ser bloqueada o inhibida por cationes bivalentes (Ca^{+2} y Mg^{+2}) por una reducción de pH, y por la anaerobiosis (18).

Los aminoglicósidos son relativamente inactivos contra los anaerobios estrictos, debido a que el transporte activo depende del oxígeno presente (4).

Los aminoglicósidos una vez que se fijan a las proteínas-receptoras (P 12 en el caso de estreptomocina) sobre la subunidad 30 S del ribosoma microbiano. Los aminoglicósidos quiebran el ciclo normal de la función ribosomal por lo menos de tres formas:

- 1).- Interferiendo en el complejo de iniciación de la formación de péptidos.
- 2).- Induciendo una traducción equivocada del código en -

el patrón del RNAm, lo que causa la incorporación incorrecta de aminoácidos en el péptido.

- 3).- Separando los polisomas en monosomas no funcionales.- Estas actividades ocurren más o menos simultáneamente y el efecto global es, por lo general, un evento irreversible que destruye a la célula bacteriana (4,18,19).

Farmacocinética.

La absorción de los aminoglicósidos a partir del tubo digestivo es mínimo con la única excepción de la kanamicina (16). Menos de un por ciento de una dosis se absorbe después de la administración oral o rectal, los fármacos no se inactivan en el intestino y se eliminan cuantitativamente por las heces (18), por tal motivo se administran por vía oral para el tratamiento de infecciones intestinales (16). La absorción de la gentamicina por la vía oral puede aumentar considerablemente cuando hay disenteria bacilar, pero la neomicina no se altera en presencia de úlceras ni enfermedad inflamatoria del intestino (18). Después de recibir una inyección intramuscular, los aminoglicósidos son bien absorbidos, dando concentraciones máximas en la sangre en 30-90 minutos, sólo el 10% aproximadamente de los medicamentos absorbidos se fijan a las proteínas plasmáticas (4,16,18). La velocidad de absorción de la estreptomycinina después de la inyección subcutánea o en cavidades serosas del cuerpo es más lenta que la producida después de la inyección intramuscular (30).

Distribución: Pasan desde la sangre al líquido extracelular, y su reducido coeficiente de reparto impide su penetración en el dominio intracelular, en general no se les encuentra dentro del sistema nervioso central o en los ojos. En presencia de inflamación, las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son hasta el 20 % de los valores plasmáticos y pueden ser mayores en meningitis del recién nacido (4,16) y también se pueden encontrar en el plasma fetal y fluido amniótico cuando se administran en las últimas etapas de gestación (33).

Los aminoglicósidos tienen una distribución por vía paren-

teral pobre a la glándula mamaria (43). Las concentraciones de los aminoglicósidos en las secreciones y en los tejidos son bajas. Concentraciones altas se encuentran unicamente en la corteza renal (16,18), factor que presumiblemente contribuye a la nefrotóxicidad y ototoxicidad causadas por estos fármacos, las concentraciones en bilis se acerca al 30 % de las plasmáticas debido a la activa secreción hepática pero esto representa una vía secundaria excretoria para los aminoglicósidos la penetración en las secreciones respiratorias también es escasa (4,18).

Excreción: Los aminoglicósidos se excretan por filtración glomerular y aproximadamente un 50% de la dosis se administra parenteralmente es excretada sin sufrir cambios -- (3,4,5,16,30,42,43). La vida media de los aminoglicósidos es semejante y varía de 2-3 horas (18).

Es imprescindible, por tanto, asegurar la normalidad de la función renal del paciente antes de prescribir un tratamiento con aminoglicósidos, si el flujo no es adecuado aumentará la concentración del antibiótico hasta niveles peligrosos (16,18).

Aunque la mayor parte de los aminoglicósidos aparece en la orina del 2-5% se excreta por bilis. también aparece en las heces después de su administración parenteral u oral, las concentraciones de dihidroestreptomycinina en leche es de 0.05 a 0.13 mg/ml (30).

ESTREPTOMICINA.

Antibiótico aislado por Waksman, Shats y Bugie en 1944, -- del *Streptomyces griseus*, actinomiceto que constituye actualmente todas las fuentes industriales de la obtención de este antibiótico (3,4,7,15,16,18,22,30,40,42,43).

La función aldehídica que posee se reduce para dar un alcohol primario que lleva a la dihidroestreptomycinina (40).

Dosis: 10 mg/kg cada 8-12 hrs.(5,23).

Usos terapéuticos:

Endocarditis bacteriana.

Tularemia

Brucelosis (tratamiento preventivo)

Infecciones del tracto respiratorio y urinario

Peritonitis y meningitis (33)

La potencia de la estreptomycin, es más efectiva de 20-- a 80 veces en soluciones ligeramente alcalina que aun pH-ácido contra bacilos gram negativos a un pH 8 que a un pH de 5.8, por esta razón debe de administrarse a los carnívoros y omnívoros un agente alcalinizante durante el tratamiento.

No se debe de administrar a herbívoros por vía oral ya -- que produce un desequilibrio bacteriano muy pronunciado -- en carnívoros, omnívoros produce una deficiencia de vitamina K cuando se administra por tiempo prolongado (una semana).

La estreptomycin se administra para tratar enteritis a -- razón de 11mg/kg cada 12-24 hrs. (42).

Por vía oral dosis de 100 mil UI cada 6-8 horas, se recomienda primero un antibiótico como las tetraciclinas, ampicilina, algunas nitrofuranos o incluso la neomicina antes de utilizarse la estreptomycin debido a que es fácilmente que se genere resistencia a este antibiótico (43). Puede presentar reacciones cruzadas entre la neomicina, gentamicina y kanamicina (5,30) excepto la amikacina (43). Tiene un efecto sinérgico combinado con las penicilinas, ampicilinas, cefalotina, polimixinas, eritromicina (5,19,30,33), y quizá para las infecciones por Pseudomona spp la combinación gentamicina-carbencilina.

KANAMYCINA.

Este antibiótico pertenece al grupo de los aminoglicósidos obtenido por Umezawa, a partir del Streptomyces kanamyceticus aislado en el japon en el año de 1957(15,42,43).

Espectro antimicrobiano: E.coli, enterobacterias, Klebsiella, Mycobacterias, proteus, salmonellas, vibrio, shigella-Staphylococcus (30,42,43).

Dosis y uso clínico: Se administra por vía intramuscular a grandes especies y pequeñas especies de 20mg/kg/día dividido en tres tomas (33).

Se ha utilizado para tratar conjuntivitis purulenta en perros y gatos (30,42), además ha dado buenos resultados en las siguientes enfermedades: Enteritis necrótica, neumonía, diarrea, disentería hemorrágica y rinitis atrofica en el cerdo, infecciones por E.coli, Streptococcus faecalis,

Staphylococcus aureus y proteus en perros. colibacilosis-- en pollo (30). Se prefiere no utilizar en equinos ya que como uno de sus trastornos secundarios durante la medicación puede producir nerviosismo, excitación, taquicardia, -- que pueden ser más águdos en esta especie debido a la mayor sensibilidad a su sistema nervioso a cualquier droga - que tienda a excitarlos (33).

A pesar de su toxicidad existen informes del uso de kanamicina para el tratamiento de enfermedades respiratorias - del ganado en particular de los becerros a razón de 2.2mg- /kg cada 12-24 hrs.

Para obtener efectos de los aminoglicósidos a nivel de -- tracto gastrointestinal su aplicación debiera ser por vía - oral y unicamente en el caso de los becerros en los cuales el rumen no presenta un obstáculo (43).

NEOMICINA.

Un antibiótico aislado de un microorganismo del suelo, --- Streptomyces fradie por Waksman en 1949.

El sulfato de neomicina es un compuesto polibásico en el - agua pero insoluble en los solventes organicos (14,16,30,- 33,42,43).

Uso clínico y dosis: En medicina veterinaria se ha usado - en bovinos tópica, oral y parenteralmente, sus uso se han registrado casi exclusivamente a las vías locales, ya que es efectivo contra varias infecciones superficiales del -- oído, ojo, glándula mamaria y además no resulta irritante para los tejidos (42,43).

No disminuye su acción en presencia de pus (42).

Generalmente la administración por vía parenteral se limita a 1-2 inyecciones por que la administración repetida -- puede provocar reacciones tóxicas (33).

Cuando se administra oralmente la dosis usual es de 100mg/ kg/día dividida en cuatro dosificaciones (30,33).

En bovinos, por vía intramamaria se utiliza a razón de 500- mg por cuarteron en su sal de sulfato y la misma dosis se -- utiliza en utero. la neomicina ha dado resultado útil en - el tratamiento de enfermedades respiratorias en el ganado, en particular becerros, a razón de 2.2mg/kg (43).

La neomicina no puede usarse parenteralmente en los animales de carne (bovinos, cerdos, aves) debido a la prolongada persistencia de residuos en tejidos comestibles (30).

GENTAMICINA.

Es un antibiótico que se obtiene del Actinomyces micromonospora purpurea. Fue descubierto por Weinstein en 1963 y aislado por Rooselot en 1964, es una mezcla de partes --- iguales de gentamicina C1, CA, C2, (3042, 43).

Uso clínico y dosis: La gentamicina es recomendada para el tratamiento de infecciones en el tracto respiratorio y urinario en el perro y gato por vía intramuscular y subcutánea, a razón de 4mg/kg, dos veces al día, durante el -- primer día y después cada tercer día (16, 30).

La gentamicina es efectiva para el tratamiento de in ---- fecciones oculares por Pseudomona aeruginosa. Se administra por instilación conjuntival dos veces al día durante 3 días (30).

Se ha señalado que la gentamicina puede usarse en varias enfermedades de las aves (colibacilosis, estafilococicas)

La gentamicina cruza la placenta pudiendo inducir alteraciones renales y ototóxicas en el feto, por lo cual su -- uso esta contraindicado durante la gestación (30, 33).

La administración general de gentamicina debe reservarse para infecciones agudas por bacterias gram negativas sensibles (30).

TOBRAMICINA.

La actividad antimicrobiana y las propiedades farmacocinéticas de la tobramicina son muy semejantes a las de la -- gentamicina.

Uso clínico: Las indicaciones para el uso de tobramicina son esencialmente idénticas a las de la gentamicina. La actividad superior de la tobramicina contra Pseudomona -- aeruginosa la hace aconsejable en el tratamiento de bacteriemia, osteomielitis, y neumonía causadas por especies de Pseudomonas; generalmente debe de usarse en combinación con una penicilina.

Efectos desfavorables. La tobramicina causa nefrotoxicidad y ototoxicidad. Numerosos estudios en ratas, conejos y perros sugieren que la tobramicina es menos tóxica para las células pilosas de los órganos terminales cocleares y vestibulares, y causa menor daño tubular renal que la -- gentamicina (18).

ANTIBIOTICO	ROUTA	DOSIS	ESPECIES DOMESTICAS	ESPECTRO ANTIMICROBIANO
Gentamicina	IM. SC.	1-2mg/kg Cada 8 hrs.	Todas las especies domesticas	Staphylococcus Corynebacterium <u>E. coli</u> . intestino <u>E. coli</u> leche Salmonella Klebsiella Proteus Pseudomonas Haemophilus Pasteurella Bordetella Leptospiras Campylobacter Actinomyces
Estreptomicina y/o dihidroestrepto- micina	IM. SC.	7.5-12mg/kg cada 8 hrs	todas las especies domesticas	Haemophilus Actinobacillus Leptospira Campylobacter Actinomyces Dermatophilus
Kanamicina	IM. SC.	4-5mg/kg cada 8 hrs.	Todas las especies domesticas	Staphylococcus Klebsiella Corynebacterium Haemophilus <u>E.coli</u> . Salmonella Pasteurella Bordetella Actinobacillus Leptospira Campylobacter Actinomyces

IM: intramuscular
SC: subcutánea
IV: intravenosa

Neomicina	Oral	5mg/kg cada 8-12 horas	todas las especies domésticas	Staphylococcus <u>E.coli</u> Salmonella Klebsiella Haemophilus pasteurella Bordetella Actinobacillus Fusobacterium Leptospira Actinomyces
-----------	------	------------------------------	-------------------------------------	---

MACROLIDOS.

Los antibióticos macrólidos que más se utilizan en la clínica veterinaria son la eritromicina y la tilosina en --- aves y cerdos, otro del mismo grupo oleandomicina que se emplea algunas veces (4,16,37). Han resultado de gran importancia para el tratamiento de enfermedades del hombre y de los animales causadas por gérmenes gram (+) principalmente algunos micoplasmas y en menor grado sobre las bacterias gram (-) (32).

La eritromicina fué descubierta por Mc Aguirre y col. en los productos metabólicos de una cepa de Streptomyces erytreus obtenida originalmente de una muestra de suelo recogida en el archipiélago filipino (4,5,11,18,22,30,33,37,42).

El término macrólido designa una serie de antibióticos --- que se caracterizan químicamente por poseer un anillo --- lactónico, esta lactona es un hidrocarburo a la que se le unen varios aminoazúcares.

Por las características de su estructura química algunos de los autores denominan a estos antibióticos lactonas --- macrocíclicas (8,16,18,33,42).

Aunque la lincomicina no es típicamente un macrólido, sino más bien un monoglucósido, comparte con este grupo muchas características farmacológicas. Así mismo, la lincomicina y la clindamicina y la espectinomicina que se clasifican como un aminociclitol (43).

En general en forma pura son compuestos poco solubles en agua, pero si solubles en solventes orgánicos (15,22,33,43). Estos agentes son más eficaces en un ph ligeramente alcalino, los macrólidos y la lincomicina son altamente liposolubles mientras la espectinomicina tiene baja liposolubilidad (43).

Siendo la eritromicina el prototipo del grupo y de la que mayor información tiene se describirá principalmente.

Estos fármacos son de elección precisa en aquellos pacientes alérgicos a las penicilinas y cefalosporinas, sobre todo en procesos de cocos gram positivos y algunos bacilos gram negativos. Recordar que en condiciones habituales no son mejores que la penicilina natural (8).

Mecanismo de acción:

La eritromicina y otros antibióticos macrólidos Inhiben - la síntesis de proteína uniéndose a las subunidades ribosomales 50 S (5,11,14,15,16,18,22,30,33,37,42,43). bacteriano, inhibe la síntesis proteínica mediante la interferencia con las reacciones de translocación y alargamiento de la cadena péptidica(22). La peculiar estructura de los antibióticos macrólidos, que total o parcialmente se parecen a las bases adenílicas guanina, tiamina, uracilo y adenina, explicaría probablemente la incorporación de la molécula de cualquiera de estos antibióticos a la cadena del RNAm esta competitividad distorsionaría la correspondencia de las posiciones de los aminoácidos en los respectivos filamentos codificadores del DNA. De manera similar los macrólidos pueden competir con los aminoácidos -- secuenciales por un determinado codon, siendo incorporados de esta manera a la estructura de una proteína falsa o deteniendo por completo el proceso sintetizador iniciado (16).

Actividad antimicrobiana: el espectro de la actividad es casi similar al de la penicilina, usualmente es efectiva contra muchos gérmenes gram(+), es útil en infecciones -- respiratorias causadas por estafilococos resistentes a la penicilina (5,11,14,16,24,30,42,43).

Farmacocinética:

Absorción: Los macrólidos se pueden administrar por vía oral y parenteralmente son relativamente estables y se -- pueden incorporar al pienso y al agua de bebida para tratar grandes colectivos (16).

La eritromicina base se absorbe adecuadamente en la parte superior del intestino delgado; es inactivada por el jugo gástrico y el fármaco se administra por ello en tabletas de estolato (3,16,18).

Los macrólidos se absorben en los becerros hasta en un 50 % a 65% en el aparato gastrointestinal excepto la clindamicina y la troleandomicina que se absorbe en un 90% (42).

La eritromicina tiene mal sabor para el cerdo, y el cerdo en crecimiento tal vez rehuse del medicamento en agua y alimento. Deberán de usarse otros macrólidos para administración por esta vía en cerdos (5).

Los macrólidos por vía parenteral (intramuscular) se encuentran en sangre dos horas después de la administración, manteniéndose unos niveles de eficacia terapéutica durante al menos 6 horas, debido a su alta liposolubilidad los macrólidos se distribuyen con amplitud en todo el cuerpo y penetran en forma adecuada en tejidos corporales como hígado, glándulas submaxilares, pulmones y riñones, y sólo cantidades muy pequeñas en cerebro y líquido cerebrospinal, también difunde rápidamente en cantidades terapéuticas al líquido peritoneal, pleural, y por placenta materno fetal (5,16,18,22,30,33,42).

La eritromicina es uno de los pocos antibióticos que penetran en el líquido prostático, la eritromicina atraviesa la barrera placentaria y sus concentraciones en el plasma fetal son de 5-20% de la circulación materna (18).

Excreción: los antibióticos macrólidos y sus metabolitos se excretan principalmente en la bilis (más del 60%) presentando amenudo el ciclo enterohepático, la depuración urinaria es con frecuencia lenta y variable (24,42), la eritromicina se elimina en concentraciones relativamente altas por las heces, después de su administración oral, la espectinomina se elimina casi totalmente por filtración glomerular aproximadamente en 4 horas se elimina el 75% de ella (42), parte del fármaco puede inactivarse por desmetilación en el hígado (18,41).

Dosis: Para los animales no hervíboros la dosis bucal es de 7.9mg de peso dividida en 3-4 veces.

el estereato de eritromicina por vía intramuscular en dosis de 3-5mg/kg cada 8-12 hrs.

A continuación se da una selección de las posologías generales de algunos macrólidos. Sin embargo, en cada caso, la posología y la frecuencia deben de determinarse y ajustarse según el caso que se trate.

ANTIBIOTICO	RUTA	DOSIS	ESPECIES DOMESTICAS	ESPECTRO ANTIMICROBIANO
ERITROMICINA	IM	4-8mg/kg cada 12-24 hrs.	Bovinos	Streptococcus Staphylococcus Bacillus Clostridios Corynebacterium Listeria Erysipelothrix Haemophilus Bordetella Actinobacillus Fusobacterium Leptospiras Campylobacter Clamidias Actinomyces
		15mg/kg cada 8 hrs.	gatos	
TILOSINA	IM	10-12mg/kg cada 12-24 hrs.	Bovinos	
		10mg/kg cada 12-24 hrs.	Porcinos	
	Oral	7-10mg/kg cada 12 hrs.	Porcinos	
	IM	10mg/kg cada 12 hrs.	Felinos	
		IM SC	10mg/kg cada 12 hrs.	
	LINCOMICINA	IM	10mg/kg cada 12 hrs.	
10mg/kg cada 12 hrs.			Porcinos	
Alimento		7 mg/kg	Porcinos	

IM= Intramuscular
 SC= Subcutánea
 IV= Intravenosa

La tasa de inclusión en el agua suele ser del orden de -- 250mg/litro y en alimento de 200-400 g/tonelada.

La administración parenteral de eritromicina ha de realizarse a través de la vía endovenosa controlando la velocidad de inyección para evitar procesos flebiticos. la vía intramuscular no es recomendable por completo, por el --- riesgo de necrosis inevitable en el punto de inyección -- (16,33).

Generalmente la dosis oral es la doble de la dosis parenteral y evidentemente en el ganado adulto todos estos antibióticos deben de administrarse por vía parenteral, incluso en los becerros que a un no desarrollan rumen(43).

Uso clínico: La actividad del grupo es generalmente bacteriostática y bactericida a grandes concentraciones. Los miembros de este grupo actúan principalmente contra microorganismos gram positivos (5,11,37).

Estos fármacos se usan principalmente para el tratamiento de estafilococos resistentes a la penicilina, especialmente para el tratamiento de enfermedades por micoplasmas en cerdos y disentería porcina.

La tilosina administrada a una dosis de 15mg/kg por vía intramuscular, logra concentraciones terapéuticas por 12 horas en la glándula mamaria, y las concentraciones en ésta pueden ser de 1.6-2.5 veces mayores a la del plasma--- (14).

La eritromicina resulta uno de los antibióticos más útiles para el tratamiento de las mastitis producida por gérmenes gram positivos, ya que alcanzan concentraciones en la glándula cuatro o más veces que en el plasma (42). Son también de utilidad en el tratamiento de enfermedades respiratorias (5).

La lincomicina, esta especialmente indicada para el tratamiento de artritis micoplásmicas y mastitis en especies mayores. La lincomicina por lo común se combina con espectinomina para el tratamiento contra especies de mycoplasma, especies de Pasteurella y Treponemahydysenteriae (5,41).

El tartrato de tilosina es eficaz para la prevención o el tratamiento de la enfermedad crónica respiratoria. La tilosina se ha usado para bañar huevos de pavo, en un esfuerzo para controlar las infecciones por Mycoplasma meleagridis (14,30,33,42).

Con la tilosina administrada por vía intramuscular en dosis de 400mg diarios durante 2 días se controló un aborto en borregas (30,33).

En el gato y en el perro se aplica por vía intramuscular en afecciones respiratorias superiores, otitis externa,-- celulitis, metritis, leptospirosis e infecciones secundarias producidas durante el curso de una afección viral--- (16,41)

Efectos adversos.

Las lincomicinas estan contraindicadas en el caballo debido a que puede desarrollarse colitis severa y hasta fatal . Estos antibióticos deben de evitarse en neonatos debido a que su capacidad limitada para metabolizar fármacos a edad temprana (24).

El estolato de eritromicina puede ser hepatotóxico y causar colestasis, también puede inducir vómito, diarrea y náuseas. En cerdos tratados con tilosona puede ocurrir edema y protusión anal leve con diarrea, eritema y prurito anal (7,22,24).

Recientemente se identificó que la lincomicina puede producir cetosis cuando se encuentra a concentraciones de -- 3-24 ppm en el concentrado (42).

Los alimentos que contienen antibióticos macrólidos u otros compuestos farmacológicamente activos, aunque sólo sean trazas pueden desencadenar en el consumidor reacciones anafilácticas (14).

TETRACICLINAS

Antecedentes.

El desarrollo de las tetraciclinas fue el resultado de la examinación sistematizada de muestras colectadas en diferentes partes del mundo, a fin de encontrar microorganismos productores del antibiótico, desde entonces las tetraciclinas han formado parte del grupo de antibióticos más frecuentemente empleados y prescritos a nivel mundial---- (18,33).

En 1947, después de rastrear aproximadamente más de 100 - 000 muestras de la más variada procedencia, Duggan descubrió un Streptomyces que inhibía el crecimiento de gérmenes adyacentes sembrados de la misma placa de petri. Después de cinco años de trabajo descubrió que el antibiótico producido poseía una estructura tetracíclica, formada por la unión de 4 anillos hexagonales (15,16).

La clortetraciclina, aislada de Streptomyces aureofaciens fué introducida en 1948, dos años después se conoció la oxitetraciclina. La dilucidación de la estructura química de estos agentes confirmó su semejanza y sirvió de base para la producción de un tercer miembro de este grupo la tetraciclina en 1952 (15,16,18).

En 1957 se desarrolló una nueva familia de tetraciclinas-- caracterizadas químicamente por la ausencia del grupo CH_2 unido al anillo, presente en las otras, una de ellas la dimetilclortetraciclina (1959), la metaciclina (1961) la doxicilina en 1966 y la aminocilina (18).

Las tetraciclinas se producen por procesos de fermentación o por transformaciones químicas de los compuestos naturales (30).

Clases: Hay tres tetraciclinas naturales (oxitetraciclina, clortetraciclina y dimetilclortetraciclinas) y varias derivadas semisintéticas (tetraciclinas, rolitetraciclina, metaciclina, minociclina, limeciclina, doxiciclina y otras, los tiempos de eliminación permiten otra clasificación de agentes en compuestos de acción corta (tetraciclinas, oxitetraciclina, clortetraciclina), acción intermedia (dimetil clortetraciclina y metaciclina, y acción prolongada-- doxicilina y minociclina (24).

Química:

Químicamente todas las tetraciclinas tienen un parentesco muy estrecho y derivan de un sistema anular formado por cuatro anillos hidronaftaceno, denominado naftacenocar -- boxamida policíclica con peculiaridad anfotérica (4,9,16, 18,22,33).

Todos los derivados de las tetraciclinas son sustancias -- cristalinas, amarillentas, forman sales con ácidos y bases, las tetraciclinas forman quelatos pocos solubles -- con cationes bivalentes y trivalentes particularmente calcio, magnesio, aluminio y hierro (24), es factible distinguir diferencias fundamentales tanto cualitativamente como cuantitativamente entre ellas (24,33).

Actividad antimicrobiana:

Las tetraciclinas son el prototipo de los medicamentos de amplio espectro, las tetraciclinas poseen una amplia gama de actividad antimicrobiana contra bacterias gram(+) y(-) que se superpone a la de muchos otros fármacos antimicrobianos. También son efectivos contra algunos microorganismos resistentes a agentes que ejercen sobre la pared celular bacteriana, como Rickettsias, mycoplasmas, así como -- mycobacterias y amibas, y algunos protozoarios como babesia, anaplasma y epieritrozoa (5,12,13,24,27).

Mecanismo de acción:

Las tetraciclinas penetran en los microorganismos por difusión pasiva y por un proceso de transporte activo dependiente de energía, como resultado las células sensibles -- concentran al medicamento de modo que su concentración -- intracelular es mucho mayor que la extracelular, una vez dentro de la célula, las tetraciclinas se unen a la subunidad 30 S de los ribosomas bacterianos en una posición -- que bloquea la unión del aminoacilo RNA al sitio aceptor en el complejo RNA-ribosoma. Esto previene de manera -- eficaz la agregación de nuevos aminoácidos a la cadena -- péptida en crecimiento e inhibe la síntesis de proteínas (4,19,25,33).

La estructura central de las tetraciclinas actúa como un excelente agente quelante. Los quelantes se combinan con los cationes metálicos, tales como el calcio, el magnesio el hierro, el cobre y otros elementos divalentes electropositivos, impidiendo su intervención en procesos vitales intracitoplasmáticos de los gérmenes sensibles (16).

Farmacocinética:

En los hervíboros las tetraciclinas se administran por -- vía oral, parenteral y tópica. En ruminantes la vía oral -- no es adecuada, en los becerros, las tetraciclinas se pue- den administrar por vía oral, siempre cuando y no se aso- cie su administración con la ingestión de leche, por vía- intramuscular causan severa irritación; se recomienda que si esta vía se elige, se haga de manera profunda en va- rios sitios de aplicación. En los carnívoros, omnívoros y hervíboros recién nacidos pueden administrarse estos fár- macos por vía oral con fines terapéuticos con unos efec- tos colaterales mínimos. La administración intravenosa de tetraciclinas está indicada si la administración oral pue- de producir transtornos digestivos (por ejemplo timpanis- mo o vómito), si el paciente está incapacitado para rete- ner una dosis oral o enfermedades agudas severas que re- quieren rápidas concentraciones terapéuticas (42,43).

Absorción: Por vía oral se absorben a nivel de estómago -- e intestino delgado en forma lenta. La clortetraciclina -- es poco absorbida (aproximadamente un 35%) en comparación de la mayoría de las tetraciclinas (60-80%), por el con- trario la minociclina y doxiciclina son bien absorbidas -- (90%) (9,22,24). Producen un nivel máximo en el plasma en 2-4 hrs en los animales carnívoros.

La absorción desde el tracto gastrointestinal puede ser a- fectada por el bicarbonato de Na⁺, hidróxido de aluminio, -- hidróxido de magnesio, hierro, sales de calcio, leche y -- productos lácteos, esto produce un decremento en la absor- ción y un incremento en el pH gástrico, tales interaccio- nes pueden ser evitadas, si se permite un intervalo de 3- horas aproximadamente entre la ingestión oral de dichos -- fármacos (16,18,22,24,26,33).

Distribución: Una vez absorbida, la oxitetraciclina pasa- al torrente sanguíneo donde circula combinada principal- mente con las proteínas del plasma (30%), se distribuye -- por la totalidad de los compartimentos tisulares y de los líquidos orgánicos registrándose las concentraciones más- elevadas en la médula ósea, el bazo, los nódulos linfati- cos, el hígado, el pulmón y los riñones, se encuentran con- centraciones inferiores en la saliva, la leche materna y los humores que rellenan las cámaras (18).

Las concentraciones de la minociclina y la doxiciclina son mayores que la de cualquier otra tetraciclina a nivel del fluido cerebroespinal, cerebro, fluidos oculares, próstata-pulmones, secreciones bronquiales y la leche (12,42).

Se ha demostrado que la doxiciclina persiste durante más días en la leche después de una aplicación intramuscular--la que puede servir para el tratamiento de las mastitis du--rante el procedimiento de secado(42).

La vía intravenosa de una tetraciclina produce la apari---ción gradual del fármaco en el líquido cefalorraquídeo du--rante un periodo de 6 horas, el tratamiento por vía oral--da concentraciones muy bajas (18).

Excreción: Todas las tetraciclinas se concentran en el hí--gado y se excretan por medio de la bilis al intestino del--cual se reabsorben parcialmente (ciclo enterohepático)(18, 33,43).

La principal ruta de excreción se realiza a través de los--riñones (filtración glomerular) en general el 50% al 80% --de una dosis dada puede recuperarse en la orina.

Una distinción importante debe de hacerse en el caso de --la doxiciclina. Está aclarado que en dosis convencionales--ésta no se elimina por las otras vías que las otras tetra--ciclinas, y no se acumula significativamente en la sangre--de los pacientes con insuficiencia renal. Por ello es una--de las tetraciclinas más seguras para el tratamiento de --infecciones extrarrenales.

Dosis y uso clínico:

Dosis 10mg por kg. se han utilizado 20mg/kg de tetraci---clina por vía oral, la dosis intramamaria de clortetraci--clina es aproximadamente de 400-500mg/cuarto (24,43).

Las tetraciclinas se utilizan para tratar infecciones ---sistémicas y locales, las infecciones orgánicas generales incluyen bronconeumonía, enteritis bacteriana, infección--urinaria, colangitis, metritis, mastitis, prostatitis, y--piodermatitis, las enfermedades específicas incluyen acc--tinobacilosis, actinomycosis, anaplasmosis, carbunco, bo--rrreliosis, hemoglobinuria bacilar, enterotoxemia, edema --maligno, neumonía en los potros, tetanos, pielonefritis --bovina, leptospirosis, listeriosis, queratoconjuntivitis, --neumonía porcina enzootica. La dimetilclortetraciclina se --ha utilizado para inhibir la acción de la hormona antidiu--retica en casos de retención excesiva (24,30,43).

Efectos adversos:

Por lo general, las tetraciclinas manejadas a dosis convencionales, tanto oral como parenteralmente, han demostrado ser adecuadamente toleradas, más sin embargo es posible que se lleguen a detectar ciertas alteraciones concomitantes, al uso adecuado de las mismas.

Particularmente en caballos y gatos, se han observados trastornos de índole digestivo tales como diarrea, cólico, emesis y anorexia.

Cuando se elige la vía endovenosa se observa con frecuencia el síndrome de colapso agudo, suele presentarse en caballos y ganado vacuno cuando se administra la inyección con rapidez y en animales con toxemia grave o en animales con disnea. Se manifiesta como colapso repentino un minuto después de aplicada la inyección, seguida de una convulsión tónica clónica leve, nistagmo, y taquicardia, disnea y sudoración, la mayoría de los animales se recuperan en pocos minutos.

Se ha demostrado que la inyección intravenosa de cloruro de tetraciclina produce un síndrome similar asociado con la aparición de arritmias cardíacas y trastornos en la conducción, además de descenso notable de la presión arterial. Con mayor frecuencia hubo bradicardia notable asociada con taquicardia auricular y bloqueo cardíaco marcado a la que siguió la aparición de extrasístoles ventriculares (bovinos).

Puede ocurrir trastorno de la función de la vía digestiva después de la administración oral o parenteral, tal vez produzcan trastorno de la función y atonía del rumen. Se registra lesión hepática y renal con altas dosis 33mg por kg de oxitetraciclina, que a veces se usa en el tratamiento de enfermedades respiratorias en bovinos pertenecientes a hatos de engorda (5,33).

ANTIBIOTICO	ruta	DOSIS	ESPECIES DOMESTICAS	ESPECTRO ANTIMICROBIANO
Oxitetraciclina	IM	7mg/kg cada hrs.	gato perro	<u>Streptococcus agalactiae</u> <u>S. no agalactiae</u>
	Oral	20mg/kg cada 12 hrs		Bacillus Clostridios Corynebacterium Listeria
		IM IV	5-10mg/kg cada 24 hrs.	Bovinos Caprinos porcinos
	Oral	10-20mg/kg cada 24 hrs.	Terneros Potrillos Cordero Lechón Caballo	Actinobacillus Fusobacterium Leptospiras Mycoplasmas Clamidas

IM= Intramuscular

IV= Intravenosa

CLORANFENICOL.

Antecedentes:

El cloranfenicol un antibiótico producido por Streptomyces venezuelae, un microorganismo aislado por primera vez por Burkholdet en 1947 de una muestra de suelo tomada en Venezuela. Se comprobó que los filtrados de cultivos líquidos de los microorganismos poseían marcada efectividad contra varias bacterias gram (-) y presentaban actividad antirriketsiana, más tarde se consiguió aislar una sustancia antibiótica cristalina (Bartz 1948) a la que se le llama cloromicetín, porque contenía cloro y se obtuvo de un actinomyceto. Cuando se determino la fórmula estructural del material cristalino, el antibiótico se preparo sintéticamente; Smadel y Jackson realizaron poco después estudios farmacológicos en animales y humanos (18,22). Es el primer antibiótico completamente sintético.

Consiste en cristales incoloros de sabor intensamente amargos, químicamente, el cloranfenicol es singular por poseer un grupo aromático nitrobenceno, el cual es responsable al menos de los fenómenos tóxicos hematológicos (8, 22); el cloranfenicol posee además una cadena lateral alifática derivada del propanodol que posee a su vez un grupo de dicloroacetamida, debiéndose las propiedades antimicrobianas a dicha cadena lateral (22).

El cloranfenicol es un agente antimicrobiano singular; sin embargo debido a su tendencia a causar discrasias sanguíneas en el hombre se han desarrollado dos compuestos relacionados. El tianfenicol es menos eficaz pero más seguro que el cloranfenicol; El forfenicol un derivado del tianfenicol, es significativamente más activo in vitro que el cloranfenicol, ninguno de estos análogos se han utilizado mucho en medicina veterinaria hasta el momento (17,20,24).

Mecanismo de acción:

El fármaco penetra fácilmente en las células bacterianas, probablemente por un proceso de difusión facilitada, el cloranfenicol actúa principalmente ligandose en forma reversible a la subunidad 50 S (cerca del sitio de acción de los antibióticos macrólidos y la clindamicina) (3,4,5,15,18,19,24,37,39,42).

La actividad antibiótica del estereoisómero D(-) treo -- está relacionada con la electronegatividad relativa del - grupo nitro en la posición "para" del anillo aromático y los anillos sustituyentes de los carbonos asimétricos del núcleo propanodoil que dan cambios en la electronegatividad, obteniendo cambios en la actividad inhibitoria sobre el desarrollo bacteriano (39).

El cloranfenicol entra en competición con el RNAm impidiendo su unión a los ribosomas, esto impide que el extremo que contiene aminoácidos del aminoacil RNAt se ligue a -- unos de los sitios de unión en el ribosoma. Se ha sugerido que el fármaco se une específicamente al sitio aceptor (el sitio de unión crítico para la cadena peptídica en formación durante el paso de translocación), peptidil o -- dador. El cloranfenicol también puede inhibir la síntesis de proteínas mitocondriales en las células de los mamíferos, quizá por que los ribosomas mitocondriales se parecen a los ribosomas bacterianos (18,19,39,43).

Actividad antimicrobiana:

El cloranfenicol es un antibiótico activo contra un am -- plio rango de bacterias gram(+) y (-) . Es estrictamente bacteriostático contra la mayoría de las especies bacterianas incluyendo Staphylococcus, Salmonella, Pasteurella , Bordetella, Haemophilus, organismos coliformes, clamidias, rikettsias (existe resistencia por las cepas de --- Pseudomonas aeruginosa al cloranfenicol) (5,11,18,30,39,-42,43).

Farmacocinética.

Las sales que se encuentran disponibles en el mercado son : la de palmitato (insípida) por aplicación oral y la --- succinato para aplicación parenteral.

En la mayoría de las especies el cloranfenicol se absorbe a partir del tubo digestivo con eficiencia cercana al 100 %. En los ruminantes, el rumen destruye al cloranfenicol, - debido a que la microflora ruminal reduce fácilmente el - grupo nitro, el cloranfenicol es inactivado en el rumenoretículo y no queda disponible para la absorción.

La presencia de alimentos y protectores de la mucosa intestinal no interfieren con la absorción de cloranfenicol , aunque los fármacos que deprimen la motilidad gastrointestinal si lo hacen (24,43).

El succinato sódico de cloranfenicol puede inyectarse tan to por vía intravenosa como intramuscular (24,42). la hidrólisis de la unión entérica del palmitato de cloranfenicol es llevado a cabo rápidamente por completo por las lipasas pancreáticas en el duodeno en condiciones fisiológicas normales. El cloranfenicol es luego absorbido por el tracto gastrointestinal (18,37,39).

Distribución: Alrededor del 40-60% del cloranfenicol en plasma está unido, reversiblemente con albúmina y la fracción libre se difunde fácilmente dentro de todos los tejidos, alcanzando los niveles más elevados en el riñón, hígado y bilis. También se alcanzan concentraciones sustanciales aproximadamente un 50% de los valores plasmáticos en muchos líquidos corporales, como el líquido cefalorraquídeo, y el humor acuoso, se difunde libremente en las efusiones de suero y en la circulación fetal. La penetración en todas las partes del ojo, las secreciones oculares también contienen antibiótico (5,17,24,39,42).

Se reconoce que el cloranfenicol alcanza concentraciones similares a las del plasma en la glándula mamaria infectada cuando se administra por vía parenteral (43). La difusión transplacentaria ocurre en todas las especies, alcanzándose concentraciones aproximadamente un 75% en el feto en comparación con la madre. El cloranfenicol no alcanza concentraciones eficaces en el líquido sinovial normal, pero lo hace en presencia de artritis séptica.

Biotransformación: Antes de su eliminación la mayor parte del cloranfenicol es biotransformado por nitrorreducción y conjugación con el ácido glucorónico, debido a la enzima glucoronil transferasas o por reducción a arilamina inactivas, se ha sugerido que la mayor parte del cloranfenicol y sus metabolitos son excretados por la vía biliar, que se reabsorben por el intestino y pasan a la circulación sanguínea (ciclo enterohepático).

Los animales neonatos y muy jóvenes a menudo no tienen una capacidad de enzimas microsómicas completa y las vidas medias plásmáticas del cloranfenicol en el individuo joven son más largas (menos de 4 semanas).

La presencia de enfermedad hepática o insuficiencia hepática también impiden que el cloranfenicol pase por degradación metabólica normal y por lo tanto el fármaco se acumula en el cuerpo (24,37,39,42).

Excreción : La excreción es principalmente renal. El cloranfenicol libre y la forma posológica de succinato sódico de cloranfenicol pasan por filtración renal, pero sus derivados inactivos son eliminados por secreción tubular activa sólo cerca del 10% del cloranfenicol administrado se excreta en la orina como antibiótico activo (20,21,30-33,37,39).

Dosis y uso clínico:

El tratamiento con cloranfenicol debe limitarse a las infecciones en las que los beneficios del fármaco son mayores que los riesgos de su toxicidad potencial (18).

El cloranfenicol se usa para tratar infecciones sistémicas y locales, las infecciones respiratorias crónicas, meningococcal meningitis, pododermatitis, infecciones dérmicas y otitis externa, salmonelosis y las sepsis por bacteroides son indicaciones bastante específicas, las infecciones urinarias a menudo se pueden tratar con éxito con el cloranfenicol (24,37).

En los animales pequeños, el cloranfenicol se administra por vía oral a una dosis diaria de 55-220 mg/kg de peso vivo dividido en tres o cuatro tomas, la dosis y el ritmo recomendados por las casas comerciales de cloranfenicol por vía parenteral es 33mg/kg/día (30).

La dosis de cloranfenicol palmitato por vía oral en los becerros debe ser 20-30mg/kg/4-6 hrs. y la sal de succinato en los bovinos adultos por vía parenteral se recomienda 50mg/kg/ con un intervalo de dosificación de 8-10 hrs (43).

En el caballo, para producir una concentración terapéutica mínima en el suero se necesita la administración intravenosa de 20mg/kg/ o más (30). Por su distribución sistémica se ha argumentado que el cloranfenicol es un magnífico antibiótico para infecciones oftálmicas. Se considera que el cloranfenicol puede ser útil para infecciones renales, especialmente si coe-

xiste una insuficiencia renal.

Se recomienda el uso de cloranfenicol en pododermatitis e infecciones por Dermatophilus congolensis.

Se reconoce que el cloranfenicol alcanza concentraciones similares a las del plasma a la glándula mamaria infectada cuando se administra a razón de 50mg/kg; lo que se --- considera de beneficio para el tratamiento sistémico de -- la mastitis. Por vía intrauterina la administración de -- 5.5mg/kg alcanza concentraciones plasmáticas y curiosamente la absorción va mejorando conforme pasan los días después del parto. Esto significa que es posible tratar intrauterinamente a las vacas tanto para infecciones sistémicas y debido a la liposolubilidad del cloranfenicol se pueden tener concentraciones plasmáticas superiores a 5g/ml con infusiones intrauterinas de 12.5g de cloranfenicol , dichos niveles se mantienen durante 8-12 hrs. (43).

Efectos adversos: En el hombre el cloranfenicol puede causar síndrome de depresión de la médula ósea, el cloranfenicol inhibe la síntesis de las enzimas presentes en la membrana mitocondrial interna, probablemente a través de la peptidiltransferasa ribosómica. Otras enzimas afectadas son la citocromooxidasa, la ATPasa y la ferroquetalasa, la enzima final en la biosíntesis del heme, una gran parte de los fenómenos observados con este fármaco pueden ser atribuidos a estos efectos. Dosis diarias de 50mg/kg administradas durante tres semanas pueden causar efectos similares a los humanos en los gatos. En los perros se observaron efectos hematológicos más con dosis diaria mucho más elevadas. Estas discrasias sanguíneas también pueden observarse en animales neonatos susceptibles que reciben dosis de cloranfenicol normales para adultos (18,24).

La toxicidad por tratamiento con cloranfenicol en animales grandes es insignificante, excepto por la superinfecciones del intestino en animales de corta edad después del tratamiento bucal duradero. Sin embargo durante lactancia a base de cloranfenicol se recomienda tener en cuenta lo siguiente; en todas las especies:

- 1.- Evítase su uso concomitante con agentes inmunizantes, tal vez sea inmunosupresor, por su efecto sobre la síntesis de proteína.

- 2.- El cloranfenicol puede disminuir los niveles de pro -
tombina.
- 3.- El cloranfenicol puede inhibir el metabolismo de ----
otros fármacos que se metabolizan por las enzimas he-
páticas microsomales.
- 4.- El cloranfenicol puede prolongar la duración de la a-
nestsia con pentobarbital en perros y gatos (5,30,---
41).

Son infrecuentes las manifestaciones alérgicas y adversas
por ejemplo: exantema, urticaria, náusea, vómito, edema,
glositis, estomatitis y diarrea (14,24,30).

ANTIBIOTICO	RTA	DOSIS	ESPECIES DOMESTICAS	ESPECTRO ANTIMICROBIANO	
Cloranfenicol	Oral	45-60	gato	Streptococcus	
	IV	mg/kg		Enterococcus	
	IM	cada 12 hrs			Diplococcus
		cada 6-8 hrs	perros	Staphylococcus	
IM	50mg/kg cada 12 hrs	Caballo	Bacillus		
			Clostridios		
Intrauterina		1-2 bolos	Bovinos y equinos	Salmonella	
				Haemophilus	
				Pasteurella	
				Actinobacillus	
		$\frac{1}{2}$ -1 bolo	cerdas	Fusobacterium	
			perras	Leptospira	
				Clamidias	

IM= Intramuscular
IV= Intravenosa

SULFONAMIDAS.

Antecedentes.

Las investigaciones en Inglaterra. Farbenindustrie culminaron en 1932. En una patente alemana concedida a Klarer y Mietzsh. Un colorante rojo el prontosil y otros azocolorantes que contenían un grupo sulfonamida, fué probado pero se encontró ineficaz contra bacterias in vitro. El mismo año Domagk, trabajando junto con klarer y Mietzsh, observó que los ratones con infecciones estreptocócicas y otras podrían protegerse con prontosil. Esto era debido a la conversión en el organismo del prontosil a sulfonamida, la sustancia activa. En 1933 Forester publicó la descripción del primer caso clínico. En el que administró prontosil a un niño de 10 meses con septicémia estafilocócica, obteniendo una notable curación. Desde entonces, la molécula de sulfonamida químicamente fué alterada uniéndole muchos radicales diferentes, por lo cual ha ocurrido una proleferación de compuestos activos, tal vez 150 diferentes sulfonamidas han sido puestas en el mercado, están proyectadas las modificaciones principalmente para la mayor actividad antibacteriana, un espectro antibacteriano más amplio, mayor solubilidad o acción prolongada (18,36,41).

Estructura química:

Las sulfonamidas tienen un núcleo químico común semejante al del PABA (ácido para amino benzoico). Todas tienen el mismo núcleo al cual se le han unido varios radicales R -- en el grupo amida (-SO₂-NHR) o en el cual se le han hecho varias sustituciones del grupo amino (NH₂). Estos cambios producen compuestos con variadas propiedades físicas, químicas y farmacológicas, y antibacterianas (3,4,42).

Bell y Roblin (1972) llegaron a la conclusión de que cuanto más negativo es el SO₂ de una sulfonamida N¹ sustituida mayor es la actividad antibacteriana (18). Aunque las sulfonamidas son compuestos anfotéricos generalmente se comportan como ácidos orgánicos débiles y son mucho más solubles en un ambiente alcalino, que en un ácido los de interés terapéutico tienen valores de pK de 4.8-8.6 (24,30).

En una mezcla de sulfonamidas es más hidrosolubles que -- una sola droga a la misma concentración total (24,43). Las sales sódicas de sulfonamidas tienen una mayor solubilidad en el agua que en los compuestos similares y se in-

cluyen corrientemente en preparaciones comerciales.

Las sulfonamidas acetiladas en N⁴ con la excepción de aquellas formadas por las sulfonamidas pirimidínicas (sulfamé racina, sulfametacina, sulfadiazina) son menos solubles que sus formas no acetiladas (30).

Mecanismo de acción :

Woods y fildes (1940) postularon que muchos agentes quimioterápicos producen su acción sobre metabolitos esenciales de las bacterias (30). Las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la enzima bacteriana responsable de la incorporación del PABA al ácido dihidropterico. El precursor inmediato del ácido fólico. Los microorganismos sensibles son aquellos que deben sintetizar su propio PGA. Las que puedan utilizar PGA preformado no se ven afectadas.

Las sulfonamidas no afectan a las células mamíferas por este mecanismo pues las mismas requieren PGA preformado y no pueden sintetizarlo (3,5,18,19,24,37,42,43).

Se sabe también que las sulfonamidas pueden inhibir las respiraciones aerobias y anaerobias de la bacteria (42).

A consecuencia de su modo básico de acción, las sulfonamidas son más eficaces en las primeras etapas de las infecciones agudas, no son activas contra bacterias en reposo; típicamente hay un periodo de latencia antes de ponerse en evidencia los efectos del tratamiento con sulfonamidas. Este periodo es el resultado de la utilización de las células bacterianas de los depositos existentes, del ácido fólico, ácido folínico, purina, timidina y aminoácidos, una vez que esto se agota ocurre la bacteriostasis (30,39).

1 PGA: Acido pterilglutamico.

Espectro antimicrobiano:

Todas las sulfonamidas son cualitativamente bacteriostáticas. Son capaces de inhibir el crecimiento de las bacterias gram (+) y (-), Actinomyces, Nocardia spp, microorganismos coliformes, con excepción de Proteus. Las sulfonamidas son valiosas para controlar los siguientes microorganismos como son Pseudomona, Clostridios y leptospiras a menudo son muy resistentes (3,5,11,18,24,42,43).

Farmacociética:

La absorción de una sulfonamida, el paso del fármaco desde el sitio de administración está regido por una difusión pasiva, las velocidades de absorción del fármaco en solución esta influenciada por varios factores incluyendo el estado de ionización y la afinidad lipófila del fármaco con el material presente en el sitio de administración. Cuando las sulfonamidas se administran por vía intravenosa la dosis total del fármaco esta disponible en el acto para su distribución inmediata a los líquidos y a los tejidos (30,36).

Excepto las sulfonamidas especialmente destinadas a ejercer efectos locales en el intestino, la mayoría de las sulfonamidas se absorben bastante rápido y completamente a partir del tracto gastrointestinal de los animales mono gástricos, la absorción a partir del rumenoretículo es demorada, especialmente si existen extasis (24). Las aves son las que con más eficiencia las absorben(42).

Con frecuencia no es práctico administrarlas por vía subcutánea o intramuscular, la absorción es rápida a partir de estos sitios parenterales, generalmente las soluciones de sulfonamidas son demasiadas alcalinas para el uso parenteral rutinario (5,24,42).

Debido a que las sulfas tienen esencialmente la misma o mejor actividad cuando se administra por vía oral, que cuando se administran por vía endovenosa, la industria farmacéutica tiende a formular sulfonamidas por vía oral, de manera tal que se libere por periodos prolongados como es el caso de la sulfametacina de liberación sostenida. Los rumiantes se han visto beneficiados ya que el retículo retiene el bolo controlando la velocidad a la cual la sulfas es liberada (43).

Distribución: Las sulfonamidas se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo aunque el grado de penetración depende del tipo de sulfonamida, del estado de ionización de cada sulfonamida, la vascularidad de tejidos específicos, la presencia de barreras a la difusión de la sulfonamida y la fracción de la dosis administrada que se encuentra unida con las proteínas plasmáticas.

Las sulfonamidas estan facilmente en el líquido plrural, - peritoneal, sinovial, ocular, y otros semejantes y ellos- pueden alcanzar concentraciones de 50-80% de la concentra- ción sanguínea determinada. simultaneamente (18,24,30,42).

Metabólismo: Las sulfonamidas normalmente se metabólizan, principalmente por varios caminos oxidantes: acetilación, oxidación, conjugación con sulfato o con ácido glucoróni- co y glucosa (24,30,37).

El principal derivado metabólico es la sulfonamida N⁴ ace- tilada. Cada sulfonamida se acetila en grado diferente, -- la acetilación es una desventaja por que el producto re-- sultante conserva la potencialidad tóxica de la sustancia madre, además contribuye a la cristaluria (14,18,24,30,-- 42,43).

Excreción: Las sulfonamidas se excretan principalmente en la orina, bilis, heces, leche, sudor son rutas de excre-- ción de menor significado, los procesos principales e im- plicados incluyen filtración glomerular, secreción tubu - lar activa y reabsorción tubular (4,5,18,24,30,36,41). La sulfadiazina, el sulfatiazol y la sulfameracina son ex- cretadas a través de la pared ruminal y las glándulas sa- livales en las vacas (43).

Con base en el tipo de absorción y excreción de las sulfo- namidas se han clasificado en :

I.- Absorción y excreción rápida:

Sulfametacina, sulfadiazina, sulfameracina, sulfisoxa- sol, sulfapirimidinas, sulfatiazol, sulfametizol y -- sulfametoxazol.

II.-Absorción rápida y excreción lenta:

Sulfametoxipirimidinas, sulfadimetoxina, sulfametoxi-- diacina, sulfafenazol, sulfabromomeracina, sulfacloxo- piridiacina.

III.-No absorbibles en el tracto digestivo:

Sulfaguinoxalina, sulfaguanidina, ptalilsulfatiazol,- ptalilsuccinilsulfadiazol (8,42).

Desde el punto de vista práctico las sulfonamidas se pueden clasificar de la siguiente manera:

I.- Las sulfonamidas con actividad entérica incluyen las que no son absorbidas en el tracto digestivo, entre ellas se mencionan a la sulfaguaniidina, succinilsulfatiazol, ptalilsulfatiazol.

II.-Sulfonamidas con actividad general: Las sulfonamidas que más se emplean con mayor frecuencia es la sulfadimidina, otras son, sulfafenazol, sulfatiazol y sulfameracina.

III.-Sulfonamidas reforzadas con trimetoprim:
El trimetoprim favorece la actividad antimicrobiana de las sulfonamidas al producir un efecto sinérgico-notable, la combinación es bactericida, las sulfonamidas potenciadas por trimetoprim se encuentran disponibles en la actualidad como preparados de dosis fijas que contienen trimetoprim con sulfadiazina, sulfadoxina, sulfametoxazol o sulfafurazol (5).

Dosis y uso clínico:

Las sulfonamidas se usan comúnmente para tratar o evitar infecciones sistémicas o locales agudas, los síndromes patológicos tratados con sulfonamidas son:

AGENTE ETIOLOGICO	ENFERMEDAD	ESPECIE AFECTADA
<u>Actinobacillus lignieresii.</u>	Actinobacilosis	Bovinos
<u>Actinomyces bovis.</u>	Actinomycosis	" " " "
<u>Coccidia spp.</u>	Coccidiosis	Bovinos,ovinos,perros aves
<u>Corynebacterium ulcerans.</u>	Mastitis	Bovinos
<u>Escherichia coli.</u>	Colibacilosis	Porcinos,bovinos,
<u>Moraxella bovis</u>	Queratoconjuntivitis	Bovinos
<u>P. haemolytica</u>	Neumonia	Bovinos y ovinos
<u>P. multocida</u>	Infecciones Respiratorias	Bovinos,ovinos,svinos caninos, felinos.
<u>Salmonella spp</u>	Salmonelosis	Bovinos, ovinos, ovinos,caninos y -- felinos.
<u>Streptococcus equi.</u>	Gurra	Equinos.

La dosis empírica de las sulfonamidas en general van de 150-200mg/kg en el primer día seguido de la mitad de la dosis por cuatro días o más (33,37).

La combinación de sulfadoxina-trimetoprim se administra a razón de 1 ml por cada 10-15 kg de peso y contiene 40mg de trimetoprim por 200mg de sulfadoxina por ml. La combi

nación de sulfadiacina-trimetoprim contiene 80mg de trimetoprim por 400mg de sulfadiacina por ml, la dosis es de 1 ml por cada 30 kg de peso en infecciones severas. Las presentaciones en forma de bolo de liberación sostenida, contiene 200mg de trimetoprim por 1 gm de sulfadiacina; la dosis oral es de 30mg/kg por día repitiendola diariamente hasta que los signos cedan.

Las dosis intrauterinas de la mayoría de las sulfonamidas fluctúan entre 2.5-5g.

La sulfadimidina se usa en porcinos especialmente para controlar la rinitis atrófica, pero en general suelen usarse otros compuestos patentados con sulfonamidas contra infecciones intestinales como la colibacilosis en esta especie.

Las sulfonamidas casi nunca se administran por vía parenteral a cerdos si no que se incorporan al alimento al agua de bebida o se administran por vía oral, se usan para el tratamiento de enfermedades intestinales en particular las asociadas con *E. coli*. La sulfacloropiridiacina suele usarse con este fin. Se emplean dosificaciones de 50-100mg/kg en el tratamiento con sulfonamidas en puercos (5).

Se ha postulado que la combinación de la sulfadiazina-trimetoprim es altamente eficaz para controlar las diarreas en los becerros causadas por las bacterias como *E. coli*, Enterobacterias spp, Salmonella spp, Citrobacter spp, Proteus spp, Pseudomona, Aeromona spp (43).

Debido a que los becerros son especialmente susceptibles a las situaciones de estrés que inducen a las enfermedades del complejo respiratorio, la sulfonamida de liberación sostenida en una magnífica alternativa para el tratamiento de 3-5 días (43).

La sulfacloropiridiacina actúa favorablemente contra *E. coli* en pollos de engorda, en clínica de aves la combinación de sulfacloropiridiacina con trimetoprim ha resultado útil para combatir infecciones bacterianas diversas e incluso para el control de parásitos para la coccidia (32, 42).

La sulfametacina combinada con clortetraciclina aplicada en el agua de bebida ha ayudado a la prevención y tratamiento de salmonelosis porcina o se prefiere en la actualidad la combinación sulfacetamida y tilosina, es eficaz en el tratamiento de neumonía porcina (42).

Efectos adversos: El principal factor responsable del daño renal es producido frecuentemente por las primeras sulfonamidas es la formación y deposición de cristales en los riñones, calices y obstrucción anuria y muerte.

La disminución en el consumo en el agua y la aciduria -- aumentan los riesgos de cristalización (18,24,30,33,37,42)

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 impere en la orina de estos animales.

La frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad a la sulfonamidas es muy variable, incluyen urticaria, angioedema, erupciones cutáneas, fiebre (18,24,37).

La sulfadimidina suele venderse en soluciones al 33%. la administración intravenosa en solución al 15% y a esta -- concentración puede causar dificultades respiratorias y - colapso en el ganado, por lo general no es fatal pero puede ser alarmante (5).

En las aves baja la postura y hay deformación del cascarón (32,42).

QUINOLONAS.

Antecedentes: Los inhibidores de la girasa son sustancias químicamente similares a la 4 quinolona, el primer inhibidor de la girasa fué el ácido nalidíxico. Estos compuestos no se aislaron a partir de hongos o mohos, si no ---- que se obtuvieron por síntesis en el tubo de ensayo del químico. El ácido nalidíxico es más eficaz contra bacterias gram (-), que contra los gram (+) y ha mostrado su utilidad en el tratamiento de enfermedades de las vías urinarias, en vivo el volúmen de distribución es limitado.

Desde su introducción a la clínica hasta la fecha se han desarrollado para la terapéutica otras sustancias químicas similares a la 4 quinolona-3-carboxilatos. Teniendo el desarrollo de la familia de 6 fluoro-7-piperazynil-4-quinolonas, las cuales tienen actividad contra microorganismos gram(+) y (-), y mycoplasmas. Estos compuestos --- son llamadas fluoroquinolonas. Usadas en medicina humana. La enrofloxacin (Enr) es la primera fluoroquinolona introducida en medicina veterinaria, posteriormente se utilizo la danofloxacin (Dan) (26,44,45).

Estructura química: La enrofloxacin y la danofloxacin - difieren del ácido nalidíxico, la Enr. químicamente pertenece al grupo de las piridopirimidinas, siendo su fórmula 1-cyclo propyl-7-(4 ethyl-1-piperazinil)6-fluoro-1,4 dihidro-4-oxo-3ácido quinolin carboxilico.

Es una 4 quinolona fluorada caracterizada por poseer más de mil veces la potencia del ácido nalidíxico, la sustancia activa es cristalina, de color amarillo debil, se consigue elaborar en gran pureza, a un pH 7. En agua es difícilmente soluble pero contiene en sus moléculas los grupos ácidos y básicos, por lo que se logra disolver a diferente pH, tanto alcalino como ácido de ahí que se pueda administrar en forma parenteral (2,26).

Mecanismo de acción:

Las fluoroquinolonas interfieren primariamente sobre el ácido desoxirribonucléico de la bacteria, durante la fase de replicación de la bacteria, el ácido desoxirribonucléico se pliega y despliega en forma alternada, este proceso es esencialmente controlado por una enzima. La enzima ADN--

girasa, la Enr. y Dan. inhiben este sistema enzimático -- de tal modo, que ocurre un colapso en el metabolismo bacteriano. Esto provoca la muerte de células (2,8,26,44).

Selectividad:

El hospedador no es dañado por ninguna de las fluoroquinolonas y enzimas del macroorganismos estan estructuradas -- de diferente forma, con ello las quinolonas son altamente efectivas sobre el ADN girasa bacteriano (2,26,49).

Farmacocinetica:

La administración de las fluoroquinolonas puede ser realizada tanto por vía oral como parenteral, en las diferentes especies ya que los niveles del ingrediente activo en el organismo son similares después de la administración -- oral o parenteral.

Absorción: La absorción oral de las fluoroquinolonas generalmente es rápida y es absorbida a nivel de intestino -- delgado (duodeno) en especies monogástricas y en prerrumiantes, arriba del 80% de la dosis ingerida es absorbida al sistema circulatorio. Las fluoroquinolonas muestran el pico de concentración máxima entre 1-2 horas después de -- la ingestión en el humano y el tiempo para alcanzar el -- pico de concentración en suero después de una simple administración oral de bolos de fluoroquinolonas es de 2.5, 1.4, 5.4, 0.9 y 0.5 horas respectivamente en pollos, pavos, becerros, perros y caballos.

La administración concomitante de magnesio y aluminio con teniendo antiácidos disminuye la biodisponibilidad de las fluoroquinolonas. Esta acción es atribuida a la quelación de grupos carboxilatos por los cationes bivalentes, la absorción oral en rumiantes adultos es pobre, aproximadamente el 10% (45).

Distribución: Una de las características farmacocinéticas más atractivas de las fluoroquinolonas es que un amplio volumen de distribución, este tipo de farmacocinética le -- permite a la enrofloxacin un excelente capacidad terapéutica principalmente en las afecciones sistémicas en las -- diferentes especies. Así mismo la Enr. logra atravesar al-

líquido cerebroespinal, el humor acuoso, la leche y en el caso de los animales gestántes llega al feto sin afectarlo (2,26,45,49).

Eliminación : El período de vida media del producto en el organismo es de 2-6 horas, el ingrediente activo se elimina en forma de metabolito, el piperazine N, principalmente por la vía biliar y renal (2,20,45). (en un experimento -- realizado en ratas se encontró que el 30% del producto se elimina por vía renal y el 70% por vía intestinal) (26,48).

Dosis y uso clínico:

La dosis utilizada en aves y pavos es de 100mg/kg/P.V. -- para el tratamiento de los animales por vía oral se deben diluir 1 ml. de Enr. solución oral al 5% en un litro de agua lo que equivale a una concentración de 50 ppm con lo que se aseguran niveles terapéuticos por un lapso de 24 - hrs.

La Enrofloxacin esta indicada en el tratamiento de las - enfermedades bacterianas de las aves como: Enfermedad crónica respiratoria, colisepticemia, colera aviar, salmonelosis, tenosivitis infecciosa, estafilococosis, estreptococosis, erisipela.

La dosis utilizada en cerdos es de 2.5mg/kg/P.V..

Enfermedad

Etiología

Diarrea

E.coli

enterotoxemia

E.coli

Neumonía enzootica

Mycoplasma, pasteurella, --

Bordetella, Corynebacterium

pyogenes.

Pleuroneumonía

Actinobacillus pleuropneumoniae

Salmonelosis

Salmonella

Complejo M.M.A.

Mycoplasma, Streptococcus,
Staphylococcus, Klebsiella.

La dosis terapéutica en bovino, ovinos y cabras es de -- 2.5mg/kg/P.V.

Esta indicado en la terapéutica de enfermedades tales -- como:

AGENTE ETIOLOGICO	ENFERMEDAD	ESPECIES AFECTADAS
<u>E.coli.</u>	Colibacilosis	Animales domésticos
<u>Pasteurella multocida.</u>	Neumonía enzoótica	" " " "
<u>P.haemolytica, Micoplasma.</u>	Bronconeumonía	
<u>Klebsiella.</u>		
<u>Salmonella spp.</u>	Salmonelosis	Animales domésticos
<u>Staphylococcus aureus.</u>		
<u>Clostridium perfringers.</u>	Mastitis gangrenosa	Bovinos.

La dosis utilizada en perros y gatos 2.5-5mg/kg/día esta indicado en infecciones de los siguientes aparatos: digestivo, respiratorio, reproductivo, urinario e infecciones del conducto auditivo externo, piodermas (2,26,44,--44).

La administración de fluoroquinolonas no es recomendable en caballos, debido a la toxicidad en cartilago y hueso en esta especie (45).

La danofloxacin ha sido utilizada con éxito en los problemas respiratorios de los becerros (44).

Efectos adversos:

La Enr. tiene un limitante y es que no deba administrarse a perros que no hayan superado 8 meses de vida, ya que se ha observado que una dosis repetida durante un tratamiento prolongado puede provocar lesiones cartilaginosas en ciertas razas de perros y aparentemente es una respuesta de idiosincrasia (45,48).

Después de una serie de estudios realizados en ratas, en donde se administro Enr. vía oral en dosis mayores de --100mg/kg no se mostró ningún efecto significativo en la composición de la sangre, coagulación, diuresis y centros del sistema nervioso.

Las altas concentraciones extras en orina por las fluoroquinolonas son poco solubles en orinas de pH ácido, trae como resultado la formación de cristales las cuales son responsables de las lesiones renales, este tipo de lesión se presenta en animales carnívoros y animales con lesión renal (45).

POLIMIXINAS.

Dentro de las polimixinas, las químicamente utilizables-- son: la polimixina B y la E o colistin. estos son compues-- tos polipéptidicos aislados del Bacillus polimixina y -- Bacillus colistinus.

La polimixina B tiene propiedades surfactantes, con la -- consecuente alteración de los componentes meléculares --- que constituyen el soporte físico de la membrana.

La polimixina B se comporta como agente bactericida in -- vitro es eficaz contra gérmenes gram (-), Aerobacter, --- E. coli, Klebsiella, Pasteurella, Salmonella, Shigella, -- continua siendo el antibiótico de primera elección en el-- tratamiento de infecciones por Pseudomonas aeruginosa.

La polimixina B no se absorbe por vía digestiva, tampoco-- penetra piel.

Cierta información limitada indica que la administración-- intramuscular de polimixina B se sigue de niveles sangui-- neos máximo en el transcurso de 2 horas y que estos nive-- les dependen de la dosis, después de la administración in-- tramuscular se elimina una pequeña cantidad de polimixina-- en las primeras horas.

La distribución en el cuerpo no es pareja y al parecer -- los riñones, el hígado, los pulmones y particularmente el-- cerebro son los organos en que más se concentra.

Como los aminoglicósidos, la polimixina produce efectos - secundarios de tipo neurotóxico, vértigo y pérdida de la-- sensibilidad de la cabeza y extremidades.

Para evitar cuadros de intoxicación generalizada, la me-- jor medica consiste en restringir el empleo de este an-- tibiótico a formas medicamentosas de uso tópico, de apli-- cación cutánea, ocular u ótica (5,14,16,43).

NITROFURANOS.

Los nitrofuranos son compuestos sintéticos derivados del furan; tienen un amplio espectro principalmente dirigido a bacterias gram (-), algunos protozoarios y hongos (5, 8, 18, 24, 42, 43). E incluso especies de salmonella y Giardia, y amibas. Sin embargo cuando se comparan con agentes quimioterapéuticos antimicrobianos su potencia no es excepcionalmente elevada (24).

Aun que los nitrofuranos pueden inhibir procesos enzimáticos oxidativos, se desconoce el mecanismo de acción -- exacto. Aparentemente la actividad bacteriostática resulta de una inhibición reversible de las enzimas involucradas en la desasimilación del piruvato; Esto disminuye la generación de energía aprovechable por los gérmenes destruyéndoles (24, 30, 42).

Los principales compuestos que han llegado a utilizarse en medicina veterinaria son la nitrofurazona (furacín), la nitrofurantoina (furadantina), la furazolidona (furoxona), la furaltadona (altafur) (14). Debido a su baja solubilidad en agua los nitrofuranos se usan por vía oral o tópica, ningún nitrofurano es eficaz sistémicamente. -- estos agentes o bien no se absorben en absoluto en el -- tracto digestivo o se eliminan tan rápidamente que alcanzan concentraciones inhibitorias solamente en la orina -- (24).

Las propiedades tóxicas y químicas de los nitrofuranos -- restringen su amplio uso como fármacos antiinfecciosos -- generales. Después de la administración parenteral se -- producen vómitos, diarrea, hemorragia gastrointestinal -- , eosinofilia, trastornos oculares, neuritis periférica , sensibilización y otros efectos indeseables.

Nitrofurazona: La nitrofurazona no tiene actividad farmacológica sobresaliente cuando se administra por vía buccal.

La nitrofurazona es sumamente tóxica, e incluso administrada por vía oral a los becerros. Dosis tan bajas como 3mg/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 (30, 43).

La nitrofurazona administrada a los perros por vía intravenosa a una dosis superior de 0.44mg/kg de peso, produce efectos adversos (vómito y diarrea).

Su uso en las llamadas dosis terapéuticas en los gallos produce un efecto adverso sobre la espermatogénesis, caracterizada por la atrofia del epitelio germinal testicular (30).

La nitrofurazona no ofrece gran promesa como remedio quiomoterpéutico general, en forma bucal, la nitrofurazona se usa en pomadas para heridas superficiales y enfermedades de la piel, oído, ojos y órganos genitales (metritis, mastitis), prevención de coccidiosis, diarreas, diversas en cerdo (5,24,27,30,42,43).

Dosis= 50mg/g de crema o polvo
50-500 mg/900 kg de alimento en aves y cerdos (42)

Nitrofurantoína: La nitrofurantoína tiene un amplio espectro de acción antibacteriana contra microorganismos gram(+) y (-), afecta a Escherichia coli, Staphylococcus aureus, S. albus, Streptococcus pyogenes y Aerobacter, los siguientes microorganismos son más resistentes, pero a veces pueden ser aniquilados en el aparato urinario de los carnívoros: Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus fecalis y Proteus. (27).

La nitrofurantoína es poco soluble e insoluble en el agua y tiene un magnífico efecto contra bacterias que causan infecciones en el aparato urinario. Por tal motivo se le considera un antiséptico urinario; Sin embargo debido a que su pH mejora su efecto restringe su uso en los bovinos (pH ácido). Se puede absorber por vía oral sin afectar a 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 10mg/kg por día para el tratamiento de infecciones urinarias (43).
En perros 4-5mg/kg 3 veces al día.
En caballo 10-12mg/kg cada 8 horas por 5 días (42).

Furazolidona: Es un nitrofurano con una amplia gama de actividad antimicrobiana que incluye especies de Clostridi

dius, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, Streptococcus. Así como E.coli, también es activa contra especies de Eimeria e Histomonas (24,27,30,42,43).

La dosis usual oral de furazolidona en terneros es de 10 -12mg/kg dos veces al día durante 5-7 días, de 200-250gm por 900kg por 10 días en pollos y cerdos (24,42).

Se ha detectado que la administración de furazolidona en el sustituto de leche, que se administre a becerros, produce un estado anoréxico perjudicial para la producción. No debe combinarse con amprolio ya que produce signos neurológicos severos (32,42).

Investigadores alemanes han señalado que la furazolidona en concentración de 400 ppm inhibe el desarrollo normal de pollitas; también deprime las funciones citológicas y el peso de los huevos (30,32).

Furaltadona: El fármaco se ha usado por vía intramamaria (altafur) en el tratamiento de mastitis bovina, administrada a 500mg/cuarto. También se ha utilizado en el tratamiento de paperas en el caballo. Una dosis intravenosa de 13mg/kg durante 5 días reduce la gravedad del estado general y la duración de la enfermedad. Experimentalmente se ha utilizado con éxito en el tratamiento de pollos infectados con Salmonella y Mycoplasma-gallisepticum a una dosis de 0.44% en el alimento (30,41).

ASOCIACION DE ANTIBIOTICOS.

El uso simultáneo de dos o más agentes antimicrobianos --- tiene ciertas bases lógicas y se recomienda en situaciones específicamente definidas.

- 1).- Tratamiento de infecciones bacterianas mixtas, en las cuales los microorganismos no son sensibles a un sólo agente común, particularmente en aquellos que se presenta un traumatismo.
- 2).- Tratamiento rápido en pacientes sumamente enfermos, -- donde se sospeche que padecen infecciones microbianas graves.
- 3).- Evitar que se desarrolle resistencia al fármaco.
- 4).- Para aumentar el espectro antimicrobiano.
- 5).- Evitar la inactivación de un antibiótico por acción - de las enzimas bacterianas.

En ocasiones el uso simultáneo de 2 antibióticos permite - una reducción importante en la dosis y por lo tanto evita la intoxicación sin perder su satisfactoria actividad antimicrobiana.

Desventajas:

Es importante que se conozcan los resultados negativos potenciales del uso de combinación de antibióticos.

- 1).- El médico puede sentir que se ha hecho todo lo posible por el paciente lo cual genera el poco deseo--- por establecer un diagnóstico preciso.
- 2).- Riesgo de toxicidad de uno o más agentes.
- 3).- El costo incesantemente alto.
- 4).- La selección de microorganismos resistentes a anti-- bióticos que pueden no haber sido necesarias.
- 5).- La significación clínica del antagonismo antibiótico con otro.
- 6).- Por lo general el efecto de las combinaciones de anti-- bióticos no es mejor que el de un solo medicamento eficaz.

MECANISMOS.

Cuando dos agentes antimicrobianos actúan simultáneamente sobre la población microbiana homogénea, el efecto puede ser uno de los siguientes:

- a).- Indiferencia: la adición combinada no es más potente que la del agente más efectivo cuando se administra solo.
- b).- Adición: La acción combinada es equivalente a la suma de las acciones de cada medicamento cuando se utilizan solos.
- c).- Sinergia: La acción combinada es significativamente mayor que la suma de ambos efectos.
- d).- Antagonismo: La acción combinada es menor que la del agente más efectivo cuando éste se emplea solo.

A continuación se da una tabla de unas sinergias in vivo.

FARMACO	SINERGICO CON
Penicilinas	Estreptomocina
Penicilinas	ácido clavulánico
Carbenciclina	Gentamicina
Sulfonamidas	Trimetoprim, dimetoprim, tetraciclinas.
Penicilina	Probenecid
Estreptomocina	Minociclina
Polimixina E	Eritromicina, cloranfenicol bacitracina, tetraciclinas, novobiocina, neomicina
Sulfonamidas	Lincomicinas
Nifuraldeazona	Subsalicilato de bismuto (18,19,24,42).

Reglas de Jawetz y Manten.

Jawetz y Manten establecieron las reglas de asociación basadas en sus investigaciones. De acuerdo con ellas, han clasificado los antibióticos en 4 grupos:

GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV
Polimixina B	Penicilinas	Tetraciclinas	sulfamidas
Colimicina	Novobiocina	Cloranfenicol	Cicloserina
Estreptomocina	Vancomicina	Eritromicina	
Neomicina	Ristocetina	Magnamicina	
Kanamicina	Anfomicina	Espiramicina	
Framicetina		Oleandomicina	
Bacitracina			
Nitrofuranos			

División de los antibióticos por su acción bacteriostática o bactericida (según Patsch, 1975).

La asociación de los antibióticos consignados en los cuatro grupos puede traducirse en lo siguiente:

- La asociación de un antibiótico del grupo I con otro de los grupos II, III ó IV conduce sólo excepcionalmente a antagonismo. En general domina la acción de la sustancia bactericida, se ha observado sinergia, por ejemplo, en las asociaciones de penicilina + estreptomycin, penicilinas + kanamicina y polimixina + cloranfenicol.
- La asociación de un antibiótico del grupo II con otro del III conduce a menudo a un dominio de la acción de la sustancia bacteriostática. Es decir, la acción de la asociación corresponde a la del antibiótico del grupo III, es posible el antagonismo.
- La asociación de un antibiótico del grupo II con otro del IV se traduce generalmente en un dominio de la acción de la sustancia bactericida. Sinergia a veces, por ejemplo -- penicilinas + sulfonamidas (la penicilina-procaína puede producir un efecto antagónico con las sulfamidas a causa del componente procaínico).
- La asociación de un antibiótico del grupo III con otro -- del IV no provoca nunca reacción antagónica (Patsch, 1966).

No es posible predecir con seguridad el tipo de acción que va a desarrollar la asociación, ni pueden darse reglas o recomendaciones de valor general. El resultado obtenido in vitro con una determinada especie bacteriana no puede generalizarse para todos los agentes patógenos. Algunas asociaciones de antibióticos no mejoraron siempre el efecto de una manera clara.

En la actualidad se pueden encontrar en el mercado una serie de productos elaborados a base de combinaciones de antibióticos, dichas combinaciones no van de acuerdo a las reglas de Jawetz y Manten. (50).

RESISTENCIA BACTERIANA.

La presión de producción de animales, así como la intensificación de los sistemas de crianza y el aumento de individuos en hacinamiento ha obligado el empleo constante de antibacterianos para lograr una producción económica y masiva, con objeto de satisfacer las necesidades de la demanda de alimentos. Sin embargo, este empleo indiscriminado de los antibióticos ha originado la presencia cada vez más frecuente de fallas de terapia, los cuales -- están relacionados con el fenómeno de resistencia bacteriana.

El fenómeno de resistencia bacteriana fue descubierta -- prácticamente en forma simultánea al hallazgo de quimioterápicos. Ehrlich y sus col. lo reconocen en 1907 cuando observan treponemas resistentes a los compuestos arsenicales.

Para empezar debemos recordar que los microorganismos difieren entre sí, tanto en su filogenia como en las estructuras funcionales y sus vías metabólicas, lo que da lugar a que existen fármacos que no tengan la capacidad de acción sobre algunos de ellos, con lo cual hablamos de una resistencia natural especie específica. Por ejemplo, la ineficacia de la penicilina sobre los gérmenes gram negativos (33).

El proceso mediante el cual las bacterias adquieren la capacidad de resistencia a los antibióticos varía, pero se pueden agrupar en dos mecanismos principales: Mutación cromosómica y sistemas de transferencias genéticas (19,28,33).

Mutación cromosómica: Se entiende por mutación cromosómica un cambio en la secuencia de base en el ADN, este cambio ocurre al azar es heredable y da como resultado una modificación en el compartimiento del microorganismo ante determinado antibiótico, sin embargo este cambio no es forzosamente inducido por el quimioterápico en cuestión (28,33).

Sistemas de transferencia genética:

El material genético de una bacteria puede ser a otra --

por medio de tres mecanismos:

Transformación.

Transducción.

Conjugación.

Transformación: La exposición de la célula bacteriana a un DNA aislado de diferente especie proporciona la posibilidad que algunos de esos DNA entren a las células viable y puede ser incorporada al cromosoma. El proceso opera con una eficiencia relativamente baja y muchos DNA extraños provienen de cepas con las cuales tienen algo en común. Esto puede ocurrir espontáneamente o a través de la manipulación en el laboratorio.

Transducción: Fagos de células gram (+) y (-) pueden entrar a las células receptoras sensibles a fagos de cepas bacterianas relacionadas. El DNA de fagos infecciosos -- puede ser insertado al genoma bacteriano, y en seguida -- se replica con el DNA bacteriano. Si el DNA del fago codifica para proteínas que confieren resistencia a los antibióticos, esa acción puede ser un mecanismo por el cual la célula infectada adquiere inesperadamente resistencia a un antibiótico. Es un factor observado que el fago puede acarrear simultáneamente determinantes de resistencia a más de un antibiótico, y la explicación a la resistencia que de pronto aparece a dos o más antibióticos, algunas veces no está relacionado con los otros términos de estructura o modo de acción.

Conjugación: Ocurre una transferencia unilateral del material, entre bacterias del mismo género o de diferentes géneros, durante el proceso de conjugación. Esta transferencia está mediada por un factor de fertilidad (F) que resulta en la extensión de los pelos sexuales de la célula donadora al receptor. EL plásmido o algún otro DNA es transferido a través de estos tubulos de proteínas del donador al receptor, una serie de genes estrechamente ligados determina cada uno la resistencia a un antibiótico entre los diferentes géneros de las bacterias gram(-) y (+) (28)..

Los mecanismos moleculares de resistencia a los antibióticos son muy variados, pero pueden agruparse en cinco -

categorias principales:

- a) Alteración en la molécula blanco.
- b) Alteración en el transporte del antibiótico al interior de la célula.
- c) Inactivación del antibiótico.
- d) Utilización de una vía metabólica alterna.
- e) Reducción para los requerimientos para determinados -- metabolitos (33).

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alexander. F. Introducción a la farmacología veterinaria. Editorial Acribia. 3era Edición 1984.
- 2.- Bayer. Broad Spectrum Antiinfective for treatment of bacterial diseases in animal. Edition international. 1991.
- 3.- Bertram. G. Katzung. Compendio de farmacología. Editorial. El manual moderno. México. 1991.
- 4.- Bertram. G. Katzung. Farmacología Básica y clínica. Editorial, el manual moderno. México. 1991.
- 5.- Blod. D.C. Henderson. J.A. y Radostitis. O.M. Medicina veterinaria. 6a. edición. México .1987.
- 6.- Baywater. R.J. Hamilton. P. and Palmer. G.H. Comparative bioavailability of two apparently similar injectable ampicilin formulation in pigs . Acta Veterinaria Scandinavica.
- 7.- Brock. T.D. y Smith D.W. Microbiología. Editorial prentice hall hispanoamericana, Editor Francisco Mendez. México D.F. 1987.
- 9.- Corona Alejandra T. (Tesis). Evaluación del efecto promotor de la oxitetraciclina y el olaquinoxen en la fase de crecimiento de los cerdos.-- FES-C. 1990.
- 10.- Charles L. Kenneth. B. y Wayne. S. effect of experimental on disposition of penicilin and oxitetraciclina in neonatal calves. Depart. of clinical sciences veterinary. Cornell vet. -- N.2. 1989.
- 11.- Conte J. y Steven L. Manual de antibiotics and infection diseases. Editorial lea y febigger (Filadelfia) 6ta edición. 1990.

- 12.- Droumev. D.Pashov D. y col. Slow release bolus with tetracycline for small ruminants. Pharmacokinetics, residues, effectiveness. Acta Veterinaria Scandinavica. 1991.
- 13.- Frias C. and Hoffman K. Pharmacokinetics of bromhexine and its effect on oxitetracycline penetration in to bronchial secretions in calves. Acta Veterinaria Scandinavica. 1991.
- 14.- Fuentes V. Farmacología veterinaria. Editorial -- labor. Barcelona. 1987.
- 15.- García V. Farmacología. librería Espax's. séptima edición. España. 1987.
- 16.- Giovanoni R. y Warren R.G. Farmacología Veterinaria -- Editorial Labor. Barcelona. 1987.
- 17.- Guillot P. and Sander. Pharmacokinetics of chloramphenicol and oxitetracycline in calves after intravenous and intramuscular administrations. Acta Veterinaria Scandinavica. 1991.
- 18.- Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7ma edición Editorial médica panamericana. 1991.
- 19.- Jawetz E. y Jøshp' D. Microbiología médica. Editorial-- el manual moderno. 13 ava edición ---- México. 1990.
- 20.- Lavy E. y G.Glickman. Single dose pharmacokinetics of tiamphenicol in lactating goats. Acta Veterinaria Scandinavica. 1991.
- 21.- Lavy E. y G. Soback. Clínica of pharmacology of forfenicol in lactating goats. Acta Veterinaria Scandinavica. 1991.
- 22.- Litter M. Compendio de farmacología médica. Editorial. el ateneo. 5ta edición. Impreso en Argentina. 1987.
- 23.- Lozad Alfonso. (Tesis) Evaluación de la clortetracycline como promotor del crecimiento -- del desarrollo progresivo de becerros-lactantes en el centro nacional para -- enseñanza e investigación. FES-C.1986.

- 24.- Manual Merck de Veterinaria.
- 25.- Manual de productos veterinarios A.B.C. de bayer.
- 26.- Manual técnico Baytril Bayer.
- 27.- Meyer L. J. and Jones. Farmacología y terapéutica veterinaria. Unión topográficos Hispanoamericana S.A. de C.V. 4ta edición. Iowa State University prees. 1985.
- 28.- Munguia Castillo A.(tesis) Revisión bibliográfica de la resistencia de Pseudomona aeruginosa a antibióticos. FES-C. 1988.
- 29.- Nawaz M. and Kahan. Bioalability, elimination kinetics, renal clearance and excretion of ampicilin following intravenous and oral administration in sheep and goats. Acta Veterinaria Scandinavica. 1991.
- 30.- Nicholas H.B. and Leslie. E. Mc Macdonald. Veterinary-pharmacology and therapeutics. 6ta edition preess/ames. iowa state university.1990.
- 31.- Nicolet J. Compendio de bacteriologia medica veterinaria. editorial acribia. España. 1985.
- 32.- North. Manual de producción avicola, editorial - el manual moderno S.A. de C.V. México. -- 1986.
- 33.- Ocampo C. Luis y col.. (memorias) Problematica de los - antibióticos en la medicina veterinaria.- C.U. Méx. 1984.
- 34.- Pelczar J. Elementos de microbiología. Editorial Mc --- Graw-hill. 1era edición. Méx. 1988.
- 35.- Pijpers A. Haagsma E.J. Plasma levels of oxitetraciclina, Doxycicline and minocycline in pigs - following in feed-medication. Acta veterinaria Scandinavica. 1991.
- 36.- Poot. J.M. Kissmeyer. Pharmacokinetics, residuos and local tissue damage after intramuscular of-potrox (sulfatroxazole and trimetoprim)-combination in pigs. Acta Veterinaria --- Scandinavica. 1991.

- 37.- Prescott J.F. and Desmond Baggot. Antimicrobial therapy veterinary medicine. Blackwell --- Scientific publications. EUA. 1988.
- 38.- Pyrola S. Ukkonen H. Rainio. Efficacy of antimicrobial agents for the treatment of experimental coliform mastitis. Acta Veterinaria Scandinavica. 1991.
- 39.- Rueda V. y Valenzuela J.D.(Tesis) Estudio comparativo de los niveles plasmáticos de cloranfenicol en sujetos sanos voluntarios de formulaciones en el mercado nacional.-- QFB. ENEP.C.1. 1987.
- 40.- R. San Martin. Tratado de farmacodinamia. editorial científico. impreso en España. 1980.
- 41.- Stainer R. y Adelberg E. The microbial world. prentice-hall. INC. Englewood cliffs new jersey. 4ta edición.
- 42.- Sumano H. y Ocampo L. Farmacología veterinaria. Editorial Mc. Graw-hill. 2da edición. México 1989.
- 43.- Sumano Lopez H. Farmacología clínica en bovinos. SUMAT S.A. de C.V. ISBN. México D.F. 1990.
- 44.- Tait. J. and Friss C. Danofloxacin in calves: Pharmacokinetics and penetration in to the respiratory tract tissue. Department of -- pharmacology and pathology. the royal -- veterinary. 1991.
- 45.- Vancutsem P.M. and Babish J.G. The fluoroquinolonas - antimicrobial structure, activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. Cornell de vet.-- 1990.
- 46.- Villa R. Carli S.M. Influence of probenecid on cephalexin pharmacokinetics in sheep. Acta -- Veterinaria Scandinavica. 1991.
- 47.- Volner. Nouws J. Pharmacokinetics of procaine penicillin G administered alone or in coadministrations with phenylbutazone in calves.-- Acta Veterinaria Scandinavica.1991.

- 48.- W.E. Owens. J.L Watt R.L. Antibiotic treatment of --
mastitis, comparasion of intramamary and
intramamary plus, intramuscular therapis
J.diary Sci. 1988.
- 49.- Yañez Nava M. (tesis) Tratamiento de neumonias bacte-
rianas en'perros mediante un nuevo qui--
mioterápico. Enrofloxacina. FES-C. 1990.