

01672

3



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

"EFICACIA DE LA CEFALONA, (UN ANTIMICROBIANO DE
FABRICACION NACIONAL) EN PERROS CON
CONTAMINACION ENTEROBACTERIANA INDUCIDA EN
HIGADO Y VIAS BILIARES".

TESIS DE MAESTRIA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
P R E S E N T A
ARTURO CARMONA MANCILLA

ASESORES: LUIS OCAMPO CAMBEROS
FERNANDO VILLEGAS ALVAREZ
HECTOR SUMANO LOPEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INTEGRANTES DEL JURADO

PRESIDENTE	Dr. Héctor Sumano López
VOCAL	Dr. Fernando Villegas Alvarez
SECRETARIO	Dr. Patricio Santillán Doherty
SUPLENTE	Dr. Rogelio Jasso Victoria
SUPLENTE	Dr. Luis Ocampo Camberos

DEDICATORIA

A mi madre por su ejemplo de la valentía con que la vida se debe enfrentar, por su paciencia y apoyo en cada momento de mi vida.

A la memoria del Gran Maestro Adolfo Carmona Mancilla por su confianza, enseñanzas, amistad, por su forma tan peculiar de vivir la vida “como pateando un bote” y por su ejemplo al hacerme saber que la vida es un suspiro y que debemos disfrutarla al máximo en cada momento de ella. Gracias por tus infinitas enseñanzas. FITO.

A mis tres sobrinos hijos Samantha Janet, Erik Adolfo y Vanesa Mariel Carmona

A Manuel Antonio Carmona Esquivel, mi hijo que me dio felicidad durante casi 2 años en este posgrado. A Iris Josefina y Kevin Adolfo Carmona

A mis abuelos Lázaro Mansilla Betancourt y Josefina Martínez del Campo, al tío prof. Antonio Mansilla Pérez, al tío Eusebio Salas Peralta Poeta Tamaulipeco Premio Nacional

A mi esposa Adela Esquivel que compartió y alentó la realización del posgrado.

Con amor a mi hermana Elsa y mis sobrinos Carlos, Mónica, Cony, José e Isis; siempre muy importantes, a veces distantes.

A mis amigos de Cirugía Experimental

Beatriz Eugenia Pérez Guillé

Rosa Eugenia Soriano Rosales

Miguel Angel Jiménez Bravo Luna

José Francisco González Zamora

A mis mascotas de toda la vida. Alocacoc, Comotú, Juleo y Rumieta, Calusha, Tao, el Dios Walter, Osiris y Fedra

A mis alumnos de ayer, de ahora y los que vengan.

Gracias a la vida.

AGRADECIMIENTOS

Al CONACYT por el apoyo otorgado al financiar este proyecto de investigación con la beca-crédito número **138332**.

A Laboratorios ARANDA S.A. de C.V por el apoyo que me brindaron

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM por haber iniciado y continuar mi formación profesional

Al Doctor Fernando Villegas Alvarez por su paciencia, dedicación y sabios consejos desde hace 10 años y para la realización de este proyecto

A la Dra. Frida Salmerón Sosa por su ayuda, paciencia y amistad.

Al grupo de enfermería de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Pediatría

Sandra García

Luz María Castillo

A Cristina Linares, auxiliar de laboratorio en el INP, por su apoyo.

Al honorable Jurado. Profesores de gran capacidad académica, profesional y humana, notables ejemplos que con amistad y paciencia hicieron posible la realización de este proyecto, mi proyecto de vida.

GRACIAS !!!!!!!!!!!

DATOS BIBLIOGRÁFICOS

Graduado el 25 de abril de 1989.

Académico en diversas escuelas secundarias de 1984 a 1991.

Ayudante de investigador en el laboratorio de histomorfología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) de 1991 a 1992.

Jefe de Laboratorio en el bioterio del INP de 1992 a 1994.

Jefe de Laboratorio Clínico en Cirugía Experimental de 1994 hasta hoy, 2002.

Académico del departamento de Histología y Biología del Desarrollo desde 1988.

Académico de Fisiología animal y vegetal en la carrera de Ecología de la UVM. Tlalpan.

Profesor de la asignatura de Animales de Laboratorio desde 1995.

Presidente fundador de la Asociación Mexicana de la Ciencia de los Animales de Laboratorio AMCAL de 1996 a 1998.

CONTENIDO

	Página
Jurado.....	I
Dedicatoria	II
Agradecimientos.....	III
Datos bibliográficos.....	IV
Contenido.....	V
Resumen	VI
Abstract.....	VII
Lista de cuadros.....	VIII
Lista de figuras.....	VIII
Tablas	IX
Antecedentes.....	1
Justificación	9
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	9
Material y Método.....	9
Resultados.....	15
Discusión.....	16
Conclusiones.....	18
Literatura citada.....	19

RESUMEN

ARTURO CARMONA MANCILLA. **Eficacia de la cefalona (un antimicrobiano de fabricación nacional) en perros con contaminación enterobacteriana inducida en hígado y las vías biliares.** La cefalona es un antibiótico en fase de experimentación, cuya eficacia aun no ha sido corroborada en enfermedades hepáticas y biliares. **Objetivo;** evaluar la eficacia de la cefalona contra microorganismos que afectan al hígado y vías biliares inducidos por una derivación bilioentérica (DBE) comparándola con ampicilina/gentamicina. **Material y Método.** Se integraron cuatro grupos de ocho perros (A, B, C y D) los cuales fueron intervenidos en tres tiempos quirúrgicos distintos, durante los cuales se tomaron cultivos de tejido hepático y bilis. En el primer tiempo los grupos A, B y C fueron sometidos a ligadura del conducto biliar y DBE en Y de "ROUX", el grupo D sirvió como control sin DBE. Una vez corroborada la colonización bacteriana a través de cultivos de hígado y bilis durante el segundo tiempo quirúrgico, al grupo A se le administró ampicilina 100mg/kg y gentamicina 4 mg/kg y a los grupos B y C, cefalona a 10 mg/kg y 20 mg/kg, el grupo D no recibió antibióticos. Terminado el tratamiento administrado por 10 días, se realizó el tercer tiempo quirúrgico en donde una vez mas se tomaron cultivos de hígado y bilis. Se identificaron género y especie de los gérmenes, así como el número de Unidades Formadoras de Colonia. **Resultados.** No se demostró diferencia estadística significativa entre los tres grupos independientemente del antibiótico usado, sin embargo el grupo C mostró un mayor número de cultivos negativos en hígado y bilis. **Conclusiones.** La cefalona mostró adecuada distribución a hígado y vías biliares; presentó la misma efectividad que el tratamiento convencional y a dosis elevadas pudiera utilizarse como alternativa al tratamiento convencional con mayor eficacia antibiótica.

Palabras clave: cefalona, derivación bilioentérica, colonización bacteriana.

ABSTRACT

ARTURO CARMONA MANCILLA. **Cefalone's Efficacy (a new antibacterial agent made in Mexico) on dogs undergoing hepatic and bilioenteric induced bacterial infection.** The effect of cefalone, a new antibacterial agent under experimental development is unknown in liver and biliary ducts bacterial infection. **Aim:** to compare the efficacy between cefalone and conventional antibacterial infection therapy with ampicillin/gentamycin, against the liver and biliary ducts when bilioenteric bypass (BEB) at surgically induced on dogs. **Material and Methods:** four groups with eight dogs each one (A, B, C and D) were random formed. Three separate surgical events were performed in the first surgery. The biliary duct on dogs in groups A, B, and C was closed and a BEB in Rouxe's "Y" shape was performed in all the animals. Dogs in group D were used as a control. The a second surgery was to corroborated the bacterial colonization into the organs then group A received a standard treatment with ampicillin/gentamycin, groups B and C received a regular or a high dose of cefalone respectively and group D was not treated. After 10 days of treatment the last surgical intervention was carried and liver and biliary duct's fluid were obtained for their bacteriological analysis. Gender and species of bacteria were identified using standard bacteriological methods. Also the number of colony forming units was recorded. **Results:** Nevertheless no statistically significant differences were observed among groups A, B and C, but this latter group receiving the large dose of cefalone showed to be negative to bacterial colonization in several of the samples analyzed. **Conclusions:** The cefalone had an effective pattern of diffusion to liver and biliary ducts. The high dose of cefalone used in this trial (20 mg/kg) was as efficient as the group treated with ampicillin/gentamycin. Therefore cefalone might be used for the treatment of clinical bacterial at the liver and biliary ducts infection.

Key words: cefalone, enteric biliary bypass bilio-enteric, bacterial colonization

LISTA DE CUADROS

1. Principales quinolonas y fluoroquinolonas usadas en Medicina Veterinaria
2. Espectro de algunas cefalosporinas
3. Resultados del análisis estadístico con Wilcoxon y Kruscal Wallis

LISTA DE FIGURAS

1. Figura 1. Núcleo básico de las quinolonas
2. Figura 2. Estructura básica de las quinolonas
3. Figura 3. Estructura molecular de la cefalona
4. Figura 4. Cefalosporina C
5. Figura 5. Compuesto denominado 7 ACA (ácido 7- amino cefalosporánico)
6. Figura 6. Esquema del final de la cirugía en “Y” de ROUX practicada en este trabajo a los perros sometidos a ella.

LISTA DE CUADROS

1. Principales quinolonas y fluoroquinolonas usadas en Medicina Veterinaria
2. Espectro de algunas cefalosporinas
3. Resultados del análisis estadístico con Wilcoxon y Kruscal Wallis

LISTA DE FIGURAS

1. Figura 1. Núcleo básico de las quinolonas
2. Figura 2. Estructura básica de las quinolonas
3. Figura 3. Estructura molecular de la cefalona
4. Figura 4. Cefalosporina C
5. Figura 5. Compuesto denominado 7 ACA (ácido 7- amino cefalosporánico)
6. Figura 6. Esquema del final de la cirugía en “Y” de ROUX practicada en este trabajo a los perros sometidos a ella.

TABLAS

Tabla 1. Resultados del análisis microbiológico del grupo A tratado con ampicilina-gentamicina, en las diferentes cirugías.

Tabla 2. Resultados del análisis microbiológico del grupo B tratado con cefalona a dosis de 10 mg/kg, en las diferentes cirugías.

Tabla 3. Resultados del análisis microbiológico del grupo C tratado con cefalona a dosis de 20 mg/kg, en las diferentes cirugías.

Tabla 4. Grupo D, grupo control sin cirugía en Y de ROUX

Tabla 5. Perros positivos a bacterias en bilis

Tabla 6. Perros positivos a bacterias en hígado

EFICACIA DE LA CEFALONA (UN ANTIMICROBIANO DE FABRICACION NACIONAL) EN PERROS CON CONTAMINACION ENTEROBACTERIANA INDUCIDA EN HÍGADO Y VIAS BILIARES

ANTECEDENTES

Desde la utilización inicial de los primeros antibacterianos sulfamidas y penicilinas, se ha observado una tendencia a generar resistencias muy rápidamente por parte de los microorganismos; para contrarrestar este fenómeno se han utilizado combinaciones de antibióticos con el fin de incrementar la acción quimioterapéutica, aumentar el espectro bacteriano, eliminar o disminuir los efectos secundarios y/o inducir sinergia (1).

Aunque las interacciones medicamentosas pueden redituar un beneficio al potenciarse el efecto deseado, también pueden ser desfavorables e inducir reacciones adversas de diversas naturaleza, no obstante, es claro que se requiere una elaboración constante de nuevas estrategias capaces de vencer esos obstáculos, en ese sentido se ha justificado la interacción de esquemas de antibióticos, pero un enfoque diferente ha postulado como viable el desarrollo de moléculas con doble acción (2).

Las fluorquinolonas y los β -lactámicos, integran el grupo de antimicrobianos de mayor desarrollo farmacéutico, espectro y potencia que se han presentado en la última década (3).

A partir de su caracterización en 1945, los β -lactámicos, y en especial las cefalosporinas, experimentaron un enorme desarrollo de compuestos biosintéticos, sin embargo, no fue sino hasta 1964 que se introdujo la primera cefalosporina dentro de la práctica médica (4,5). Actualmente se distinguen 3 generaciones de cefalosporinas, e incluso hay quienes consideran la existencia de una cuarta con la cefquinoma y la cefepima (6, 7, 8).

En 1960, Leshner, (citado por Albercht (9)), presentó a la comunidad médica la primera quinolona antibacteriana, el ácido nalidíxico. Esta molécula resultó ser de gran valor para la quimioterapia de las enfermedades bacterianas, en virtud de haber contribuido con el núcleo básico (fig. 1) de los compuestos de último desarrollo de importancia mundial, en el área de los medicamentos antibacterianos, las fluoroquinolonas (fig. 2). En la actualidad esta molécula y muchos análogos mas que han recibido su patente mundial se han clasificado en generaciones y en México las de tercera generación son las mas usadas en medicina veterinaria (10, 3). Se cuenta en la actualidad con mas de 340 compuestos con notable actividad antimicrobiana, pero desafortunadamente, han sido empleados indebidamente debido a que se hacen extrapolaciones entre especies de su efectividad, se incluyen como probióticos en el alimento o como profilácticos en las premezclas de manera que las fluoroquinolonas se han convertido en el grupo de medicamentos mas utilizado en estas dos últimas décadas (3).

El concepto original para el desarrollo de la cefalona fue crear un doble efecto, utilizando cefalosporinas y fluoroquinolonas para formar un híbrido con una actividad antimicrobiana superior a la de sus partes (11, 12) (fig. 3).

La investigación en este campo se inició en 1990, a partir de grupos terapéuticos disponibles más favorables y estudiando las diferentes posibilidades de mezclas físicas y sustitución de radicales en las diferentes posiciones de las moléculas individuales (13). Después de múltiples consideraciones y tentativas de hibridación, se concluyó que la mejor expectativa, era la unión de un grupo fluoroquinolínico con un derivado del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), precursor sin actividad antimicrobiana, formando un grupo carboxamido con el 7-amino del núcleo lactámico (14), (fig. 3).

DESARROLLO QUIMICO

La cefalosporina C (fig.4), obtenida a partir de la cepa del *Cephalosporium acremonium*, tiene un anillo β y un anillo adyacente de dihidrotiazida, el tratamiento ácido de la cefalosporina C, hidroliza al ácido 1-7 aminocefalosporánico (7-ACA) (fig. 5), en sí el

compuesto 7-ACA no tiene actividad biológica y se utiliza como materia prima para aumentar radicales en sitios específicos (15, 16), este mismo grupo se utilizó en la reacción de la cefalona.

La idea se basa en la sustitución de un anillo cefalosporánico (ácido 7-amino cefalosporánico) en la posición 3 de un anillo 1 ciclopropilo 7-etil-piperazinilo 6-fluoro-quinolínico, mediante la formación de un grupo carboxamido (véase figura 5). El acoplamiento de un grupo β -lactámico en sustitución del carboxilo de la posición 3 del anillo quinolínico, forma un radical carboxamido y grupo amino del anillo β -lactámico, siendo perfectamente estable y dando lugar a una molécula de potencia considerable. De la reacción básica, se han generado múltiples opciones con mayor o menor actividad dependiendo de los precursores utilizados para su síntesis (14). En la estructura molecular de las cefalonas hay cuatro grupos sustituyentes; dos en el núcleo fluoroquinolínico y dos en el grupo cefalosporánico, lo que da como resultado la posibilidad de sintetizar más de dos mil compuestos de los cuales, 128 se consideran como compuestos de investigación prioritaria en este campo.

ESTABILIDAD

La primera molécula liberada para este estudio se codificó como CQ-M-EPCA denominada cefalona y tiene actividad antimicrobiana que en estado sólido es relativamente estable, en solución tiene un aspecto brillante de color amarillo con un pH de 10.47. Al igual que la mayoría de las cefalosporinas (17), la cefalona no presenta un comportamiento estable, por lo que se indica que una vez reconstituida, se utilice en la siguiente hora para garantizar su pureza, si se requiere utilizar durante periodos prolongados, se recomienda su refrigeración. Después de 96 horas a temperatura ambiente, la solución tiene apariencia turbia y de color amarillo ámbar, esto se debe a la hidrólisis de la carboxamida de la cefalona.

MECANISMO DE ACCION

Poco se sabe del modo de acción de la cefalona y, si existe o no relación con respecto a los componentes por separado. En un ensayo microbiológico, Johnson y colaboradores (14)

sugirieron que era posible, que dicha molécula tuviera un mecanismo antibacteriano doble, esto es, tanto en el citoplasma bacteriano inhibiendo el desenrollamiento bacteriano del ADN como en la pared celular, a través de la inhibición de la polimerización de los nucleótidos de Park. Aun se investiga para determinar con exactitud la participación de estas vías del metabolismo bacteriano y quizá otras que pudiesen estar involucradas en el mecanismo de acción de esta nueva molécula.

Para conocer el mecanismo de acción de la cefalona, se determinó la relación entre la localización electroforética de la cefalona y sus precursores en comparación con el valor correspondiente al ADN bacteriano aislado, mediante la técnica reportada por Maniatis y Sambrook (18). No se detectó interacción de la cefalosporina a nivel del ADN, pero este estudio no puede descartar su participación a otros niveles del material nuclear, como la ADN girasa o polimerasas; no se detectó efecto del plásmido *gyra-A*, por lo que se infirió que el efecto de este antimicrobiano difiere al de las cefalosporinas de primera generación, y que posiblemente, posea un mecanismo de acción diferente a los hasta ahora conocidos, que incluyen a ambos efectos a nivel de la pared (o quizá de membrana) y a nivel citoplasmático, posiblemente en parte, mediado por un efecto sobre precursores de ADN. (18).

Como referencia del posible espectro que este medicamento pudiera tener, se muestran 2 cuadros con los espectros antibacterianos de fluoroquinolonas y cefalosporinas según Sumano y Ocampo (19).

POTENCIA

Se le considera un agente bactericida de amplio espectro que tiene actividad *in vitro* contra bacterias Gram negativas y Gram positivas, presentando una acción muy importante contra bacterias extra celulares e intracelulares (13). Con relación a los resultados arrojados por pruebas comparativas de la molécula contra tres fluoroquinolonas y cefalosporinas con base a las concentraciones mínimas inhibitorias contra *Staphylococcus aureus*, se dedujo que la cefalona es:

- 31.7 veces más potente que la norfloxacin
- 31.7 veces más potente que la cefotaxime
- 15.8 veces más potente que la cefoperazona
- 7.9 veces más potente que la ciprofloxacina
- 1.9 veces más potente que la enrofloxacin (13).

TOXICIDAD

Se han realizado algunos ensayos para determinar la dosis letal (LD) 1% es decir el punto en el cual se presenta la primera muerte, y de la LD 50%, así como su margen terapéutico en ratas y ratones; Los resultados reflejan una baja toxicidad de 8.6 g/kg. y 9.56 g/kg. respectivamente por vía I.V., y por vía oral la LD 50% es de 7.8 g/kg. y la LD 1%, es de 2g/kg. Siendo efectiva a una dosis de 10 mg/kg en el 99% de los casos. (19).

EFICACIA

Las quinolonas, y las cefalosporinas de tercera generación, han demostrado por separado, ser eficaces contra casi todos los microorganismos que colonizan el aparato digestivo cuando están afectando otros órganos. (12, 19, 20), dado que este antibiótico no ha sido estudiado en infecciones de vías biliares, no se puede decir que sea efectivo o no contra los gérmenes que habitualmente colonizan estas estructuras pero se asume que su efecto puede ser positivo debido a los estudios hechos contra este tipo de bacterias en otras afecciones y en varias especies.

Estudios en animales han demostrado que la cefalona tiene un buen efecto bactericida, confirmando que en el ámbito tisular, se logran concentraciones bactericidas en tejidos tales como pulmón, lo cual se demostró al contaminar ratones con *Pasteurella multocida* tipo A patógena ya que al tratar estos con la cefalona les proporcionó un 100% de protección (19 y 20).

Por otro lado, Santamaría (12) demostró buenos resultados al tratar a vacas con mastitis subaguda en donde el agente causal principal es *E. coli*. En perros con infección de las vías

respiratorias por Bordetella bronchiseptica, Haemophilus spp y Escherichia coli. la cefalona mostró una eficacia cercana al 100 % por vía oral, con una mejoría aparente de todos los animales que completaron el tratamiento, los cuales no mostraron o no fueron detectados en ellos, efectos colaterales desde la primera dosificación (21). En aves con enfermedad crónica respiratoria complicada causada por Mycoplasma gallisepticum, se analizó la eficacia clínica de la cefalona al ser comparada con la enrofloxacin, considerando, las lesiones y las tasas de mortalidad, se concluye que no hubo diferencias estadísticamente significativas, efecto que se atribuye a la eficacia semejante de ambos fármacos (22).

CINETICA

Dado que la cefalona mostró *in vivo* una excelente actividad antibacteriana, y en virtud de los estudios de desafío y bioseguridad, se consideró procedente llevar a cabo ensayos que definieran la farmacocinética del compuesto en perros. Mediante el análisis cuantitativo diseñado por Bennet et al (23) y Ovalle y Sumano (20), se encontró que la relación entre concentración y tiempo de la cefalona se ajustó mejor a un modelo de dos compartimentos, con un volumen de distribución aparente del compartimento central de 2.5 l/kg, un volumen de distribución aparente en el estado estable notablemente elevado de 4.03 l/kg. y una vida media de eliminación de 2 horas, asimismo se lograron concentraciones plasmáticas bactericidas por unas cuantas horas únicamente, pero las concentraciones tisulares se predijeron como muy elevadas durante un mínimo de 6 horas, especulando que un intervalo de dosificación de 8 horas sería eficaz en la mayoría de las infecciones bacterianas que cubren el espectro de este antibacteriano (20). En otro estudio hecho en perros, se encontró que de acuerdo al rango de la constante de eliminación rápida, se puede tener un intervalo de dosificación menor de 12 horas (23), tiene una buena absorción por vía digestiva la cual aumenta considerablemente si este fármaco es protegido contra el pH del estómago con una capa de gelatina (capa entérica), con amortiguadores de pH, puede incluirse su administración IV e IM. Este medicamento no se metaboliza en hígado, y su eliminación se lleva a efecto en forma muy rápida por vía urinaria y biliar.

En vista de la capacidad antimicrobiana de la CQ-M-EPCA, escasa toxicidad, amplia distribución, excelente biodisponibilidad por vía oral con capa entérica y posibilidad de vías IV e IM, además del amplio espectro de acción con el que cuenta, aunque no se metaboliza en hígado se elimina por vías biliares y vía urinaria, este medicamento podría tener aplicación clínica en seres humanos con infecciones de diversa ubicación.

COLANGITIS

Las infecciones de los conductos biliares extrahepáticos pueden propagarse a las vías intrahepáticas o cursar con participación parenquimatosa (24). En pacientes adultos, algunos factores pueden condicionar infección de las vías biliares: cálculos, vesículas hidatídicas, ascariasis en migración, distomatosis biliar, compresiones extrínsecas como tumores pancreáticos, adenitis yuxtacoledocianas propagadas por vía linfática, etc. (24). Todas ellas se caracterizan por presentar la triada que Charcot en 1877 reconoció en la colangitis, es decir dolor abdominal, ictericia y fiebre (25, 26).

En niños la atresia de las vías biliares tiene una incidencia variable de 1:8 000 a 1:15 000 nacidos, en poblaciones anglosajonas (27), en México no se tiene el dato. El tratamiento es quirúrgico y se debe hacer en forma temprana por medio de derivaciones bilioentéricas, estas sin embargo, condicionan colonización intrahepática severa (28, 29, 30).

El diagnóstico clínico de la colonización bacteriana intrahepática aguda se puede expresar por brotes febriles intermitentes, seguidos de ictericia, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia. La ictericia, calofríos y fiebre de tipo séptico la distinguen de la colecistitis supuradas (29). El tránsito de la colonización bilioentérica intrahepática a colangitis supurada se traduce por la intensificación del cuadro séptico, leucocitosis neutrofilica y transformación de la fiebre intermitente en permanente (30). La colangitis en pacientes con AVB (atresia de vías biliares) es devastadora, ya que destruye el sistema biliar después de haber obtenido un flujo biliar satisfactorio y puede condicionar la muerte. (31).

La colonización bilioentérica intrahepática después de una derivación bilioentérica en niños se denomina temprana, cuando ocurre en el primer mes del postoperatorio, y tardía cuando aparece después; en la primera existe un mayor índice de mortalidad (31). En el tratamiento de esta complicación habitualmente se usan combinaciones de antibióticos como ampicilina 50-100mg/kg/d y gentamicina 4 mg/kg/d o gentamicina 4 mg/kg y cefalosporinas 150 mg/kg (cefotaxime) (30, 31, 32, 33, 34); Rothenberg en 1989 (33), informó que la Penicilina, ampicilina o cefazolidina con o sin aminoglicósidos tenían una eficacia del 26%, Las penicilinas semisintéticas con aminoglicósidos fueron efectivas en 58.2% y el Imipen-cilastatina o cefalosporinas de tercera generación con o sin aminoglicósidos (amikacina) fueron exitosos en el 62.7% de los casos (31, 34).

Ecoffey (30) menciona que las colangitis postoperatorias en niños son provocadas principalmente por enterobacterias, entre los que destacan, la *E. coli*, en mas del 50% de los casos en el primero y segundo evento colangiolar, le sigue *Klebsiella*, enterococos, *Pseudomonas*, y enterobacter. Chuang (28) reconoce en su estudio, además de las anteriores a *S. viridans*, *S. Aureus*, *Beta E-Streptococcus*, *K. Pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morgagni*, y *bacillus sp.* Como agentes causales, por esta razón en estos niños es indispensable el uso de bacteriostáticos y antibióticos que cubran este espectro y que sirvan para contrarrestar estas complicaciones. Los fármacos que se empleen deben ser eficientes contra las enterobacterias dada la comunicación quirúrgica entre el intestino, las vías biliares y el hígado (35, 36, 37).

En la experiencia obtenida en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en el manejo de pacientes con atresia de vías biliares operados entre 1972 a 1988 se documentó la existencia de uno o mas episodios de colangitis clínica como la complicación mas frecuente postoperatoria en estos niños. Se presentó en 31 de 55 pacientes con derivación bilioentérica. De 26 pacientes que murieron, 23 tuvieron como complicación mayor insuficiencia hepática precedida de varios cuadros de colangitis (38).

La cefalona mejor conocida como CQ-M-EPCA, posee características que hacen prever una posible utilidad en infecciones tan severas como la colonización bilioentérica intrahepática, dada su eficacia contra *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Enterobacter* sp., *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Haemophilus influenzae*, etc. y, posiblemente contra anaerobios, todos ellos posibles agentes infectantes en la entidad mencionada (22,30, 35, 36, 39, 40). Experimentalmente, infecciones de vías biliares e hígado, con gérmenes de flora enteral, se pueden inducir a través de derivaciones bilioentéricas en perros (41).

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento en niños con AVB e infección secundaria de las vías biliares posterior a derivación bilioentérica, implica a menudo utilizar esquemas de medicamentos alternados, por lo que es conveniente explorar nuevos fármacos que pueden ser útiles en contrarrestar esta complicación.

OBJETIVOS

1. Evaluar la eficacia de la cefalona CQ-M-EPCA contra los microorganismos presentes en la infección de vías biliares e hígado, inducida por derivación bilio-entérica en perros.

DEFINICION OPERACIONAL

EFICACIA= Disminución o anulación del número de colonias bacterianas en los cultivos microbiológicos posterior a contaminación bilioentérica experimental.

HIPÓTESIS

La cefalona es mejor o igual de eficaz que el tratamiento convencional utilizado contra los microorganismos que colonizan las vías biliares posterior a una derivación bilio-entérica.

La cefalona mejor conocida como CQ-M-EPCA, posee características que hacen prever una posible utilidad en infecciones tan severas como la colonización bilioentérica intrahepática, dada su eficacia contra *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Enterobacter* sp., *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Haemophilus influenzae*, etc. y, posiblemente contra anaerobios, todos ellos posibles agentes infectantes en la entidad mencionada (22,30, 35, 36, 39, 40). Experimentalmente, infecciones de vías biliares e hígado, con gérmenes de flora enteral, se pueden inducir a través de derivaciones bilioentéricas en perros (41).

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento en niños con AVB e infección secundaria de las vías biliares posterior a derivación bilioentérica, implica a menudo utilizar esquemas de medicamentos alternados, por lo que es conveniente explorar nuevos fármacos que pueden ser útiles en contrarrestar esta complicación.

OBJETIVOS

1. Evaluar la eficacia de la cefalona CQ-M-EPCA contra los microorganismos presentes en la infección de vías biliares e hígado, inducida por derivación bilio-entérica en perros.

DEFINICION OPERACIONAL

EFICACIA= Disminución o anulación del número de colonias bacterianas en los cultivos microbiológicos posterior a contaminación bilioentérica experimental.

HIPÓTESIS

La cefalona es mejor o igual de eficaz que el tratamiento convencional utilizado contra los microorganismos que colonizan las vías biliares posterior a una derivación bilio-entérica.

La cefalona mejor conocida como CQ-M-EPCA, posee características que hacen prever una posible utilidad en infecciones tan severas como la colonización bilioentérica intrahepática, dada su eficacia contra *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Enterobacter* sp., *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Haemophilus influenzae*, etc. y, posiblemente contra anaerobios, todos ellos posibles agentes infectantes en la entidad mencionada (22,30, 35, 36, 39, 40). Experimentalmente, infecciones de vías biliares e hígado, con gérmenes de flora enteral, se pueden inducir a través de derivaciones bilioentéricas en perros (41).

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento en niños con AVB e infección secundaria de las vías biliares posterior a derivación bilioentérica, implica a menudo utilizar esquemas de medicamentos alternados, por lo que es conveniente explorar nuevos fármacos que pueden ser útiles en contrarrestar esta complicación.

OBJETIVOS

1. Evaluar la eficacia de la cefalona CQ-M-EPCA contra los microorganismos presentes en la infección de vías biliares e hígado, inducida por derivación bilio-entérica en perros.

DEFINICION OPERACIONAL

EFICACIA= Disminución o anulación del número de colonias bacterianas en los cultivos microbiológicos posterior a contaminación bilioentérica experimental.

HIPÓTESIS

La cefalona es mejor o igual de eficaz que el tratamiento convencional utilizado contra los microorganismos que colonizan las vías biliares posterior a una derivación bilio-entérica.

La cefalona mejor conocida como CQ-M-EPCA, posee características que hacen prever una posible utilidad en infecciones tan severas como la colonización bilioentérica intrahepática, dada su eficacia contra *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Enterobacter* sp., *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Haemophilus influenzae*, etc. y, posiblemente contra anaerobios, todos ellos posibles agentes infectantes en la entidad mencionada (22,30, 35, 36, 39, 40). Experimentalmente, infecciones de vías biliares e hígado, con gérmenes de flora enteral, se pueden inducir a través de derivaciones bilioentéricas en perros (41).

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento en niños con AVB e infección secundaria de las vías biliares posterior a derivación bilioentérica, implica a menudo utilizar esquemas de medicamentos alternados, por lo que es conveniente explorar nuevos fármacos que pueden ser útiles en contrarrestar esta complicación.

OBJETIVOS

1. Evaluar la eficacia de la cefalona CQ-M-EPCA contra los microorganismos presentes en la infección de vías biliares e hígado, inducida por derivación bilio-entérica en perros.

DEFINICION OPERACIONAL

EFICACIA= Disminución o anulación del número de colonias bacterianas en los cultivos microbiológicos posterior a contaminación bilioentérica experimental.

HIPÓTESIS

La cefalona es mejor o igual de eficaz que el tratamiento convencional utilizado contra los microorganismos que colonizan las vías biliares posterior a una derivación bilio-entérica.

MATERIAL Y METODOS

Material biológico

Se usaron perros criollos de talla mediana, de dos y medio meses a tres meses y medio de edad, procedentes del centro antirrábico de Tlahuac en el D.F, aclimatados y cuarentenados en el bioterio de la Torre de Investigación Dr. Joaquín Cravioto del INP de la Secretaría de Salud, y que previamente a la intervención se verificó que estuvieran:

1. Clínicamente sanos, sin parásitos externos ni internos.
2. Vacunados contra enfermedades gastrointestinales, zoonóticas, o que afectaran al hígado o la vesícula biliar.
3. Se les suministró el mismo alimento a todos de acuerdo a su edad.
4. El manejo se apegó a las normas inherentes a la investigación con animales (NOM-ZOO-062), aprobada en diciembre de 1999 y modificadas en agosto de 2001 por la Sagar de la SARH.

MATERIAL

Suturas

- Seda 4-0
- Vicryl 4-0
- Vicryl 3-0
- Prolene 3-0
- Catgut 5-0

Jeringas 1, 3, 5 y 10 cc

Viales

EQUIPO

Equipo quirúrgico

- Pinzas de hemostasis
- Pinzas de Allis
- Pinzas de Kelly
- Pinzas Baby Allen o clamp intestinal
- Bisturí

- Porta agujas de Mayo
- Pinzas de Gerald con y sin dientes
- Pinzas de disección con y sin dientes
- Tijeras de Metzenbaum
- Tijeras de Mayo

Electrocoagulador y bisturí eléctrico. Aspen Labs Inc MF360 B

Equipo para anestesia inhalada. Piarre con vaporizador para Halotane y Enflurane

Respirador automático. Ohio, 4 lts. Veterinario.

FARMACOS

Rompún. Clorhidrato de Xilazina 20 mg/ml sol. Inyectable Bayer®*

Sedalphorte. Pentobarbital sódico 63 mg/ml sol. Inyectable. Salud y Bienestar Animal®*

Atropisa. Atropina a 1 mg/ml sol. Inyectable Pisa®*

Cefalona CQ-M-EPCA. 10mg/ml Polvo con solvente. Amortiguada para inyección IM.

Aranda®*

Meprizina. Ampicilina 500 mg/2ml sol. Inyectable Pisa. ®*

Gentamicina 80mg/2ml sol. Inyectable. Pisa®*

Enflurane. Enlirane puro. Inhalado. Zeneca®*

Solución de Hartman. Pisa®*

Bufigen. Nalbufina 10mg/ml sol. Inyectable. Pisa®*

* Laboratorio de origen

Procedimientos Quirúrgicos y Procesamiento de Muestras

Se llevaron a cabo en los laboratorios de Cirugía Experimental y de Investigación en Bacteriología de la Torre de Investigación “Dr. Joaquín Cravioto”, del Instituto Nacional de Pediatría de la SS.

A través de una tabla de números aleatorios se integraron cuatro grupos de perros de ocho elementos cada uno. Bajo anestesia general y técnica antiséptica todos los animales fueron sometidos a laparotomía, se extrajo una muestra de bilis de aproximadamente 1cc a través del fundus vesicular mediante una jeringa de 10 cc y aguja 18, se tomó además un fragmento de lóbulo hepático derecho de aproximadamente 1cc para cultivo; ambas muestras se colocaron en un contenedor aséptico y de cierre hermético (vial) y se enviaron al laboratorio de bacteriología experimental para su cultivo e identificación, Los perros de los grupos A , B y C se sometieron a ligadura distal del colédoco seguida de una derivación cisto-yeyunal en Y de “ROUX” (Ver figura 6); los integrantes del grupo D, no fueron sometidos a la derivación bilioentérica y sirvieron como controles quirúrgicos no derivados.

Diez días después, nuevamente los perros fueron sometidos a laparotomía y se repitieron los cultivos de bilis e hígado, subsecuentemente y una vez recuperados de los efectos de la anestesia, a los animales del grupo A se les administró ampicilina y gentamicina a dosis de 100 mg/kg y 4 mg /kg por día, respectivamente, repetidos en 3 dosis por vía intramuscular (IM), el grupo B recibió cefalona a dosis de 10 mg/kg/ por día I.M. en 3 dosis cada 8 horas, el grupo C recibió también cefalona pero a dosis de 20 mg/kg/ por día I.M. en 3 dosis cada 8 horas; en los tres grupos los tratamientos se llevaron a cabo durante 10 días; el grupo D no recibió tratamiento alguno.

Finalmente, al concluir el periodo de administración de antibióticos se repitieron los cultivos de hígado y bilis bajo anestesia general y al término de estos los perros se sometieron a eutanasia por medio de una sobre dosis del anestésico.

PROCEDIMIENTOS ANESTESICOS-QUIRURGICOS

Los perros se bañaron con jabón para perros y tratados contra parásitos externos con Asuntol (Bayer)® previo al procedimiento quirúrgico; en el quirófano, se preanestesiaron con Clorhidrato de Xilacina (Rompún) a 4mg/kg y premedicados con Atropina, hecho lo anterior, se canalizó la vena radial con un catéter Jelco del número 20 y se transfundieron con solución de Hartman a 7 gotas/min. Después se les rasuró el vientre, y se anestesiaron con Pentobarbital sódico, a dosis de 25 mg/kg, como inductor vía IV; se intubaron intratraquealmente, y se mantuvieron en plano quirúrgico con anestesia inhalada, oxígeno y etrane.

DERIVACIÓN EN “Y” DE ROUX

Previa antisepsia del abdomen, con isodine espuma al 2% los animales se abordaron quirúrgicamente por línea media del apófisis xifoides a la sínfisis púbica, se localizó y se seccionó el yeyuno, a 15 o 20 cm del ángulo de Treitz o flexura duodeno-yeyunal, el asa distal se anastomosó al *fundus* vesicular, (previa ligadura del extremo distal del colédoco con seda 1-0), el segmento proximal se anastomosó distalmente al yeyuno mediante anastomosis termino-lateral yeyuno-yeyuno a 20 cm. de la anastomosis vesicular, ambas anastomosis se realizaron con vicryl 4-0 en un plano, con puntos invaginantes. Al finalizar la derivación y la toma de cultivos biliar y hepático, el abdomen se suturó con vicryl 3-0 por planos con surgete continuó anclado, y la piel con prolene de 3-0 con puntos separados en X. Para la segunda operación la incisión se realizó por vía subcostal derecha, en la tercera operación, el abordaje se volvió a hacer a través de línea media. Después de las intervenciones quirúrgicas todos los perros se colocaron en jaulas individuales, se les aplicó nalbufina como analgésico 0.3mg/kg en dos ocasiones, al término de la cirugía y a las 6 horas posteriores, y 24 horas después se les proporcionó agua y alimento *ad libitum*.

CULTIVOS

Las muestras para cultivo microbiológico se enviaron al laboratorio de Microbiología del INP-SS, sin que el analista estuviera informado del manejo y tratamientos dados a los diferentes grupos.

Para el conteo de las Unidades Formadoras de Colonia UFC, el laboratorio de microbiología proporcionó el tubo con medio de siembra previamente pesado en donde se colocó la muestra obtenida, anotando el peso final del tubo y por diferencia de peso se calculó el peso de la muestra, la cual se homogeneizó por maceración y se obtuvo de ahí 1ml, el cual se diluyó 1:10 las veces que fue necesario; de la última dilución se tomó 0.1 ml para hacer la siembra en cajas de Petri con agar soya triglutámico (AST) y en medio de Maconkey contando las UFC mesófilas y gram negativas respectivamente, posteriormente se hizo la conversión matemática de las diluciones, obteniendo la cantidad de UFC que se encontraron por mg de muestra.

Para la identificación de género y especie las muestras ya homogeneizadas, se inocularon de manera directa en medios selectivos así como medios de enriquecimiento, en dichos medios la siembra fue directa, es decir en Maconkey, gelosa sangre, gelosa chocolate, saboureau y tioglicolato. Posteriormente a su incubación por 24 y 48 horas a 37°C, se inocularon placas en medios diferenciales para aislamiento de colonias de bacterias, por 24 horas, en Mackonkey, gelosa sangre y gelosa chocolate, incubándose, de la misma forma que la siembra directa. La identificación se realizó seleccionando colonias aisladas, propagándolas y sembrándolas en medios diferenciales para la identificación presuntiva del género, una vez identificado el género, se realizaron resiembras en medios adicionales para establecer la especie bacteriana por medio de pruebas bioquímicas, enzimáticas y serológicas.

La identificación y número de bacterias obtenidas, se vaciaron a hojas diseñadas *ex profeso* (anexo 1)

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron las pruebas estadísticas de Wilcoxon y Kruskal Wallis comparándose los tratamientos mediante el parámetro de UFC y la eliminación total o parcial de las diferentes UFC bacterianas encontradas en hígado o vesícula biliar.

RESULTADOS

Es importante destacar que el 100 % de los perros sobrevivieron y los resultados de su conteo bacteriano en los cultivos se presentan en las tablas 1, 2, 3 y 4 en donde se muestra que todos los perros de los grupos A, B y C carecían de bacterias en hígado y bilis antes del procedimiento de anastomosis bilioentérica, posteriormente se observó desarrollo de bacterias tanto en vías biliares como en hígado en esos grupos, cabe resaltar que la bacteria encontrada mas frecuentemente fue la *Escherichia coli*, en el 100 % de los casos y que algunas bacterias diferentes fueron eliminadas con los tratamientos, el grupo D o grupo control no presentó en sus cultivos crecimiento bacteriano alguno en ninguna de las tres laparotomías a las que fueron sometidos.

En el grupo A, tratado con ampicilina-gentamicina, los resultados microbiológicos de las primeras muestras todos fueron negativos en bilis e hígado, después de los diez días de la derivación entérica a las vías biliares, el hígado se contaminó en seis de ocho perros; con *E. coli* 3 de 8 y con *Staphylococcus* 3 de 8. En bilis se encontró que todos los perros resultaron contaminados, con *E.coli* 8/8, *Streptococcus* 4/8, con *Flavobacterium* 2/8, con *Staphylococcus* 1/8, y con bacillus 1/8. Después de 10 días en tratamiento, todas las muestras de hígado fueron negativas, 8 de 8, 4/8 muestras de bilis también fueron negativas, en 4/8 hubo contaminación con *E.coli* y en 1/8 *Streptococcus*, en todos los casos se redujo el número de UFC, excepto en una muestra, en la que el número de UFC aumentó. (Véase tabla 1).

En el grupo B, tratado con cefalona a dosis de 10 mg/kg, los resultados microbiológicos de las primeras muestras todos fueron negativos en bilis e hígado; después de los diez días de

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizaron las pruebas estadísticas de Wilcoxon y Kruskal Wallis comparándose los tratamientos mediante el parámetro de UFC y la eliminación total o parcial de las diferentes UFC bacterianas encontradas en hígado o vesícula biliar.

RESULTADOS

Es importante destacar que el 100 % de los perros sobrevivieron y los resultados de su conteo bacteriano en los cultivos se presentan en las tablas 1, 2, 3 y 4 en donde se muestra que todos los perros de los grupos A, B y C carecían de bacterias en hígado y bilis antes del procedimiento de anastomosis bilioentérica, posteriormente se observó desarrollo de bacterias tanto en vías biliares como en hígado en esos grupos, cabe resaltar que la bacteria encontrada mas frecuentemente fue la *Escherichia coli*, en el 100 % de los casos y que algunas bacterias diferentes fueron eliminadas con los tratamientos, el grupo D o grupo control no presentó en sus cultivos crecimiento bacteriano alguno en ninguna de las tres laparotomías a las que fueron sometidos.

En el grupo A, tratado con ampicilina-gentamicina, los resultados microbiológicos de las primeras muestras todos fueron negativos en bilis e hígado, después de los diez días de la derivación entérica a las vías biliares, el hígado se contaminó en seis de ocho perros; con *E. coli* 3 de 8 y con *Staphylococcus* 3 de 8. En bilis se encontró que todos los perros resultaron contaminados, con *E.coli* 8/8, *Streptococcus* 4/8, con *Flavobacterium* 2/8, con *Staphylococcus* 1/8, y con bacillus 1/8. Después de 10 días en tratamiento, todas las muestras de hígado fueron negativas, 8 de 8, 4/8 muestras de bilis también fueron negativas, en 4/8 hubo contaminación con *E.coli* y en 1/8 *Streptococcus*, en todos los casos se redujo el número de UFC, excepto en una muestra, en la que el número de UFC aumentó. (Véase tabla 1).

En el grupo B, tratado con cefalona a dosis de 10 mg/kg, los resultados microbiológicos de las primeras muestras todos fueron negativos en bilis e hígado; después de los diez días de

la derivación entérica a las vías biliares se contaminaron las muestras de bilis, con E.coli 8/8, en 4/8 se encontró Streptococcus y en 1/8 a Flavobacterium; en caso de las muestras de hígado, solo se contaminaron 3/8, con E.coli 1/8 y 2/8 con Salmonella, después del tratamiento, todas las muestras de hígado fueron negativas 8/8, y todas las muestras de bilis estuvieron contaminadas con E.coli 8/8, aunque en todos los casos la cantidad de UFC disminuyó (véase tabla 2).

En el grupo C, tratado con cefalona con dosis duplicada a 20 mg/kg, los resultados microbiológicos de las primeras muestras fueron negativos en bilis e hígado, después de los diez días de la derivación entérica a las vías biliares se contaminaron las muestras de bilis con E.coli 8/8, y en 2/8 se encontraron Streptococcus, en caso de las muestras de hígado, solo se contaminaron 4 de 8, las cuatro con E.coli, 2/8 Streptococcus, en 1/8 Staphylococcus, después del tratamiento, todas las muestras de hígado se mostraron negativas 8/8, y 6/8 de las muestras de bilis también resultaron negativas solo resultaron contaminadas con E.coli solo 2/8 en cantidad mínima. (véase tabla 3).

En el caso del grupo D, grupo control, siempre se mantuvo la negatividad 8/8 (véase tabla 4).

El resultado de la eficacia de los tratamientos en bilis e hígado se resume en las tablas 5 y 6, en donde se puede ver que todos los perros sufrieron contaminación en bilis 24/24 y en hígado hubo contaminación en 13/24, eliminando totalmente las bacterias en estos últimos pacientes; en bilis después del tratamiento, las bacterias se eliminaron en 10/24 y en los 14 restantes hubo disminución de la cantidad de bacterias

El grupo A de Ampicilina y Gentamicina resultó ser más efectivo que el grupo B de la cefalona a dosis recomienda en términos numéricos absolutos; el grupo C, el cual duplica la dosis recomendada, resultó ser igual de efectivo como el grupo A, en cuanto a la infección en vías biliares, pero en Hígado, los tres tratamientos resultaron ser efectivos al 100%.

Estadísticamente se demostró que el tratamiento A es igual que el tratamiento B y C, en cuanto a bacterias en hígado, en cambio en bacterias encontradas en vías biliares el tratamiento A es igual de efectivo que el B y el C sin embargo entre los tratamientos B y C si hay diferencia significativa. los resultados se muestran en el cuadro 3

DISCUSION

Las características propias de la DBE, la hacen una entidad en la cual las infecciones recurrentes se dan en forma constante y permanente, al utilizar una amplia gama de esquemas antibióticos para su control, se esta favoreciendo, al mismo tiempo, la resistencia bacteriana a los antibióticos lo que reduce o anula su eficacia a tiempos prolongados, convirtiendo las infecciones curables en severas, que a menudo ponen en riesgo la integridad del individuo.

El modelo utilizado para probar la eficacia de este nuevo esquema antibiótico en pacientes con derivación bilioentérica posterior a obstrucción de vías biliares, resultó efectivo, dado que se logró semejar las condiciones de DBE en humanos así como la contaminación hepatobiliar.

La situación delicada de esta entidad ha obligado a la industria farmacéutica a desarrollar nuevos fármacos o combinaciones de ellos para que, al menos teóricamente, se pueda controlar a estos microorganismos.

Es difícil citar moléculas antibacterianas diseñadas en el país, por lo que es posible especular que la escasa o nula producción de ideas en este campo se deba entre otras cosas, a que esta tarea requiere una investigación millonaria

Es importante señalar que la cefalona es un fármaco del cual solo se tienen algunas citas internacionales generadas por investigadores nacionales preferentemente y citados en este trabajo ya que existe una patente internacional que protege a esta molécula.

Estadísticamente se demostró que el tratamiento A es igual que el tratamiento B y C, en cuanto a bacterias en hígado, en cambio en bacterias encontradas en vías biliares el tratamiento A es igual de efectivo que el B y el C sin embargo entre los tratamientos B y C si hay diferencia significativa. los resultados se muestran en el cuadro 3

DISCUSION

Las características propias de la DBE, la hacen una entidad en la cual las infecciones recurrentes se dan en forma constante y permanente, al utilizar una amplia gama de esquemas antibióticos para su control, se esta favoreciendo, al mismo tiempo, la resistencia bacteriana a los antibióticos lo que reduce o anula su eficacia a tiempos prolongados, convirtiendo las infecciones curables en severas, que a menudo ponen en riesgo la integridad del individuo.

El modelo utilizado para probar la eficacia de este nuevo esquema antibiótico en pacientes con derivación bilioentérica posterior a obstrucción de vías biliares, resultó efectivo, dado que se logró semejar las condiciones de DBE en humanos así como la contaminación hepatobiliar.

La situación delicada de esta entidad ha obligado a la industria farmacéutica a desarrollar nuevos fármacos o combinaciones de ellos para que, al menos teóricamente, se pueda controlar a estos microorganismos.

Es difícil citar moléculas antibacterianas diseñadas en el país, por lo que es posible especular que la escasa o nula producción de ideas en este campo se deba entre otras cosas, a que esta tarea requiere una investigación millonaria

Es importante señalar que la cefalona es un fármaco del cual solo se tienen algunas citas internacionales generadas por investigadores nacionales preferentemente y citados en este trabajo ya que existe una patente internacional que protege a esta molécula.

Por los resultados obtenidos en este trabajo y apoyado por otro de realización reciente, paralela aun no publicado (Pérez Guillé¹), se sabe que el tiempo de eliminación de la molécula es muy rápido, asimismo, se sabe que se debe elevar la dosificación para que el fármaco sea efectivo, esto se comprobó en el presente trabajo y se apoya por lo señalado por Pérez Guillé, en el trabajo realizado en que comprobó que el volumen de distribución del fármaco es elevado pero de corta duración.

La cefalona constituye el primer fármaco antimicrobiano en la medicina veterinaria de desarrollo nacional sin embargo, los resultados obtenidos, pueden ser tomados en cuenta para una mejor decisión, ya que quedó demostrado que, por lo menos en perros que es una alternativa en infecciones de vías biliares o infecciones hepáticas secundarias a derivación bilioentérica. Es conocido que para que un medicamento sea utilizado clínicamente en medicina humana es necesario que apruebe ciertos filtros entre los que se cuenta el que sean desafiados en enfermedades de animales y que en ellos se demuestre, entre otras cosas su seguridad a fin de evitar un posible daño en los pacientes. En este sentido la cefalona ha demostrado con éxito pruebas en cuanto a su eficacia y bioseguridad, por lo que queda pendiente el iniciar su aplicación clínica (estudios clínicos Fase I) en algunas afecciones leves en humanos a fin de evaluar la eficiencia de su aplicación en medicina humana.

CONCLUSIONES

- 1) La cefalona (CQ-M-EPCA), demostró ser un antibiótico con amplio espectro, buena distribución y con una excelente actividad contra E.coli, bacteria que es la número uno en cuanto a infecciones y reinfecciones producidas durante la obstrucción y derivación de las vías biliares.
- 2) La eficacia de la cefalona es mejor al duplicar la dosis recomendada para otro tipo de infecciones no quirúrgicas.
- 3) Se demostró que la cefalona es una alternativa como esquema terapéutico en las infecciones secundarias a derivación de las vías biliares al intestino.

¹ FARMACOCINETICA DE UNA CEFALOSPORINA DE PATENTE NACIONAL (CEFALONA) EN RATAS CON Y SIN DISMINUCIÓN DEL FLUJO PORTAL PREHEPÁTICO

Por los resultados obtenidos en este trabajo y apoyado por otro de realización reciente, paralela aun no publicado (Pérez Guillé¹), se sabe que el tiempo de eliminación de la molécula es muy rápido, asimismo, se sabe que se debe elevar la dosificación para que el fármaco sea efectivo, esto se comprobó en el presente trabajo y se apoya por lo señalado por Pérez Guillé, en el trabajo realizado en que comprobó que el volumen de distribución del fármaco es elevado pero de corta duración.

La cefalona constituye el primer fármaco antimicrobiano en la medicina veterinaria de desarrollo nacional sin embargo, los resultados obtenidos, pueden ser tomados en cuenta para una mejor decisión, ya que quedó demostrado que, por lo menos en perros que es una alternativa en infecciones de vías biliares o infecciones hepáticas secundarias a derivación bilioentérica. Es conocido que para que un medicamento sea utilizado clínicamente en medicina humana es necesario que apruebe ciertos filtros entre los que se cuenta el que sean desafiados en enfermedades de animales y que en ellos se demuestre, entre otras cosas su seguridad a fin de evitar un posible daño en los pacientes. En este sentido la cefalona ha demostrado con éxito pruebas en cuanto a su eficacia y bioseguridad, por lo que queda pendiente el iniciar su aplicación clínica (estudios clínicos Fase I) en algunas afecciones leves en humanos a fin de evaluar la eficiencia de su aplicación en medicina humana.

CONCLUSIONES

- 1) La cefalona (CQ-M-EPCA), demostró ser un antibiótico con amplio espectro, buena distribución y con una excelente actividad contra E.coli, bacteria que es la número uno en cuanto a infecciones y reinfecciones producidas durante la obstrucción y derivación de las vías biliares.
- 2) La eficacia de la cefalona es mejor al duplicar la dosis recomendada para otro tipo de infecciones no quirúrgicas.
- 3) Se demostró que la cefalona es una alternativa como esquema terapéutico en las infecciones secundarias a derivación de las vías biliares al intestino.

¹ FARMACOCINETICA DE UNA CEFALOSPORINA DE PATENTE NACIONAL (CEFALONA) EN RATAS CON Y SIN DISMINUCIÓN DEL FLUJO PORTAL PREHEPÁTICO

LITERATURA CITADA

1. Pharmaceutical Manufacturers Association. Pocket facts. Pharmaceutical Manufacturers Association press, Washington, D.C. 1993, 233-41.
 2. Billstein S.A. How the Pharmaceutical Industry Brings an antibiotic Drug to Market in the United States. *Antimicrob agents Chemother*, 1994, 38: 2679-2682.
 3. Sumano, H.; Quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria. *Vet. Mex.* 1993, 24:83-92.
 4. Capril KA: Cephalosporin antimicrobial agents: comprehensive review. *J Vet Pharmacol ther*: 1988, 1-32.
 5. Thomson TD, Quay JF, Webber JA.: Cephalosporin group of antimicrobial drugs. *J Am Vet Med Assoc* 1984, 185:10-13.
 6. Jones, R.N. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med* 1996. 110:3S-12Sg
 7. Botter, A., Schmid, P., and Humke, R.: In viro efficacy of cefquinome (INN) and other anti-infective drugs against bovine bacterial isolates from Belgium, France, Germany, The Netherlands, and United Kingdom *Zentral bl. Veterinar med, Berlin.* 1995, 42: 377-383
 8. Elkhaïli, H.; Linger, L.; Monteil, H.; Jehl F. High-performance liquid chromatographic assay for cefepime in serum. *J Chromatogr.* 1997, 690:181-188.
-

9. Allbercht, R.: Development of antibacterial agents of the nalidixic acid type. *Prog. Drug Res.* 1977, 21: 99-104.
10. Prescott, J.F.; Baggott, J.D.: *Terapéutica antimicrobiana Veterinaria*. Editorial Acribia. Zaragoza, España. 1991, 341-345.
11. Chu, D.T.W and Fernández, P.B.: Structure activity relationship of the fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989, 33:1431-135.
12. Santamaría, J.A.: Eficacia clínica de un preparado intramamario a base de una cefaquinolona experimental (CQEPCA-600M), para el tratamiento de la mastitis bovina. (Tesis de licenciatura)1. México D. F. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. 1997, 10-32.
13. Méndez, L.A.: Evaluación de la potencia y determinación del espectro antibacteriano de una cefaquinolona de desarrollo nacional. (Tesis de licenciatura)1. México, D.F. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM 1996, 14-23.
14. Johnson D, Erwin M, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of novel cephalosporin-fluoroquinolone dual action compounds (DAC), CQEPCMT-397 and CQEPTM. September 1996:15-18. In American Society for Microbiology. *Proceeding of the 36th interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, Louisiana.1996, 128.
15. Smith, C.M.; Reynard, A.M.: *Farmacología*. Ed. Médica Panamericana. España. 1993, 233-45.
16. Pace J, Bertasso A, Georgopapadaku NH. *Escherichia coli* resistant to cephalosporins and quinolones is still susceptible to the cephalosporin-quinolone ester RO23-924. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991, 35:910-15.

17. United States Pharmacopeia Drug Information for the Health Care Professional. Vol 1, 15th edition 1995.
18. Maniatis, E.K. and Sambrook, J.: Molecular Cloning a Laboratory Manual, "2nd ed. Cold Spring Harbor Press (Cold Spring Harbor Press, N.Y.) 1989, 25-28.
19. Sumano, L.H., Ocampo, C.L.: Farmacología Veterinaria. Mc. Graw Hill. México. Segunda Edición. 1997, 14-35.
20. Ovalle, A.I.; Sumano, H: Farmacocinética de la Cefquinolona (CQEPCA) en perros. (Tesis de licenciatura). México D.F. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. 1996, 10-62.
21. Sumano, H., Mateos, G., Hevia del Puerto C., Ocampo.L.: Pharmacokinetics, Tolerance and clinical efficacy of the cefquinolone, CQEPCA-663, in dogs affected with various respiratory bacterial infections. *Isr J Vet Med.* 1998, 53: 14-15.
22. Ocampo CL, Sumano LH. Eficiencia antibacteriana in vitro y en brote de campo de enfermedad respiratoria crónica (ERC) de las aves de la cefquinolona, memorias de la XXI Convención Nacional de la asociación nacional de especialistas en ciencias avícolas (ANECA). 1996. Mayo, pag. 56, Can Cun , Quintana Roo, México.
23. Bennet JB., Brodie, J.L, Benner, E.J. and Kirby, W.M.: Simplified accurate method for antibiotic assay. *Clinical specimens Amer Soc Microb* 1966,14:170-177.
24. Pedro-Pons, A.: Tratado de Patología y Clínica Médicas: Tomo I. Tubo digestivo, hígado y vías biliares. Editorial Salvat, Barcelona España. 1971, 100-105.
25. Lipsett PA, Pit HA. Acute cholangitis. *Surg Clin North Am*, 1990, 70: 1297-1312.

26. Nahrwold DL. Acute cholangitis. *Surgery*, 1992, 112: 487-8.
27. Yanchar NL, Shapiro JA, Sigalet DL. Is early response to portoenterostomy predictive of long-term outcome for patients with biliary atresia? *J Pediatr Surg*. 1996, 31: 774-8.
28. Chuang JH, Chen WJ, Lee SY, Chang NK. Prompt colonization of the hepaticojejunostomy and translocation of bacteria to liver after bile duct reconstruction. *J Pediatr Surg*, 1998, 33: 1215-1218.
29. Moore, A.: *Anatomía Patológica*. La Prensa Medica, 1980, 656-657.
30. Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, Alaguille D. Bacterial Cholangitis after surgery for biliary atresia. *J Pediatr*, 1987, 111: 6, parte 1, 824-829.
31. Kobayashi A, Utsonomiya T, Shimiozu K, Ascending Cholangitis following hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr* 1989;99: 656-661.
32. Baeza HC, Kimura K, Tsugawa Ch, Matsumoto Y, Hogue S, James SJ. Atresia de vías biliares. Conceptos recientes. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1985, 42: 712-720.
33. Rothenberg SS, Schroter PJ, Karrer FM, Lilly JR. Cholangitis after Kasai operation for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989, 24: 729-32.
34. Kobashi A, Itabayashi F, Obhe Y. Long-term prognosis in biliary atresia after portoenterostomy: analysis of 35 patients who survived beyond 5 years of age. *J Pediatr* 1984, 105: 243-246.

35. Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto enterostomy and its modifications. *Prog Pediatr surg* 1974, 6: 5-51.
36. Vázquez -Estevez J, Stewart B, Shikes RH, Hall RJ, Lilly JR. Biliary atresia: Early determination of prognosis. *J Pediatr Surg* 1989; 24:48-51.
37. Himal HS, FRCS, FACS Lindsay T. Ascending cholangitis: Surgery versus endoscopic or percutaneous drainage. *Surgery* 1990, 108: 629-34
38. Villegas AF, Ochoa MG. Tratamiento quirúrgico del paciente con atresia de las vías biliares. *Bol. Med Hosp Infant Mex* 1989, 46: 796-801.
39. Lilly JR, Karrer FM, Hall RJ, Stellin GP, Vázquez -Estevez JJ, Greenholz SK, Wanek EA. The surgery of biliary atresia. *Ann. Surg* 1989, 210: 289-296.
40. Chu DTW, and Fernandez PB. Structure activity relationship of the fluoroquinolones. *Antimic agents chemther.* 1989, 33: 131-135.
41. Villegas A F, Hernandez GR, Candonosa AE, Avila RE, Cravioto MJ. Derivación bilioentérica convergente con mecanismo antirreflujo. Estudio experimental. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1990, 47: 342-8.
42. Vargas E D, Farmacocinética Serica en porcinos medicados con una nueva molécula de la familia de las cefalonas (CQ-M-EPCT). (Tesis de licenciatura). México D.F. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 2001:26-28.

FIGURAS

CUADROS

TABLAS

FIGURAS

Figura 1 Núcleo básico de las quinolonas.

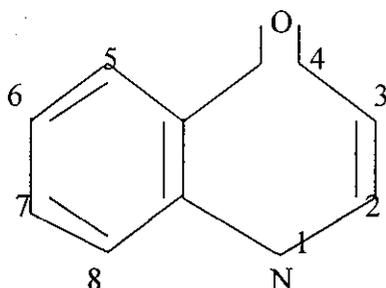


Figura 2. Estructura básica de las fluoroquinolonas.

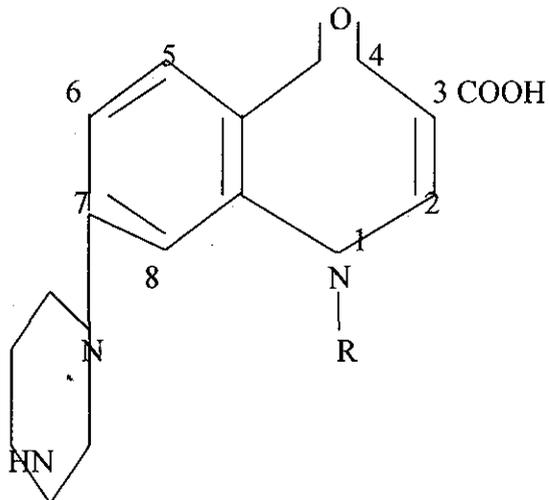
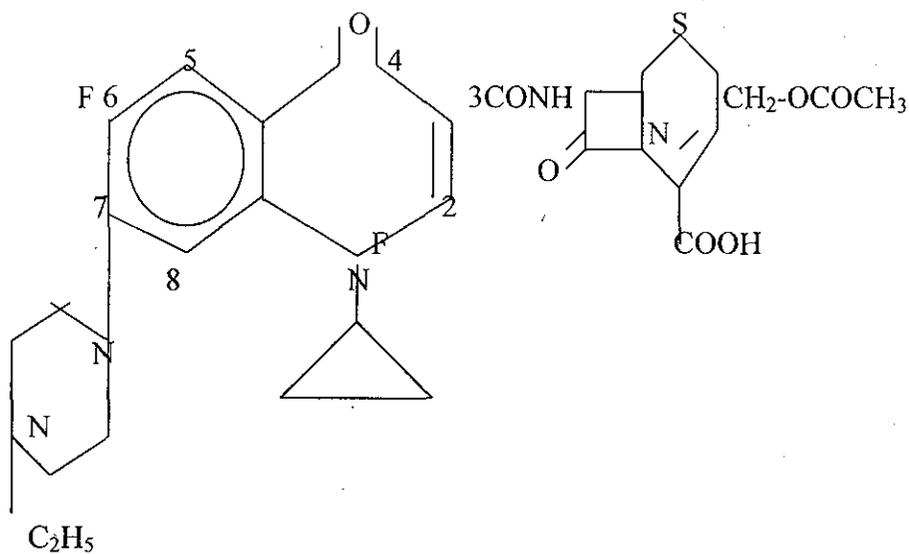


Figura 3. Estructura molecular de la cefalona



Se utiliza una unión de una fluoroquinolona y una cefalosporina de tercera generación; las partes componentes pueden variar, y llegar a ser antibióticos efectivos.

Figura 4. Cefalosporina C.

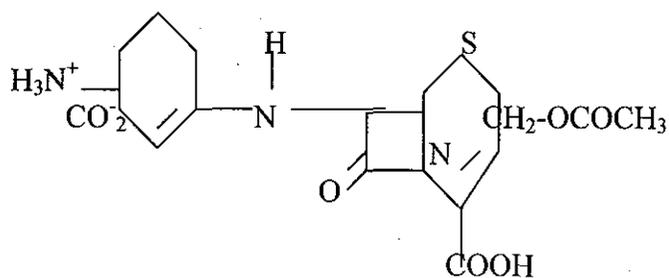
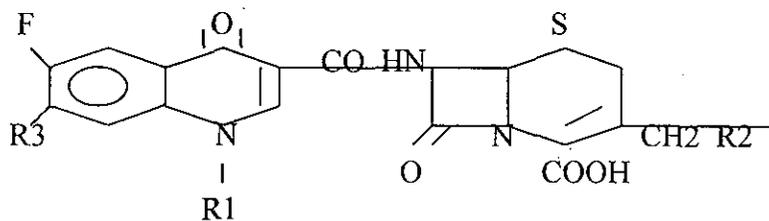


Figura 5. Compuesto denominado 7 ACA (ácido 7-amino cefalosporánico)



Núcleo quinolónico

Núcleo cefalosporánico

Figura 6. Esquema del final de la cirugía en “y” de roux practicada en este trabajo a los perros sometidos a ellas

CUADROS

Cuadro 1.

PRINCIPALES QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS USADAS EN MEDICINA VETERINARIA.

FÁRMACO	ESPECTRO	RESISTENCIA
ACIDO NALIDIXICO	G- (Gram negativo)	E.Coli, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens
ACIDO OXOLINICO	INTERMEDIO CON PREDOMINIO DE G-	Induce resistencia rápidamente.
FLUMEQUINA	E.coli, ESPECIES DE <i>Salmonella</i> , Pasteurella, Shigella, Haemophilus, Staphilococcus, Clamydia, Mycobacterium, Proteus, Klebsiella, Borrellia, Legionella, Campilobacter	
CIPROFLOXACINA	E.coli, especies de <i>Salmonella</i> , Pasteurella, G- Haemophilus parasuis, paragallinarum, Bordetella bronchiseptica, P.multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae.	
NORFLOXACINA	Especies de Clamydia, de mycobacterium, de pseudomonas, de haemophilus, de Streptococcus, de Staphylococcus, Bordetella y micoplasma <i>in vivo</i> .	
ENROFLOXACINA	G+, G-, especies de Clamydia, de Pseudomonas, Haemophilus, de Streptococcus 96%, especies de micoplasma, Ricketsias y Coxiella.	

Cuadro 2.

ESPECTRO DE CEFALOSPORINAS

<p>1ª generación</p> <p>CEFADRINA, CEFADROXIL, CEFALEXINA, CEFALOGLICINA, CEFACETRIL, CEFAPIRINA, CEFAZOLINA, CEFALOTINA, CEFRADINA, CEFALORIDINA</p>	<p>Son las de mayor actividad contra g+, casi todas las especies de corynebacterium, Streptococcus B-hemolítico, S. Bovis, (cefalotina y cefapirina) y especies de Staphilococcus, como epidermidis, aureus, intermedius (cefalexina y cefadroxil).</p> <p>G- (poca actividad) <i>E. coli</i>, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, equigenitalis; Proteus mirabilis, especies de Actinobacillus, Pasteurela y <i>Salmonella</i>.</p> <p>Anaerobias sensibles: Bacteroides fragilis, Rhodococcus equi, Streptococcus faecalis, faecium.</p> <p>RESISTENCIA. Algunas especies de actinobacter, Citrobacter, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas y Corynebacterium.</p>
<p>2ª generación</p> <p>CEFACLOR, CEFAMANIOL, CEFONICID, CEFORANIDA, CEFOXITINA, CEFUROXIMA, CEFMETAZOL, CEFOTETAN, CEFPROZI.</p>	<p>eficacia similar que las de 1ª generación contra G+ como Staphilococcus epidermidis, y aureus. Mas eficaces contra G- como <i>E. coli</i>, Bacteroides fragilis (cefoxitina y cefotetan), algunas especies de Enterococcus y Pseudomonas son resistentes.</p>
<p>3ª generación</p> <p>CEFMONOXIMA, CEFOPERAZONA, CEFOTAXIMA, CEFsulODINA, CEFTAZIDIMA, CEFTIZOXIMA, CEFTRIAXONA, CEFXIMA.</p>	<p>Son las mas eficaces contra G- resistentes y menos eficaces contra G+</p> <p>Son las mas eficaces contra Pseudomonas aeruginosa</p> <p>Cefsulodina tiene espectro reducido.</p>

**ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA**

CUADRO 3 ANALISIS ESTADÍSTICO entre grupo A, ampi-genta; grupo B, cefalona a 10 mg/kg y grupo C, cefalona a 20 mg/kg en bilis e hígado contra estas bacterias. Usando Wilcoxon y Kruscal Wallis

BACTERIA	SIGNIFICANCIA ENTRE TRATAMIENTOS		
	A vs B	A vs C	B vs C
<i>Bacillus spp</i>	&	&	&
<i>Flavobacterium spp</i>	&	&	&
<i>Streptococcus spp</i>	&	&	&
<i>Staphilococcus spp</i>	&	&	&
<i>Escherichia coli</i>	0.3410 *	0.1476 *	0.0006

* no hay diferencias significativas al con una $P < 0.05$ entre tratamientos contra las bacterias aisladas en ambos sitios

& al desaparecer este microorganismo al primer tratamiento, se asume una eficacia total.

RESULTADOS

TABLA 1. RESULTADO DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL GRUPO A, TRATADO CON AMPICILINA Y GENTAMICINA EN LAS DIFERENTES CIRUGÍAS

Perro	tratamiento	cirugía 1		cirugía 2		cirugía 3	
		Hígado	Bilis	Hígado	Bilis	Hígado	Bilis
1	+	Negativo	Negativo	Negativo	E 9.5	Negativo	E 7
2	+	Negativo	Negativo	Negativo	E 2.7 S 0.56 B 0.8 St 0.5	Negativo	Negativo
3	+	Negativo	Negativo	S 0.0075	E 14.068	Negativo	Negativo
4	+	Negativo	Negativo	E0.00075	E 4.198	Negativo	Negativo
5	+	Negativo	Negativo	E0.00168	E 0.283 F 0.034	Negativo	Negativo
6	+	Negativo	Negativo	E0.00085	E 0.0325 St 0.035	Negativo	E 51.5
7	+	Negativo	Negativo	S0.00042	E 173 F227 St 195	Negativo	E 10.5
8	+	Negativo	Negativo	S 0.006	E 175 St 155	Negativo	E 1.56

E = Escherichia coli S = Staphilococcus aureus St = Streptococcus □ hemolítico
B = Bacillus spp F = *Flavobacterium* spp Sa = *Salmonella* O tipo D

TABLA 2. RESULTADO DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL GRUPO B, TRATADO CON CEFALONA A DOSIS DE 10mg/Kg, EN LAS DIFERENTES CIRUGÍAS

Perro	tratamiento	cirugía 1		cirugía 2		cirugía 3	
		Hígado	Bilis	Hígado	Bilis	Hígado	Bilis
9	*	Negativo	Negativo	Negativo	E 119	Negativo	E 57
10	*	Negativo	Negativo	Negativo	E 45	Negativo	E 28.5
11	*	Negativo	Negativo	E 0.0013	E 126 F 48	Negativo	E 1.06
12	*	Negativo	Negativo	Negativo	E 205	Negativo	E 0.1
13	*	Negativo	Negativo	Negativo	E 170 St 287	Negativo	E 1.12
14	*	Negativo	Negativo	Negativo	E 0.755 St 17.2	Negativo	E 0.286
15	*	Negativo	Negativo	Sa0.0246	E 35.5 St 98	Negativo	E 1.815
16	*	Negativo	Negativo	Sa0.0099	E 81 St 100	Negativo	E 2.45

bacterias, cifras x 10⁶

E = Escherichia coli S = Staphilococcus aureus St = Streptococcus □ hemolítico
B = Bacillus spp F = *Flavobacterium* spp Sa = *Salmonella* O tipo D

TABLA 3. RESULTADO DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL GRUPO C QUE FUE TRATADO CON CEFALONA A 20mg /Kg EN LAS DIFERENTES CIRUGÍAS

Perro	tratamiento	cirugía 1		cirugía 2		cirugía 3	
		Higado	Bilis	Higado	Bilis	Higado	Bilis
17	---	Negativo	Negativo	E 0.088 St 0.46 S 0.035	E 920 St 0.091	Negativo	Negativo
18	---	Negativo	Negativo	E 7.35 St 13.5	E 770 St 3.6	Negativo	Negativo
19	---	Negativo	Negativo	Negativo	E 0.023	Negativo	Negativo
20	---	Negativo	Negativo	0.0025	E 0.0175	Negativo	Negativo
21	---	Negativo	Negativo	Negativo	E 0.0209	Negativo	E 0.00023
22	---	Negativo	Negativo	Negativo	E 0.0023	Negativo	Negativo
23	---	Negativo	Negativo	E 0.025	E 0.073	Negativo	E 0.0005
24	---	Negativo	Negativo	Negativo	E 0.310	Negativo	Negativo

bacterias, cifras x 10⁶

E = Escherichia coli S = Staphilococcus aureus St = Streptococcus □ hemolítico

B = Bacillus spp F = *Flavobacterium* spp Sa = *Salmonella* O tipo D

TABLA 4. GRUPO CONTROL

Perro	tratamiento	cirugía 1		cirugía 2		cirugía 3	
		Higado	Bilis	Higado	Bilis	Higado	Bilis
25	~	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
26	~	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
27	~	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
28	~	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
29	~	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
30	~	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
31	~	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
32	~	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 1 + tratamiento ampicilina-gentamicina, tabla 2 *tratamiento cefalona 10 mg/kg, tabla 3 ---cefalona a dosis 20mg/kg, tabla 4 ~sin tratamiento

bacterias, cifras x 10⁶

E = Escherichia coli S = Staphilococcus aureus St = Streptococcus □ hemolítico

B = Bacillus spp F = *Flavobacterium* spp Sa = *Salmonella* O tipo D

TABLA 5

PERROS POSITIVOS A BACTERIAS EN BILIS

TRATAMIENTO	CIRUGIA CONTROL	10 DIAS DESPUES	POST - TRATAMIENTO
AMPI-GENTA	0	8	4
Cefalona 10mg	0	8	8
Cefalona 20mg	0	8	2
CONTROL	0	0	0

TABLA 6

PERROS POSITIVOS A BACTERIAS EN HIGADO

TRATAMIENTO	CIRUGIA CONTROL	10 DIAS DESPUES	POST - TRATAMIENTO
AMPI-GENTA	0	6	0
Cefalona 10mg	0	3	0
Cefalona 20mg	0	4	0
CONTROL	0	0	0