

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Evaluación de dos cefalosporinas de tercera  
generación en vacas con casos clínicos de metritis**

**POR**

**Carlos Antonio Pantoja de la Torre**

**Tesina**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER  
EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**ASESOR:**

**MVZ. Francisco J Carrillo Morales**

**CO ASESOR**

**MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO**

**TORREÓN, COAHUILA**

**AGOSTO. 2011**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Evaluación de dos cefalosporinas de tercera  
generación en vacas con casos clínicos de metritis**

**POR**

**Carlos Antonio Pantoja de la Torre**

**Tesina**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER  
EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUIL**

**AGOSTO. 2011**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Evaluación de dos cefalosporinas de tercera generación en vacas con casos clínicos de metritis**

**Tesina**

Aprobada por el

**PRESIDENTE DEL JURADO**

  
MVZ. FRANCISCO J. CARRILLO MORALES

**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL  
DE CIENCIA ANIMAL**

  
MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO



Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal

**TORREÓN, COAHUILA**

**AGOSTO 2011**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA**


**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



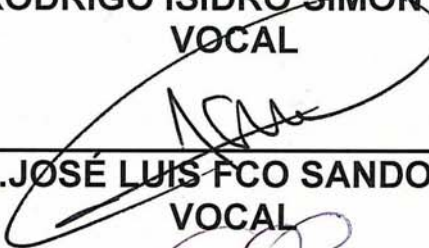
**Evaluación de dos cefalosporinas de tercera generación en vacas con casos clínicos de metritis**

**Tesina**

**Aprobada por el H. Jurado examinador**

  
\_\_\_\_\_  
**MVZ. MG. FRANCISCO J. CARRILLO MORALES  
PRESIDENTE**

  
\_\_\_\_\_  
**MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO  
VOCAL**

  
\_\_\_\_\_  
**MVZ. MC. JOSÉ LUIS FCO SANDOVAL ELÍAS  
VOCAL**

  
\_\_\_\_\_  
**MVZ. Silvestre Moreno Avalos  
VOCAL SUPLENTE**

**TORREÓN, COAHUILA**

**AGOSTO 2011**

## Índice

Agradecimientos.....	2
Resumen.....	3
Título.....	4
Introducción.....	4
Antecedentes.....	5
Etiologías de enfermedades relacionadas con problemas reproductivos.....	7
Un estudio canadiense.....	9
Patogenia del retraso en la evolución uterina y de la endometritis.....	10
Pasos para evaluar una endometritis.....	11
Tratamientos en las endometritis.....	12
Experiencia práctica profesional.....	13
Evaluación y característica de las metritis presentada por el grupo de vacas tratadas.....	14
Procedimiento experimental.....	15
Las Cefalosporinas .....	16
Origen y estructura.....	17
Presentación del Pectiofur LPU.....	18
Excenel RTU.....	19
Resultados.....	20
Costos.....	20
Tabla1.....	20
Tabla2.....	21
Tabla3.....	23
Grafica1.....	26
Grafica2.....	27
Grafica3.....	28
Conclusiones.....	29
Literatura citada.....	30

## **Agradecimientos.**

A mis Padres: Yolanda de la Torre Vázquez y Vidal Pantoja Hernández por apoyarme en el tiempo que ha durado mi educación en mi vida y por estar a mi lado en esta etapa que es el logro de mi carrera profesional siempre al 100% a mi lado

A mi esposa Selene Hernández Ramírez por estar a mi lado todo este tiempo y a un con los problemas actuales fue mi apoyo incondicional para lograr finalizar esta etapa en mi vida

A mi Hija Sofía Naomi Pantoja Hernández por ser al AMOR DE MI VIDA y el MOTOR para no dejar de Prepararme más y después de este Paso buscar el siguiente y ser mejor cada día POR ELLA

A mis Hermanos: Guadalupe Máyela, Juan Vidal, Rosalba, Norma, Érica S. y Miguel Ángel por apoyarme y darme ánimos para no detenerme en el camino y por darme siempre palabras de aliento

Me he cansado estudiando, Señor, descubriendo parte del saber entre mis libros. Te doy gracias porque me diste el uso de la inteligencia y me hiciste comprender tantas cosas bellas he importantes para mi carrera.

Gracias por la ciencia y por los maestros que me ayudaron a comprender mi estudio.

Tengo los ojos cansados de leer; pero estoy contento, porque sé un poco más y porque puedo regalarte todas esas horas de trabajo, hechas por Ti y en tu compañía.

Te damos gracias, Señor, por tantas horas de trabajo. Gracias, porque son nueva riqueza de saber y porque, habiendo otros que no pueden estudiar, me has dado esta oportunidad, sin merecerlo. Amén.

## **Resumen:**

Las cefalosporinas son antibióticos similares a las penicilinas pero resultan más efectivas porque han mostrado tener mejor resistencia contra las B-lactamasas. Dichos antibióticos se obtienen del ácido 7-ACA el cual al ser modificado ha dado origen a cuatro generaciones bien diferenciadas y actualmente se están produciendo cefalosporinas de acción dual enlazando quinolonas a la posición 3' de la cefalosporina lo cual resulta en un aumento de actividad contra bacterias gram negativas y positivas las cuales tienen como mecanismo de resistencia al antibiótico la hidrólisis del anillo beta lactámico por inducción cromosomal de B-lactamasa tipo 1. Se hace una revisión de este grupo de betalactámicos de tercera generación en donde se especifican sus propiedades farmacológicas y espectro de actividad antimicrobiana. Se hace una evaluación de dos productos comerciales diferentes a base de ceftiofur en forma de clorhidrato para los dos productos. Se evalúan los costos por tratamientos y su efectividad en el número de repeticiones en vacas con casos clínicos de metritis. En la actualidad se están estudiando un nuevo grupo de estos antibióticos destacando el cefozopran, cefpiramide y el ceftiofur han mostrado buenos resultados en los casos de procesos de metritis en vacas lecheras.

Palabras claves: vacas lecheras, cefalosporinas, Beta-lactámicos ceftiofur, metritis

## **Evaluación de dos cefalosporinas de tercera generación en vacas con casos clínicos de metritis.**

### **Introducción.**

El comportamiento reproductivo de las vacas en el postparto (PP) juega un papel muy importante en la determinación del éxito reproductivo del hato y por tanto influye en la producción y el beneficio de la empresa en general. Este comportamiento ha sido medido a través de parámetros reproductivos dentro de los cuales el Intervalo entre Partos (IEP) se ha considerado como uno de los más importantes (Peters 1984, Estrada et. al. 1995). IEP óptimos para ganado lechero se consideran aquellos comprendidos entre los 12 y 13 meses, período durante el cual se obtiene la producción máxima de los animales (Lech et. al. 1991).

IEP muy largos provocan disminución en la producción de leche en lactancias subsecuentes debido a una excesiva involución de la glándula mamaria entre partos. Además implica aumento en costos de alimentación y mantenimiento de vacas en períodos poco productivos. Los animales con IEP muy largos tienden a acumular mucha grasa corporal lo que puede ser factor de riesgo en la presentación de diferentes disturbios postparto. Por otro lado, IEP muy cortos (< 12 meses) impiden la recuperación óptima y la reparación del tejido glandular de la ubre para iniciar una nueva lactancia lo que implica pérdidas en producción apreciables (Lech et. al. 1991).

En programas reproductivos, las fallas en la concepción ocasionadas por fallas en detección de celos, factores nutricionales, medioambientales e infecciosos; generan pérdidas económicas para el productor debido a IEP muy largos, incremento en el número de días abiertos, mantenimiento y alimentación de vacas en períodos de baja productividad, gastos en semen y servicios profesionales adicionales. Allrich citado por Holmann et. al. (1984) indica que un productor de leche puede perder entre 2 y 4 dólares día de ganancia neta, cuando el IEP es mayor a 12.5 meses. De la misma forma otros autores citados por Holmann et. al. (1984) han estimado que los productores pueden perder entre 0.5 a 2 dólares por vaca por días abiertos, representados en mantenimiento, tratamientos y alimentación adicional.



El objetivo de esta revisión es el de evaluar el tratamiento a base de cefalosporinas en la endometritis en vacas lecheras; entendida como una enfermedad productiva; dentro del complejo grupo de factores que afectan la eficiencia reproductiva y productiva en los hatos ganaderos.

### **Antecedentes.**

Entre las patologías de mayor incidencia postparto, la metritis es una de las causas más importantes (Hollis, et al. 1984). Se presenta como una inflamación uterina (que ocurre en el período comprendido entre el parto y la involución completa de la matriz) que a menudo puede comprometer el desempeño reproductivo, la producción láctea por disminución de la capacidad corporal. Ocasionalmente lleva a la muerte del animal, debido a que la severidad de esta enfermedad varía desde una metritis superficial suave hasta una metritis séptica aguda. Si bien esta patología puede desarrollarse en hembras de cualquier raza bovina, su incidencia es mucho mayor en las de aptitud láctea como consecuencia de factores de manejo y estrés.

La endometritis es una condición patológica común, principalmente en el ganado lechero, que impide significativamente la función reproductiva de los animales provocando pérdidas económicas de variable magnitud y que disminuye en gran medida la eficiencia reproductiva del hato en general. Bartlett et. al. (1986) estiman que la endometritis provoca pérdidas cercanas a U\$ 106 por lactancia debido a intervalos entre partos prolongados, aumento de la tasa de descarte, medicamentos y leche descartada. Gilbert (1998) reporta que animales con endometritis confirmada pueden presentar en promedio 154 días abiertos, comparados con 115 días abiertos de animales libres de la infección. A nivel de campo, la incidencia de esta alteración se ha estimado en 7.5 a 8.9%, cuando su diagnóstico se basa en la presencia de descargas vaginales anormales; 18% cuando se diagnostica por palpación rectal y entre un 13 a 40% basados en diagnósticos veterinarios y microbiológicos.

La inflamación del endometrio se inicia comúnmente al momento del parto. En condiciones normales, los animales son resistentes a las infecciones uterinas durante el estro en razón al incremento del flujo sanguíneo y aumento

de defensas celulares y humorales, propiciada por altos niveles de estrógenos circulantes (Jiménez 1995). Si la fertilización ocurre satisfactoriamente sin presencia de agentes patógenos durante la gestación, el proceso de infección uterina se inicia una vez desencadenado el parto. Por tales razones, la metritis esta asociada directamente con la higiene y el estrés sufrido por el animal al momento de parir (Ferguson 1993).

Existen diferentes elementos que han sido asociados a la infección uterina, como factores de riesgo. La involución uterina es un proceso dinámico que se sucede alrededor de los 30 a 50 días postparto, siendo mas demorado en vacas multíparas que en novillas de primer parto. El puerperio normal es un proceso indiscutiblemente de carácter séptico durante el cual el útero esta sujeto a sufrir infecciones por la penetración de diversos patógenos, sin embargo las infecciones tienden a ser autolimitantes y su presencia y duración depende de factores tales como estado inmunológico de los animales, virulencia de los organismos involucrados, retención de membranas fetales, infecciones secundarias, partos distócicos y presencia de enfermedades metabólicas (Markusfeld 1984, Ferguson 1993, Schroeder 1989).

Los principales factores de riesgo asociados a la metritis han sido definidos por muchos autores. Ferguson (1993) resume esquemáticamente estos.

El principal problema de la endometritis no radica en la infección como tal, sino en el mal diagnóstico que se realiza de la misma, lo que provoca, en la mayoría de los casos un tratamiento herrado que conlleva a que las infecciones se tornen crónicas. Esta situación afecta directamente la capacidad reproductiva de los animales enfermos que pueden llegar a ser en un momento dado cerca de la mitad de la población en etapa productiva, basados en la prevalencia detectada a nivel de campo (Gilbert 1998).

Los agentes patógenos que se asocian con mayor frecuencia a los procesos infecciosos e inflamatorios del útero son transmitidos al órgano ya sea por vía sistémica, en infecciones que cursan con bacteriemia o viremia; y por vía local , asociada con malas prácticas de manejo en el momento del parto o en tratamientos inadecuados después del mismo (Schroeder 1989). Los patógenos que pueden ocasionar inflamaciones agudas y/o crónicas del útero pueden ser clasificados como:

### **Etiologías de enfermedades relacionadas con problemas reproductivos.**

Campylobacter fetus sub-especie verealis, Trichomona foetus Ureoplasma spp, Hemophilus spp, Mycoplasma sp. Infecciones específicas: IBR, BVD, PI-3, Blue Tongue, Aborto Enzoótico Bovino, Brucella abortus, Neospora caninum, Leptospira spp, Escherichia coli., Listeria sp, Salmonella sp., Chlamydia sp., Bacillus cereus, Aspergillus sp.

Organismos oportunistas: Actynomices pyogenes (metritis agudas y crónicas) *Arcanobacterium pyogenes* es un colonizador habitual del tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario de múltiples especies animales, pero no del hombre. Como tal, se comporta como un patógeno oportunista en animales, mientras que se considera una zoonosis en humanos en la que el mecanismo de transmisión es una incógnita. Cuenta con diversos factores de patogenicidad y virulencia que le capacitan para colonizar e infectar multitud de órganos y sistemas entre los que se incluyen articulaciones, endocardio, **endometrio**, tejido pulmonar y tejido óseo. Sus similitudes con otras especies y concretamente con *Arcanobacterium haemolyticum*, mucho más frecuente en humanos, dificultan en ocasiones su aislamiento, por lo que la incidencia real de la infección por *Arcanobacterium pyogenes* puede estar subvalorada. Por este motivo deben conocerse las características individuales de este potencial patógeno con capacidad para provocar infecciones en humanos, en ocasiones graves, y sin patología previa subyacente. (Ferguson 1993).

A pesar del reconocimiento de dichos patógenos como causantes de esta alteración, la interpretación de los hallazgos microbiológicos en el puerperio debe hacerse en forma cuidadosa. En animales con partos normales, el 92% resultan positivos a cultivos bacteriológicos en la primera semana postparto (PP), el 96% resultan positivos en la segunda semana PP, 77% en la tercera semana, 64% en la cuarta, 30% entre la 5ª y 6ª semana y el 25% en la semana 7 (Ferguson 1993., Schroeder, 1989). El diagnóstico definitivo de la inflamación y la infección uterina debe hacerse entonces basado en un estricto examen tocológico de los animales entre 20 y 40 días PP, determinando el estado de involución uterina y la reactivación de la dinámica ovárica; examen directo con espejito vaginal para determinar el estado del cérvix uterino y la presencia de fluidos que sirvan en el diagnóstico, y con carácter complementario pueden

realizarse toma de muestras para examen bacteriológico, biopsias uterinas, diagnóstico ultrasonográfico de las alteraciones uterinas y medición de hormonas (progesterona sérica o en leche) (Ferguson 199., Schroeder, 1989, Gilbert 1998 ., Padilla et. al. 2000).

Los animales seleccionados para tratamiento por endometritis deben ser aquellos que presenten involución uterina retardada, engrosamiento y pérdida de tonicidad uterina con presencia de líquidos en descomposición y descarga uterina caseosa y/o purulenta por un período mayor a los 40 días PP. El éxito del tratamiento radica en la eficacia y precisión en el diagnóstico de la condición patológica del útero. La evaluación estricta de la condición del animal afectado es imprescindible para determinar el tratamiento de elección. Animales con alteración de sus función respiratoria, decaimiento, fiebre, pérdida de apetito, descenso drástico de la producción de leche; deben ser tratados en forma sistémica, con terapia electrolítica y restauración del equilibrio líquido del organismo; en estos animales la terapia antibiótica sistémica es prioridad para disminuir las posibilidades o los efectos de la septicemia.

Los establecimientos lecheros modernos deben ser reproductivamente eficientes. Las vacas deben parir a intervalos que permitan maximizar la producción lechera del hato y la producción individual en toda la vida de la vaca <sup>(6)</sup>. Cualquier estimación del valor monetario de la eficiencia reproductiva debe incluir también el número de terneros nacidos por año, que finalmente influirá en la ganancia genética del hato

Las enfermedades uterinas postparto comprometen severamente la eficiencia reproductiva. La endometritis es la inflamación del endometrio usualmente debido a la persistencia de una infección moderada o al retraso en la involución uterina. Las pérdidas reproductivas incluyen un incremento del número de días de vacía, aumento de los servicios por concepción <sup>(16)</sup> y un incrementado riesgo de rechazo debido a fallas reproductivas <sup>(9, 16)</sup>.

## **Un estudio canadiense.**

En un estudio canadiense reciente que involucró a 1.800 vacas, evaluadas entre los 20 y 40 días postparto, la prevalencia estimada de endometritis fue 16,5 %, con una prevalencia individual por rodeo de 5-26 % <sup>(16)</sup>. En otro estudio que utilizó un criterio diferente de diagnóstico, se reportó una incidencia de 61,6 % en vacas Holstein examinadas entre los 40 y 60 días postparto. Los autores de este último estudio especularon que si la incidencia fue real, el costo para la industria lechera de los EE.UU. en términos de días de vacía adicionales y aumento de rechazos es mayor a mil millones de dólares anuales <sup>(9)</sup>. Es obvio que esta amplia variación en la prevalencia (incidencia) de la enfermedad atenta contra el cálculo del costo verdadero de la endometritis y parece sugerir que el test de diagnóstico y el momento del muestreo influyen en la incidencia de la enfermedad.

Desde hace dos décadas a las endometritis se les considera bajo el término global de enfermedades de la producción, y son las vacas lecheras las cuales sufren esta patología mas frecuentemente.

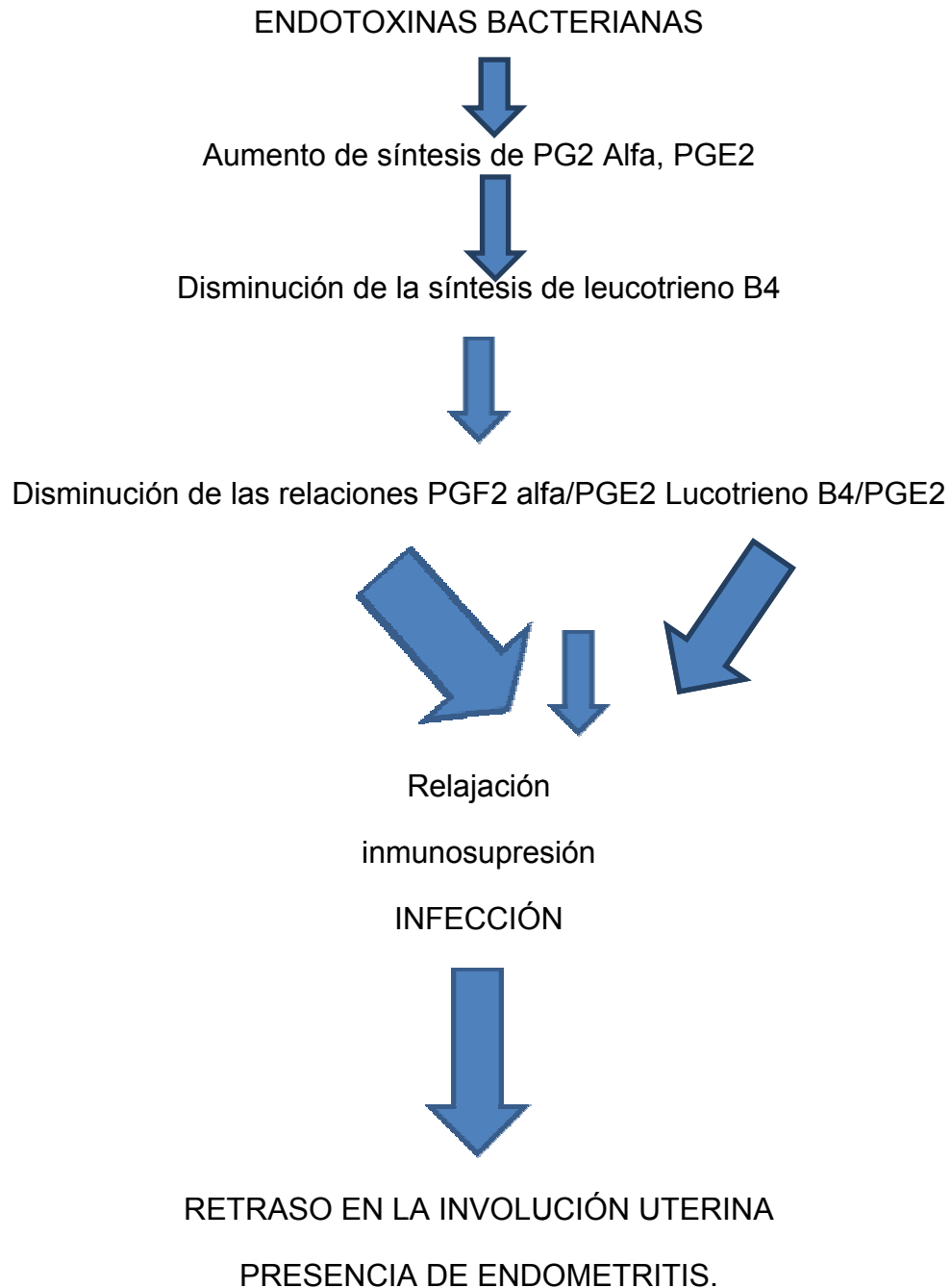
En los procesos infecciosos uterinos por causas inmunosupresivas, la actividad fagocitaria se modifica, la cantidad de neutrófilos y linfocitos presentes en el endometrio es mayor pero la capacidad de captar y destruir a las bacterias es menor, es decir existe una importante disminución del denominado "estallido respiratorio".

La retención placentaria constituye desde el punto de vista del comportamiento de las células blancas, una entidad patológica diferente, desde el primer día post parto y durante los siguientes, el reclutamiento leucocitario hacia los placentomas se encuentra disminuido, por una merma en la síntesis de leucotrieno B4, poderoso quimio táctico de los polimorfonucleares; estos además son poco eficaces, tienen menor capacidad de migración, de quimiotactismo y menor índice fagocítico.

Todo esto forma parte de los factores patogénicos responsables de la retención placentaria por impedimento de una correcta separación de las partes

materna y fetal de la placenta. Si a esto se le agrega una disminución del Calcio iónico el desarrollo de la endometritis post parto está asegurada.

### **PATOGENIA DEL RETRASO EN LA EVOLUCIÓN UTERINA Y DE LA ENDOMETRITIS**



Las endometritis bacterianas son algunas de las causas más frecuentes de infertilidad en los bovinos lecheros, éstas, según nuestras estadísticas superan hoy el 25% de las causas básicas de infertilidad en los rodeos de alta

producción, las cuales son diagnosticadas desde los 10 a 14 días post parto en adelante, a veces provocando un 6% de esterilidad permanente.

Permanentemente los factores de elección de un tratamiento adecuado fue para nosotros un tema primordial, puesto que las infecciones uterinas pp están asociadas a la presencia de una flora bacteriana específica y a una importante perturbación del estado hormonal post parto; es por ello que el uso de una antibioterapia específica debe cumplir con las siguiente premisas:

1. Tener muy amplio espectro de actividad.
2. Provocar mínimos efectos colaterales.
3. Poseer una propiedad farmacocinética eficiente.
4. Permitir una máxima distribución tisular.
5. No interferir con los procesos inmunitarios locales.

#### **Pasos para evaluar una endometritis.**

El diagnóstico y el tratamiento de la endometritis han sido controvertidos. Los investigadores y los profesionales constantemente luchan con opiniones conflictivas respecto a la definición del caso y el tratamiento apropiado. En el pasado, la presencia de un cuerno uterino agrandado o presencia de líquido a la palpación dentro de el/los cuerno/s fueron los criterios principales de diagnóstico empleados por la mayoría de los profesionales. Sin embargo, ambos parámetros tienden a ser subjetivos y varían considerablemente durante el transcurso del postparto. En la actualidad, la mayoría coincide en que el diagnóstico positivo debe basarse en la presencia de uno o más de los siguientes signos clínicos:

- 1) descargas uterinas anormales visibles en la vulva, o
- 2) por examen con vaginoscopio o rectal dentro de las 3 a 6 semanas posteriores al parto,
- 3) ciclos estrales irregulares y
- 4) fallas para quedar preñada en un período determinado<sup>(24)</sup>.

Todos estos síntomas fácilmente entran dentro de un sistema nuevo de subclasificación bajo el nombre de endometritis clínica y/o subclínica.

La endometritis clínica es aquella en la que pueden ser detectados signos visibles de enfermedad, mientras que la endometritis subclínica ha sido definida como la presencia de neutrófilos en el lumen uterino sin descargas <sup>(24)</sup>.

Parte del problema para establecer un criterio de diagnóstico adecuado ha sido determinar el momento más apropiado del postparto para examinar las vacas por evidencias de endometritis. Como todas las vacas postparto tienen algún grado de inflamación uterina hasta el día 30 a 35, muchos investigadores ahora toman en cuenta parámetros de eficiencia reproductiva para evaluar protocolos de diagnóstico y tratamientos. Los resultados vistos han incluido la tasa de preñez relativa <sup>(10,12,14,16,17)</sup>, el intervalo parto-primer servicio <sup>(12,16,17)</sup>, el intervalo parto-concepción <sup>(16,12,17)</sup>, la tasa de preñez al primer servicio <sup>(12,16,17)</sup>, los servicios por preñez <sup>(10,16,17)</sup> y la tasa de preñez general <sup>(12,14)</sup>.

La tasa de preñez es un parámetro reproductivo relativamente nuevo que refleja más directamente la ganancia económica, mejor que decir la mediana de los días de vacía. La tasa de preñez es un valor de referencia que incorpora la tasa de servicio y la tasa de concepción en un lapso dado y debe ser el punto principal de la evaluación de la performance reproductiva en un establecimiento lechero moderno. La tasa de preñez puede ser definida como el porcentaje de vacas capaces de quedar preñadas en un lapso determinado y que quedan preñadas <sup>(6)</sup>. El lapso que más frecuentemente se usa es 21 días <sup>(6)</sup>.

### **Tratamiento en las endometritis**

Se tendrá que tener en cuenta, cuando se realice un tratamiento de endometritis algunos aspectos:

- 1º) el material purulento será un medio, hiperosmótico, hiperiónico, con alto contenido de potasio y fósforo, poco calcio, poco magnesio, la albúmina y las proteínas serán mas bajas que en el suero.
- 2º) el micro ambiente del sitio de la infección debe ser compatible con el fármaco elegido.



3º) El medio uterino es anaerobio, hay que tener en cuenta que algunos antibióticos no actúan en medios anaerobios.

4º) el efecto de casi todos los fármacos, es mejor cuando el microorganismo se encuentra en crecimiento y dividiéndose, momento en el que es más sensible. Cuando la infección se instala por mucho tiempo, la tasa de crecimiento bacteriano se reduce y la sensibilidad a los tratamientos se ve modificada.

La práctica de revisión ginecológica, debe ser entre los días 0 a 20 post parto, por las razones expuestas, pero también hay que recordar, que la intervención antes de este período, puede ser perjudicial, porque los antibióticos y soluciones desinfectantes son frenadores de la fagocitosis y este es el mejor instrumento, que posee el organismo para poder defenderse, debemos ser muy cuidadosos en la aplicación de terapéutica en vacas recién paridas.

Debemos recordar que la mayor pérdida en los hatos lecheros, se producen, por intervalos entre partos muy largos, que la única forma de modificarlo, es atacando el problema en su conjunto y desde el principio.

En muchos casos se pierden vacas de gran mérito productivo y fenotípico por no poder preñarlas y la causa de su venta, tal vez fue un mal manejo de su puerperio. Debemos ser muy conscientes que los primeros 100 días, marcan a fuego la vida de cada vaca y los primeros 30 días son la clave del manejo reproductivo.

El siguiente estudio tuvo como objetivo ver, como se comportaban las sales de CEFTIOFUR. (EXCENEL RTU y PECTIOFUR LPU) en vacas que presentaron problemas de endometritis en el momento de su revisión post parto y su costo por tratamiento.

### **Experiencia práctica profesional.**

En establos de la Comarca Lagunera La Flor y la Gloria, se aplicó EXCENEL RTU, como primera opción, a todas las vacas que tienen síntomas de metritis.

El producto se aplico con intervalos de 24 horas por tres y hasta cinco días seguidos y se evalúa el resultado con la observación de la secreción vaginal.

### **Evaluación y característica de las metritis presentadas por el grupo de vacas tratadas.**

La metritis postparto es una enfermedad severa que afecta negativamente la producción de leche y la reproducción, y pone a la vaca en riesgo de desarrollar numerosos desórdenes metabólicos que potencialmente comprometen su vida. La metritis es definida como una inflamación de las paredes musculares del útero y del endometrio.

La mayoría de los casos serios ocurren durante los primeros 10-14 días postparto y algunas veces son llamados metritis toxica puerperal, metritis aguda postparto o simplemente metritis puerperal.

La incidencia de metritis tóxica varía desde 2,2 % a 37,3 %. Las vacas afectadas exhiben diferentes grados de depresión, inapetencia y disminución de la producción de leche y están predispuestas a sufrir desórdenes de abomaso.

Los loquios normales son de color marrón-rojizo a blanco y no tienen un olor importante. La metritis se caracteriza por descargas uterinas fétidas, marrón rojizas. En realidad, las vacas afectadas pueden tener tanto olor que pueden ser detectadas cuando uno entra al lugar donde se encuentran. Otros signos clínicos incluyen depresión, menor apetito o anorexia, deshidratación y menor producción de leche.

Es común que tengan fiebre con temperaturas que fácilmente superan los 39,4°C. Por el contrario, muchas vacas normales pueden experimentar variaciones diarias en la temperatura corporal debidas a factores tales como la estación, momento del día, nivel de producción y edad, para nombrar algunos.

Por lo tanto, tratar vacas basado en la temperatura corporal solamente puede resultar en una gran cantidad de animales sanos tratados y al mismo tiempo una gran cantidad de animales enfermos sin tratamiento. Además, algunas vacas pueden tener las típicas descargas uterinas asociadas con la

metritis, sin estar sistémicamente enfermas. Estos animales probablemente sufren metritis subclínica. A menudo, un animal es presentado para examinar porque tiene una combinación de:

- 1) problemas para eliminar la placenta,
- 2) no come,
- 3) está deprimida, o
- 4) tiene una disminución de producción de leche.

La palpación rectal mostrará una gran cantidad de fluido en el útero con poco o nada de tono uterino.

Los característicos pliegues longitudinales que usualmente son palpables están ausentes. Los fluidos pueden ser detectados dentro del lumen uterino y pueden ser expulsados haciendo presión sobre el útero. Se recomienda precaución, ya que la palpación rectal es muy subjetiva y puede ser difícil diferenciar el útero que está en proceso de involución normal de una metritis postparto; especialmente en las primeras 2 semanas luego del parto.

### **Procedimiento experimental,**

Un total de 100 vacas con secreciones vaginales muco-purulentas se dividieron al azar en dos grupos:

Grupo 1: recibirán tratamiento con PECTIOFUR LPU a la dosis de 20 ml por vía Intramuscular con aplicación cada 24 horas por tres o cinco días.

Grupo 2: recibirán tratamiento con EXCENEL RTU a la dosis de 20 ml por vía Intramuscular con aplicación cada 24 horas por tres o cinco días.

Se registrará la apariencia de las secreciones vaginales una vez al día y se calificará como:

(+) hay mal olor o moco de color opaco.

(-) no hay mal olor o el moco es transparente

En el caso de que la vaca se califique (-) se suspenderá el tratamiento.

Al final de la evaluación se hará una tabla comparativa de los resultados de cada grupo y se comparará la efectividad de ambos productos.

En el caso de los animales que no presenten mejoría se apuntará en la tabla el cambio de tratamiento.

### **Las cefalosporinas.**

Son uno de los grupos de antimicrobianos más importantes y numerosos dentro de los  $\beta$  lactámicos, con formulaciones de uso oral y parenteral. Clínicamente se los ha clasificado en base a su desarrollo histórico, propiedades estructurales comunes y espectro antimicrobiano, en cuatro generaciones. Desde el punto de vista microbiológico, las cefalosporinas de primera generación muestran buena actividad frente a cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* sensible a cloxacilina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y enterobacterias no productoras de  $\beta$  lactamasas (cromosomales y/o plasmidiales).

Las cefalosporinas de segunda generación poseen gran actividad frente a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisserias* patógenas, mayor actividad frente a enterobacterias que las de primera generación, pero son menos activas frente a *S. aureus*. Las cefalosporinas de tercera generación constituyen uno de los grupos de antimicrobianos de mayor uso en la actualidad poseen gran actividad frente a bacilos Gram negativos tipo enterobacterias (excepto sobre cepas productoras de cefalosporinasas y/o  $\beta$  lactamasas de espectro extendido), *H. influenzae*, *Neisseria* spp, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, agregándose además en algunas de ellas acción frente a *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidima y S 89cefoperazona). Por otra parte, exhiben una pobre o nula acción frente a *S. aureus*.

Las cefalosporinas de cuarta generación, muestran potente actividad frente a bacilos Gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación y cepas productoras de  $\beta$  lactamasas de espectro extendido (BLEE).

La selección de la cefalosporina más apropiada para probar e informar en un antibiograma debe formar parte de una decisión conjunta entre el laboratorio de microbiología, infectólogo, farmacia, equipo médico y de control de infecciones intrahospitalarias.

Las consideraciones previas a la inclusión de un antimicrobiano en el antibiograma incluyen:

- Eficacia clínica probada según tipo de microorganismo y localización de la infección.
- Fármaco aprobado por la FDA (E.U.A.).
- Conocimiento de los patrones de susceptibilidad local.

- Costos.
- Minimizar la emergencia de resistencia.
- Propósitos de control de IIH.
- Considerar las sugerencias vigentes de NCCLS.

A lo anterior se suma la confiabilidad de los estudios de susceptibilidad in vitro en el laboratorio, con sus respectivos controles de calidad. Consideraciones en la selección de una cefalosporina según tipo de microorganismo.

### Origen y estructura.

Las cefalosporinas presentan estructura betalactámica siendo semisintéticas la mayoría. Su núcleo central corresponde al ácido 7 aminocefalosporánico, muy similar al ácido 6 aminopenicilánico propio de las penicilinas. El carácter hexagonal del anillo de tiazolidina confiere mayor estabilidad frente a lactamasas respecto de las penicilinas que presentan una configuración pentagonal del anillo citado. (Ver figura 1). Las sustituciones en R1 varían el espectro y las que se realizan en R2 confieren propiedades metabólicas o cinéticas. Tanto en penicilinas como en cefalosporinas, la ruptura del anillo betalactámico determina la pérdida de actividad antibacteriana, hecho que producen enzimas, betalactamasas, liberadas por diversas cepas y que constituye uno de los mecanismos más frecuentes de resistencia bacteriana.

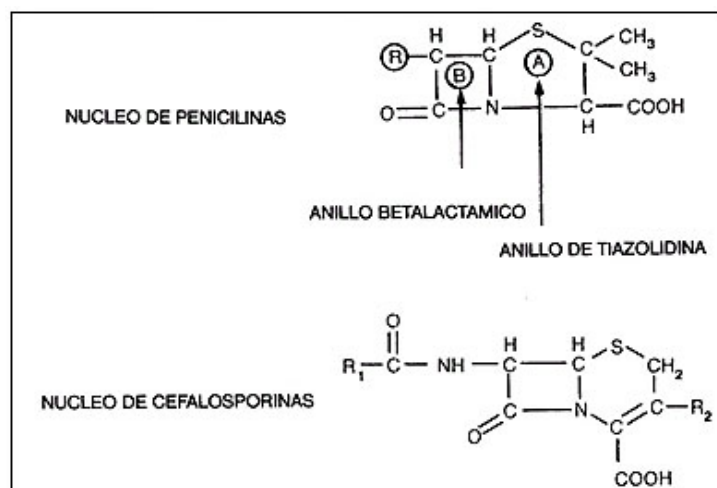


Figura 1: NÚCLEOS BÁSICOS DE PENICILINA (SUPERIOR) Y DE CEFALOSPORINAS (INFERIOR). Las betalactamasas de estafilococos y gam negativos escinden el anillo betalactámico de los antibióticos que no presentan estabilidad frente al ataque enzimático. Cloxacilina, Oxacilina y cefalosporina.

# PECTIOFUR LPU

Reg. SAGARPA Q-2782-080

**Inyectable**

Antibiótico

**FORMULA:**

**Cada ml contiene:**

Ceftiofur (como clorhidrato)..... 50 mg

Vehículo, c.b.p..... 1 ml



USO EN:

**DESCRIPCION:**

**PECTIOFUR LPU** es un antibiótico reconstituido listo para usar que contiene ceftiofur, brindando un amplio espectro bactericida siendo altamente efectivo contra gérmenes grampositivos y gramnegativos e incluso aquellas productoras de betalactamasas, interfiriendo con la síntesis de su pared celular.

## INDICACIONES DE USO:

**PECTIOFUR LPU** está indicado en el tratamiento de enfermedades de cerdos y bovinos causadas por microorganismos sensibles a la fórmula como: *Streptococcus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella choleraesuis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Staphylococcus aureus*. Agite el frasco antes de usar.

## VIA DE ADMINISTRACION:

**Porcinos:** Sólo intramuscular.

**Bovinos:** Subcutánea o intramuscular.

## DOSIFICACION Y RECOMENDACION:

**Cerdos:** 1-3 mg/kg = 1 a 3 ml/50 kg de peso corporal cada 24 horas durante 3 días.

**Bovinos:** 1-2 mg/kg = 1 a 2 ml/50 kg de peso corporal cada 24 horas durante 3 a 5 días como máximo.

## ADVERTENCIA:

Los animales tratados no deben ser sacrificados antes de las 24 horas siguientes al último tratamiento.

Almacene a temperatura de 15 a 30°C y protegido de la luz y la humedad. Una vez abierto, utilizar el total del frasco dentro de las siguientes dos semanas. Personas con antecedentes de alergia a las penicilinas o cefalosporinas deberán evitar su manejo. Su contacto con la piel y mucosas puede provocar sensibilización.

**PRESENTACION:** Frasco con 100 ml.



## EXCENEL RTU



Reg. SAGARPA Q-0794-060

### **Suspensión (oleosa) estéril**

Antibiótico

**FORMULA:** Clorhidrato de ceftiofur (50 mg en cada ml del producto).

Suspensión (oleosa) estéril.

Vial con 5 g en 100 ml.



### **USO EN:**

**DESCRIPCION:** EXCENEL RTU suspensión estéril (ceftiofur clorhidrato) lista para usarse, antibiótico bactericida, perteneciente al grupo de las cefalosporinas con actividad contra gérmenes gram (-) y gram (+) inclusive contra cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa.

### **INDICACIONES:**

**Cerdos:** Tratamiento y control de las enfermedades respiratorias de los cerdos (neumonía bacteriana), asociada con *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella choleraesuis* y *Streptococcus suis*.

**DOSIS:** 1 a 3 mg por kg de peso (1 a 3 ml/50 kg), cada 24 h, durante 3 a 5 días, I.M.

**Bovinos:** Para el tratamiento del complejo respiratorio bovino (CRB) causado por *Manheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* (antes *Haemophilus somnus*). Para el tratamiento de la necrobacilosis interdigital (Foot rot). Así como también para el tratamiento de la metritis.

**DOSIS:** 1 a 2 mg por kg de peso (1 a 2 ml/50 kg), cada 24 h, durante 3 días, I.M. o S.C.

**ADVERTENCIAS:** Almacénese a una temperatura estable entre 15 y 30°C. Agítese antes de usarse. Protéjase de la congelación. El contenido deberá usarse dentro de los 14 días posteriores a la extracción de la primera dosis.

**TIEMPO DE RETIRO:** 0 horas en leche, 4 días en carne.

**PRESENTACION:** Frasco de 100 ml con 50 mg/ml.

## Resultados.

De las 50 vacas tratadas con Exenel RTU y las 50 que se trataron con Pectiofur LPU se dividieron según el número de aplicaciones (de 3 a 5) que se necesitaron para obtener un resultado favorable y en las que se paso de 5 aplicaciones y que no presentaron mejoría con el tratamiento, Se les cambio el tratamiento por otro tipo de antibiótico.

Algunas vacas que empezaron el tratamiento se descartaron pues se mandaron a otro estable por dar positivo a otro tipo de problemas y no terminaron sus aplicaciones.

Tabla 1

	3 TRATAM.	4 TRATAM.	5 TRATAM.	2 TRATAM.	Cambio Tx.	Total
<b>PECTIOFUR</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	50
<b>%</b>	<b>40%</b>	<b>16%</b>	<b>18%</b>	<b>2%</b>	<b>24%</b>	<b>100%</b>
<b>EXENEL</b>	<b>16</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>22</b>	50
<b>%</b>	<b>32%</b>	<b>12%</b>	<b>10%</b>	<b>2%</b>	<b>44%</b>	<b>100%</b>

Esta tabla 1 muestra los resultados de la prueba realizada con Pectiofur y con Exenel así como el porcentaje que representa este mismo número de animales

## Costos:

Con **Pectiofur LPU** fueron un total de **200** Aplicaciones de 20ml c/u para un total de 50 Vacas lo que representa un gasto por aplicación de **\$33.00** y un total de **\$ 6,600** pesos con el precio especial.

Con **Exenel RTU** fueron un total de **204** Aplicaciones de 20ml c/u para un total de 50 Vacas lo que representa un gasto de **\$45.74** por Aplicación y un total de **\$ 9,330.96**



La suma del número de aplicaciones multiplicado por el tratamiento con Exenel si solo este se usara con las 100 vacas. Da un total de **404** aplicaciones x **\$45.74 = \$ 18,478.96** pesos

Y en el caso de que solo se hubiese usado Pectiofur LPU en las mismas 100 Vacas y con las mismas 404 Aplicaciones nos daría a **404** Aplicaciones x **\$33 = \$ 13,332** pesos

La diferencia de un tratamiento a otro es de **\$ 5,146.96** que seria un ahorro del **27.90 %** en los gastos de medicina dentro del establo.

En esta tabla 2 se muestran las vacas tratadas con **Pectiofur LPU** en la que se incluyen los siguientes datos como: Numero de vaca, el día del parto (**P-24**) o si presentaba Aborto y que día (**A-5**) y si venían con Retención Placentaria (**RP**), así como el primer día que se aplico tratamiento y el día que se dio de alta (OK) y el numero de Aplicaciones que se le dio a cada Vaca, las que están marcadas con una (**X**) son las Vacas que se cambiaron a otro tratamiento al no presentar mejoría.

Tabla 2

# VACA	DATOS	PRODUCTO	1er día.	FINAL	RESULT.	# DE TRATM.
3145	P-24	PECTIOFUR	01-Abr	04-Abr	OK	3
4134	P-19	PECTIOFUR	01-Abr	05-Abr	OK	4
190	P-1	PECTIOFUR	03-Abr	06-Abr	OK	3
3571-9042	P-28	PECTIOFUR	03-Abr	08-Abr	OK	5
4678	A-1	PECTIOFUR	04-Abr	08-Abr	OK	4
9040	P-29	PECTIOFUR	04-Abr	09-Abr	X	5
4371	P-29	PECTIOFUR	04-Abr	07-Abr	OK	3
4406	P-29	PECTIOFUR	05-Abr	08-Abr	OK	3
3290	A-4 RP.	PECTIOFUR	05-Abr	10-Abr	OK	5
434	A-5 RP	PECTIOFUR	06-Abr	11-Abr	X	5
724	A-5 RP	PECTIOFUR	06-Abr	11-Abr	X	5
7367	P-1	PECTIOFUR	07-Abr	10-Abr	OK	3
6414	P-2	PECTIOFUR	08-Abr	13-Abr	X	5

291	A-7	PECTIOFUR	08-Abr	12-Abr	OK	4
4216	P-1	PECTIOFUR	08-Abr	12-Abr	OK	4
3953	P-3	PECTIOFUR	09-Abr	12-Abr	OK	3
629	A-9 RP	PECTIOFUR	10-Abr	15-Abr	OK	5
9409	A-9 RP	PECTIOFUR	10-Abr	13-Abr	OK	3
3258	P-5	PECTIOFUR	11-Abr	13-Abr	OK	2
6496	A-16	PECTIOFUR	17-Abr	20-Abr	OK	3
3878	A-16 RP	PECTIOFUR	18-Abr	23-Abr	OK	5
167	P-14	PECTIOFUR	20-Abr	25-Abr	OK	5
7195	A-18	PECTIOFUR	21-Abr	24-Abr	OK	3
9472	P-15	PECTIOFUR	22-Abr	25-Abr	OK	3
3334	P-18	PECTIOFUR	23-Abr	29-Abr	X	6
350	P-18	PECTIOFUR	23-Abr	28-Abr	OK	5
9488	P-14	PECTIOFUR	24-Abr	27-Abr	OK	3
4165	P-13	PECTIOFUR	24-Abr	28-Abr	OK	4
144	A-19	PECTIOFUR	24-Abr	29-Abr	OK	5
7178	A-29 RP	PECTIOFUR	25-Abr	29-Abr	X	4
1971	A-24 RP	PECTIOFUR	25-Abr	30-Abr	OK	5
2981	P-19	PECTIOFUR	25-Abr	28-Abr	OK	3
6133/ 9594	P-21	PECTIOFUR	26-Abr	01-May	X	5
682	A-26 RP	PECTIOFUR	27-Abr	03-May	X	6
286	A-26 RP	PECTIOFUR	27-Abr	02-May	X	5
4553/ 9581	P-26	PECTIOFUR	27-Abr	02-May	OK	5
6927	P-24	PECTIOFUR	29-Abr	04-May	X	5
6302	P-25	PECTIOFUR	29-Abr	04-May	X	5
9573	P-23	PECTIOFUR	29-Abr	04-May	X	5
492	A-28 RP	PECTIOFUR	30-Abr	03-May	OK	3
4306/9716	P-29	PECTIOFUR	04-May	08-May	OK	4
2765	P-28	PECTIOFUR	06-May	09-May	OK	3
6648	P-6	PECTIOFUR	06-May	09-May	OK	3
9740	P-29	PECTIOFUR	07-May	11-May	OK	4

1194/9684	P-2	PECTIOFUR	07-May	10-May	OK	3
2589	P-29	PECTIOFUR	09-May	12-May	OK	3
716	A-9	PECTIOFUR	10-May	13-May	OK	3
5905	P-10	PECTIOFUR	11-May	14-May	OK	3
4588	P-4	PECTIOFUR	11-May	14-May	OK	3
9836	P-11	PECTIOFUR	18-May	22-May	OK	4

Total de Aplicaciones = 200

Tabla3. Se muestran las vacas tratadas con **Exenel RTU** en la que se incluyen los siguientes datos como: Numero de vaca, el día del parto (**P-24**) o si presentaba Aborto y que día (**A-5**) y si venían con Retención Placentaria (**RP**), así como el primer día que se aplico tratamiento y el día que se dio de alta (**OK**) y el numero de Aplicaciones que se le dio a cada Vaca, las que están marcadas con una (**X**) son las Vacas que se cambiaron a otro tratamiento al no presentar mejoría.

# VACA	DATOS	PRODUCTO	1er día.	FINAL	RESULT.	# DE TRATM.
4715		EXENEL	31-Mar	03-Abr	OK	3
7963		EXENEL	02-Abr	05-Abr	OK	3
6589	P-26	EXENEL	03-Abr	06-Abr	OK	3
4354	P-31	EXENEL	03-Abr	08-Abr	X	5
2184	P-1	EXENEL	04-Abr	09-Abr	OK	5
7227	A-4	EXENEL	04-Abr	07-Abr	X	3
374	A-4 RP.	EXENEL	05-Abr	10-Abr	X	5
4671	P-27	EXENEL	06-Abr	10-Abr	OK	4
6561	A-7	EXENEL	08-Abr	12-Abr	OK	4
4620	P-31	EXENEL	08-Abr	13-Abr	X	5
1727	P-2	EXENEL	09-Abr	12-Abr	OK	3
9253	P-31	EXENEL	09-Abr	12-Abr	OK	3
28	P-1	EXENEL	10-Abr	14-Abr	X	4

3713	P-7	EXENEL	11-Abr	14-Abr	OK	3
848	P-8 RP	EXENEL	11-Abr	17-Abr	X	5
1110	P-3	EXENEL	14-Abr	17-Abr	OK	3
6507	P-14 RP	EXENEL	15-Abr	18-Abr	OK	3
2347	P-7	EXENEL	16-Abr	19-Abr	OK	3
6752	A-16	EXENEL	16-Abr	20-Abr	X	4
3451	A-16 RP	EXENEL	17-Abr	20-Abr	OK	3
131	A-17 RP	EXENEL	18-Abr	22-Abr	X	4
9511	A-18	EXENEL	19-Abr	22-Abr	OK	3
4091	A-18 RP	EXENEL	20-Abr	24-Abr	X	4
3911	A-19	EXENEL	23-Abr	26-Abr	OK	3
7225	A-19	EXENEL	23-Abr	26-Abr	OK	3
6507	P-14	EXENEL	24-Abr	28-Abr	OK	4
5487	P-18	EXENEL	24-Abr	29-Abr	OK	5
533	A-24	EXENEL	25-Abr	01-May	X	6
1071	A-24 RP	EXENEL	25-Abr	29-Abr	X	4
1204	A-24 RP	EXENEL	25-Abr	01-May	X	6
9512	A-14 RP	EXENEL	25-Abr	30-Abr	OK	5
563	A-25 RP	EXENEL	26-Abr	29-Abr	OK	3
1356/9569	A-26	EXENEL	27-Abr	02-May	OK	5
7279	P-29	EXENEL	28-Abr	03-May	X	5
1743	P-28 RP	EXENEL	29-Abr	04-May	X	5
1106	A-28 RP	EXENEL	29-Abr	03-May	OK	4
3398	A-29 RP	EXENEL	30-Abr	06-May	X	6
1508	A-28 RP	EXENEL	29-Abr	02-May	OK	3
8230	A-4 RP	EXENEL	05-May	10-May	X	5
8184	A-4 RP	EXENEL	05-May	10-May	X	5
572	A-5 RP	EXENEL	06-May	11-May	X	5
9684	A-4 RP	EXENEL	06-May	11-May	X	5
3059	A-3	EXENEL	08-May	13-May	X	5
3229	A-29	EXENEL	11-May	16-May	X	5

1299	A-7	EXENEL	11-May	15-May	X	4
6389	P-12 RP	EXENEL	13-May	17-May	OK	4
3535	P-8	EXENEL	13-May	17-May	OK	4
3340	P-12 RP	EXENEL	13-May	15-May	OK	2
4634	P-8	EXENEL	14-May	17-May	OK	3
579	P-14 RP	EXENEL	15-May	20-May	OK	5
<b>Total Aplicaciones=</b>						<b>204</b>

Del total de 50 vacas tratadas con el **Exenel RTU** se obtuvieron los siguientes resultados

**1** = vaca que recibió **dos aplicaciones** con **Exenel** fue dada de alta al 3er día después de su chequeo.

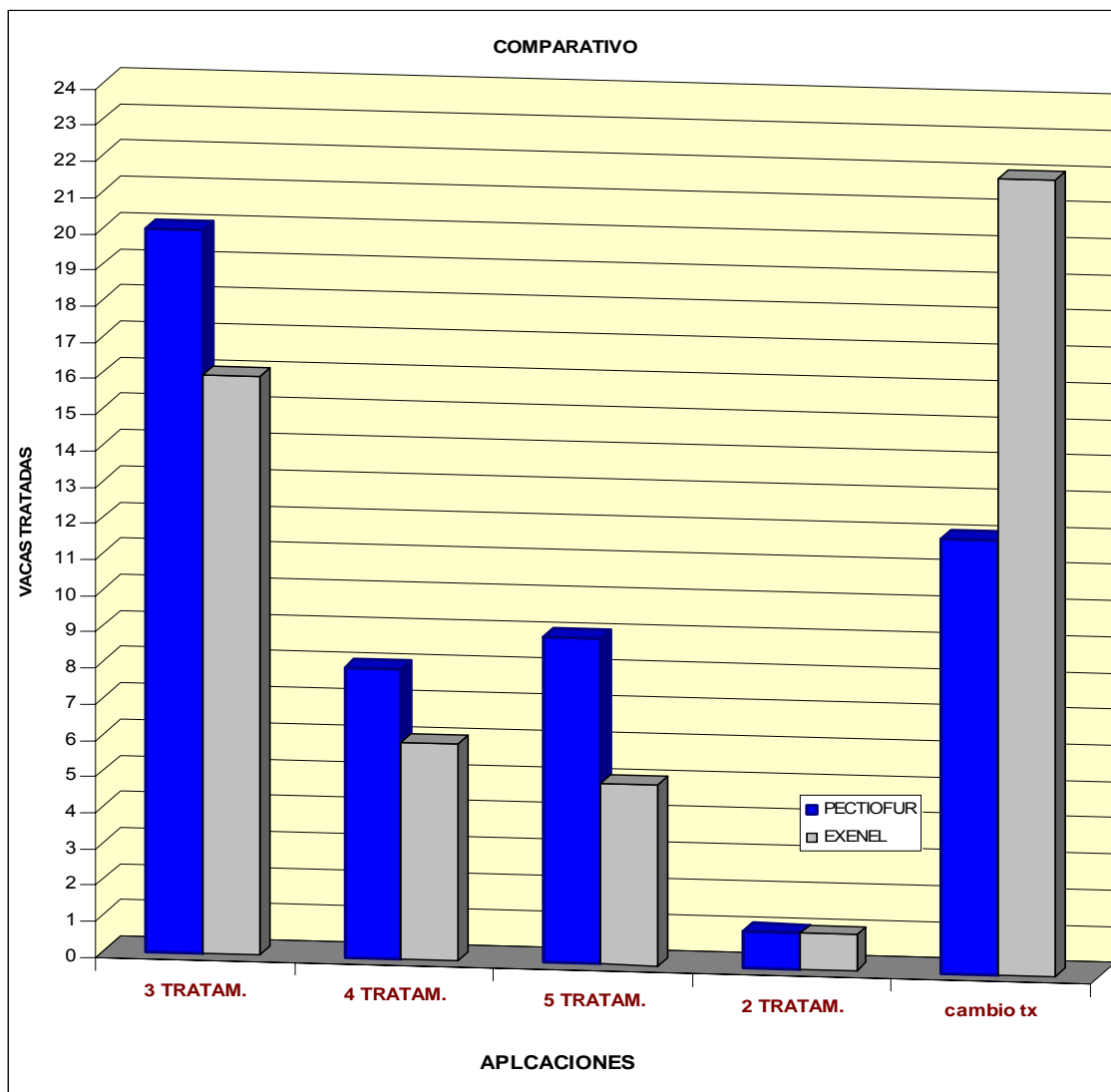
**16** = vacas que recibieron **tres aplicaciones** con **Exenel** fueron dadas de alta al 4to. día después de su chequeo.

**6** = vacas que recibieron **cuatro aplicaciones** con **Exenel** fueron dadas de alta al 5to día después de su chequeo

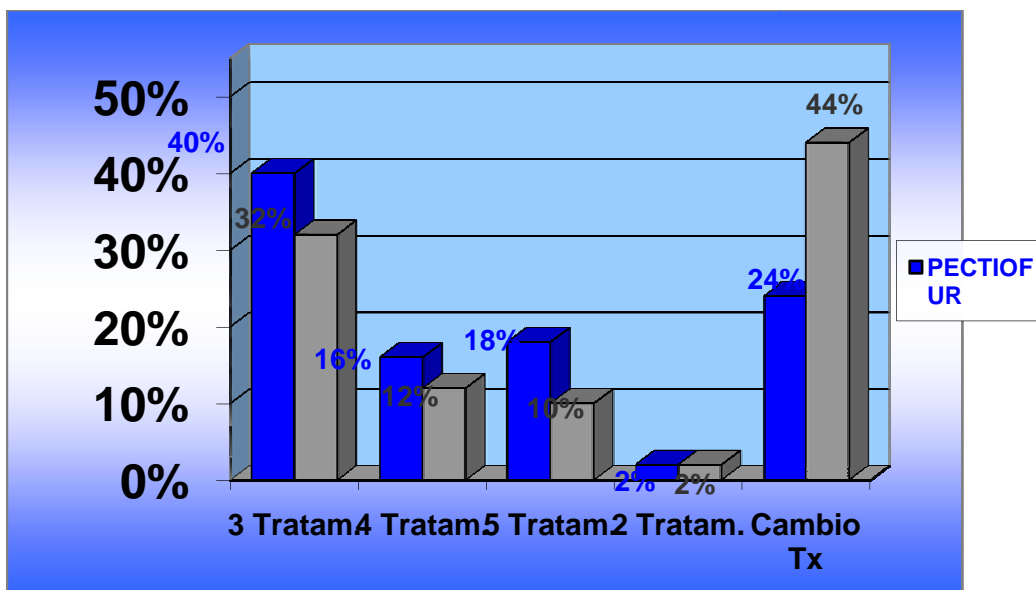
**5** = vacas que recibieron **cinco aplicaciones** con **Exenel** fueron dadas de alta al 6to día después de su chequeo.

**22** = vacas que recibieron mas de **cinco aplicaciones** con **Exenel** se les cambio el tratamiento a otro Antibiótico.

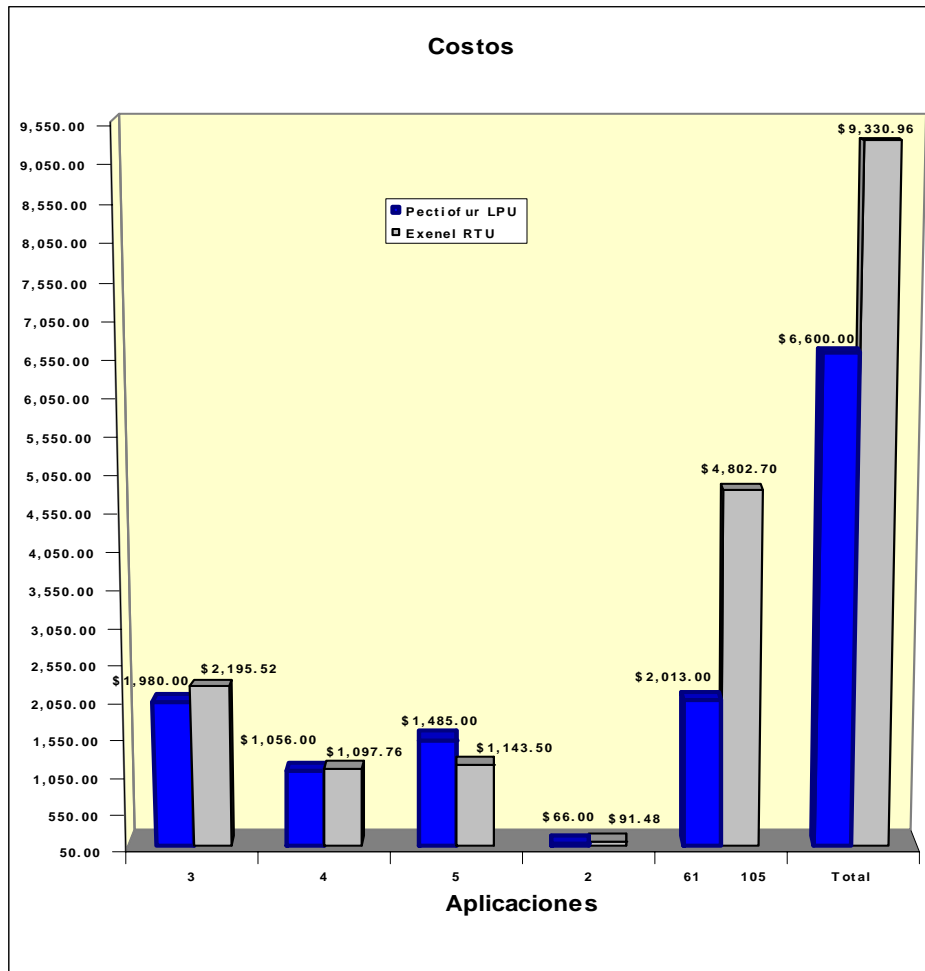
Grafica1.



Grafica 2.



Grafica 3.





## **Conclusiones.**

Los animales que se trataron con Pectiofur LPU mostraron una mejoría y resultados igual a los que presentaron los animales tratados con Exenel RTU con esto logramos el objetivo de esta prueba que era obtener datos y resultados que respaldaran y demostraran que el Pectiofur LPU es una muy buena opción para sustituir al ceftiofur de elección del establo.

Con los mismos resultados y con un menor costo el Pectiofur LPU se recomienda para uso dentro del establo La Flor, La Gloria y La Luna. Así como en el Cuadro base de sus Productos.

Con los resultados obtenidos y comparando los costos de un producto con otro. el Pectiofur LPU representa un ahorro del **27.90%** demostrando así las ventajas de utilizar nuestro Producto.

## Literatura Citada

1. Barlund, C.S., Carruthers, TD., Waldner, C.L., Palmer, C.W A comparison of 5 techniques for the diagnosis of postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology* (submitted).
2. Black, WD., MacKay, A.L., Doig, PA., Claxton, M.J. 1979. A study of drug residues in milk following intrauterine infusion of antibacterial drugs in lactating cows. *Can. Uet. J.* 20: 354-357.
3. Bondurant, R.H. 1999. Inflammation in the female reproductive tract. *J. Anim. Sci.* 82, Suppl. 2: 101-110.
4. Bretzlaff, K.N., Ott, R.S., Koritz, G.D., Bevill, R.E, Gustafsson, B.K., Davis, L.E. 1983. Distribution of oxytetracycline in the healthy and diseased postpartum genital tract of cows. *Am. J. Uet. Res.* 44: 760-768.
5. Elliot L, McMahan KJ, Grier HT, Marion GB. 1968. Uterus of the cow after parturition: bacterial content. *Am. J. Uet. Res.*; 29: 77-81.
6. Ferguson, J.D., Galligan, D.T 2000. Assessment of reproductive efficiency in dairy herds. *Comp. Contin. Educ. Prac. Vet.*; 22: S150-S159.
7. Frazer, GS. 2001. Hormonal therapy in the postpartum cow - days 1 to 10. Fact or fiction? *Proc. Annu. Mtg. Soc. Therio.*: 161-183.
8. Frazer, G.S. 2005. A rational basis for therapy in the sick postpartum cow. *Vet. Clin. Food Anim.*; 21: 523-568.
9. Gilbert. R.O., Shin, S.T, Guard, C.L., Erb, H.N. 1998. Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology* 49: 251. 10. Gilbert, R.O., Shin, S.T, Guard, C.L., Erb, H.N., Frajblat, M. 2005. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology* 64: 1879-1888.
11. Hendricks, K.E.M., Bartolome, J.A., Melendez, P, Risco, C., Archbald, L.E 2006. Effect of repeated administration of PGF<sub>2</sub> in the early post partum period on the prevalence of clinical endometritis and probability of pregnancy at first insemination in lactating dairy cows. *Theriogenology* 65: 1454-1464.
12. Kasimanickam, R., Duffield, TE, Foster, R.A., Gartley, C.J., Leslie, K.E., Walton, J.S., Johnson, WH. 2004. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 62: 9-23.
13. Kasimanickam, R., Cornwell, J.M., Nebel, R.L. 2005. Effect of presence of clinical and subclinical endometritis at the initiation of Presynch-Ovsynch program on the first service pregnancy in dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.*

14. Kasimanickam, R., Duffield, TE, Foster, R.A., Gartley, C.J., Leslie, K.E., Walton, J.S., Johnson, WH. 2005. The effect of a single administration of cephalosporin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology* 63: 818-830.
15. Kasimanickam, R., Duffield, TE, Foster, R.A., Gartley, C.J., Leslie, K.E., Walton, J.S., Johnson, WH. 2005. A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Can. Vet. J.*; 46: 255-259.
16. LeBlanc, S.J., Duffield, TE, Leslie, K.E., Bateman, K.G., Keefe, G.P, Walton, J.S., Johnson, WH. 2002. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci* 85: 2223-2236.
17. LeBlanc, S.J., Duffield, TE, Leslie, K.E., Bateman, K.G., Keefe, G.P, Walton, J.S., Johnson, WH. 2002. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85: 2237-2249.
18. Mateus, L., Lopes da Costa, L., Bernardo, F, Robalo Silva, J. 2002. Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows. *Reprod. Domest. Anim.*; 37:31-35.
19. Miller, H.V, Kimsey, PB., Kendrick, J.W, Darien, B., Doering, L., Franti, C., Horton, J. 1980. Endometritis of dairy cattle: diagnosis, treatment, and fertility. *The Bovine Practitioner* No. 15: 13-23.
20. Momont, H. 1996. The normal periparturient cow. *Am. Assoc. Bov. Prac. Proc.*; 29: 1-2.
21. Mortimer, R.G., Farin, PW, Stevens, R.D. 1997. Reproductive examination of the non-pregnant cow. In: Youngquist RS, editor. *Current therapy in theriogenology*. Philadelphia: WB Saunders Company; p. 268-275.
22. Paisley, L.G., Micklesen, WD., Anderson, PB. 1986. Mechanisms and therapy for retained membranes and uterine infections of cows: a review. *Theriogenology* 25: 353-381.
23. Sheldon, I.M., Noakes, D.E. 1998. Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet. Rec.*; 142: 575-579.
24. Sheldon, M.I., Lewis, G.S., LeBlanc, S., Gilbert, R.O. 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 65:1516-1530.
25. Studer, E., Morrow, D.A. 1978. Postpartum evaluation of bovine reproductive potential: comparison of findings from genital tract examination per rectum, uterine culture and endometrial biopsy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*; 172:489-494.
26. Wiltbank, M.C., Gümen, A., Sartori, R. 2002. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology* 57:21-52.

Brown, M.P; Gronwall, R.R. and Houston, A.E. (1986). Pharmacokinetics and body fluid and endometrial concentrations of cefoxitin in mares. *Am. J. Vet. Res.* 47, 1734-1737

Agountaf, e.a. 1988. "epidemiological and therapeutical approaches of milk cows metritis" rabat (moroco) feb. 88 124 p.

Badura r., Buczek a., Samborski z., Szymonis-szymanowski w., Twardon j. 1992. "the effect of technopathologically limited stress factors on the fertility of cattle". *dtw dtsh tierarzti wochenschr (germany)* 99 (5): 193-4.

Bottarelli, e., lucidi, e., cavirani, s., parmigiani, e. 1985. "indagini microbiologiche su feti abortiti ed organi genitali di bovine colpite da ipofertilità a carattere enzootico. *archivio veterinario italiano*. 36 (516): 135–144.

Bretzlaff, r. 1987. "rationale for treatment of endometritis in the dairy cow". *veterinary clinics of north america. food animal practice*. 3 (3): 593–606.

Campero, c.m., conoscluto, g., odriozola, e., moreira, a., lodeiro, r., garcia boulsson, r., hernaiz, r., 1992. "hallazgos clínicos, bacteriológicos e hispatológicos en vacas lecheras, asociadas con problemas reproductivos". *rev. de medicina veterinaria*. 6 (73):264–272.

Correa, m.t., erb, h., scarlett, j. 1983. "path analysis for seven postpartum disorders of holstein cows". *dairy sci*. 76: 1305–1312.

Diker, k.s., arda, m., izgur h. 1988. "isolation of acinetobacter calcoaceticus from cows with metritis" *journal of veterinary medicine*. 33: 8, 632–633.

Fredriksson, g., kindahl, h., alerius s. 1988 "uterine infections and impaired reproductive performance mediated through prostaglandin release" 11 th int. congr. in anim. reprod. and al dublin june 1988.

Gaimes, j. 1991. "la relación entre nutrición y fertilidad en rodeos lecheros". *therios*. 85 (17):258–266.

glauber, c. 1985. "factores climáticos y de manejo que afectan la fertilidad en vacas lecheras de ambiente tropical". *therios*. 30 (6): 352–357.

Grummer, r.r. 1993. "etiology of lipidrelated metabolic disorders in periparturient dairy cows". *j. dairy sci*. 76: 3882–3896.

Grunert, eberhard. 1991. "etiology and pathogenesis of retained bovine placenta". *current therapy theriogenology ii. d.a. morrow ed. w.b. saunders company*.

Hollis, e., smith, d., hillman, r., powers, a., white, m., pearson, e. 1994. "rates of diagnosis of six diseases of holstein cows during 15 day and 21 day intervals". *american journal of veterinary research*. 45 (2): 333–335.

Markusfeld, o (nir). 1993. "body measurement, metritis and postpartum performance of first lactation cows". *j. dairy sci*. 76: 3771–3777.

Montes, a.j., pugh, d.g. 1993. "aspectos clínicos de la metritis bovina postpartal". *therios*. 111 (23): 34–44

Noakes, d.e., wallace, l., smith, g.r. 1991. "bacteria; flora of the uterus of cows after calving on two hygienically contrasting farms". *vet. rec*. 128 (19) p.440–2.

Noakes, de, wallace, l.m., smith, gr. 1990. "pyometra in a friesan heifer; bacteriological and endometrial changes". *vet. record*. 126.20, 509, 9 ref

Olson, J.D., Ball I., Mortimer, R.G., Farin, P.W., Adney, W.S., Huffman, E.M. 1984. "Aspects of bacteriology and endocrinology of cows pyometra and retained fetal membranes". *Am. J. Vet. Res.* Nov. 1984 45 (11) p. 2251-5.

Craven, N; Anderson, J.C. and Jones, T.O. (1986). Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *Vet Rec.* 118, 290-291.

Daly, R.C. and Fitzgerald, R.H. (1982). A comparison of the pharmacokinetics of 5 cephalosporins in normal and osteomyelitic bone. *Orthop. Trans.* 6; 281-282.

Guerrini, V .H.; English, R B.; Filippich, L.J. Shuender, J. and Bourne, D.W.A. (1986). Pharmacokinetics of cefotaxime in the dog. *Vet. Rec.* 119, 81-83.

Gutiérrez, M.E. (1991). Estudio de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de cefalosporinas sobre cepas de *Staphylococcus aureus* betalactamasa positivas y negativas aisladas de mastitis clínica bovina. Memoria de Título, Facultad Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile, 38 pag.

Jenkins, W.L. (1986) Antimicrobial Therapy. En: *Current Veterinary Therapy. Food Animal Practice 2.* Editor, Howard, J.L., W.B. Saunders Co. Phil, USA, pp 8-23.

Ling, G .V. and Ruby, A.L. (1983). Cephalexin for oral treatment of canine urinary infection caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J.A V M.A.* 182, 1346-1347.

Mc Eniry, W.D. and Gorbach, S.L. (1987). Cephalosporins in surgery. *Prophylaxis and Surgery. Drugs* 34 (Suppl 2), 216-239.

Morris, D.D., Rukowski, J. and Lloyd, K.C.K. (1987). Therapy in two cases of neonatal foal septicaemia and meningitis with cefotaxime sodium. *Equine Vet J.* 19, 151-154.

Prescott, J.F and Baggot, J.D. (1988). Betalactam antibiotics: Penicillins, Cephalosporins and newer antibiotics. En: *Antimicrobial Therapy in veterinary medicine.* Blackwell Scientific Publications, Ox. U.K., pp 71-109.

Sandholm, M.; Kaartinen, L and Pyörälä, S. (1990). Bovine Mastitis - why does antibiotic therapy not always work. An overview. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 13, 248-260.

Thomson, T.D., Quay, J.F and Webber, J.A. (1984). Cephalosporin group of antimicrobial drugs. *J.A V M.A.* 185, 1109-1114.

Wilson, Cd. Agger, N., Gilbert, G.A.; Thomasson, C.A. and Tollings, ST. (1986). Field Trials with cefoperazone in the treatment of bovine clinical mastitis. Vet Rec 118, 17-19.

Williams, J.J. (1987). Classification of cephalosporins. Drugs 3 (Suppl 2) 15-22.

Zurich, L. (1988). Fármacos utilizados en mastitis. Apuntes IV Curso de Postgrado, Mastitis del Bovino y su Impacto Económico. Fac. Cs Vet y Pec. Universidad de Chile, pp 125-14

Pascal, a., frick, a., lindhe, b. 1990. "epidemiological study of several clinical diseases, reproductive performance and culling in primiparous swedish cattle". preventive veterinary medicine. 9:59-74.

Williamson, n.b. 1991. "the economic of reproductive herd health programs for dairy herd". current therapy theriogenology ii. d.a. morrow ed. w.b. saunders company.