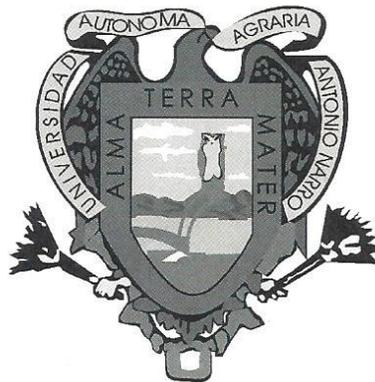


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**LAS CEFALOSPORINAS DE 3RA Y 4TA GENERACION EN
PROBLEMAS DE ENDOMETRITIS EN VACAS LECHERAS**

POR

DAVID CASTRO NOLASCO

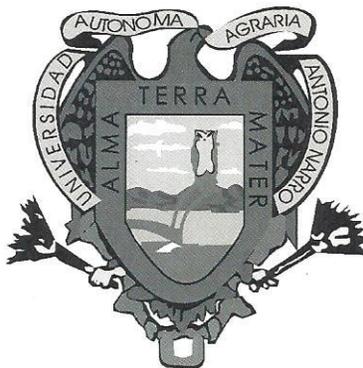
MONOGRAFÍA

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

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**LAS CEFALOSPORINAS DE 3RA Y 4TA GENERACION
EN PROBLEMAS DE ENDOMETRITIS EN VACAS
LECHERAS
POR**

DAVID CASTRO NOLASCO

MONOGRAFÍA

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

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR:

MVZ. Francisco J Carrillo Morales

CO ASESOR

MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO 2011

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**"LAS CEFALOSPORINAS DE 3RA Y 4TA GENERACION EN
PROBLEMAS DE ENDOMETRITIS EN VACAS LECHERAS"**

MONOGRAFÍA

Aprobado por el

PRESIDENTE DEL JURADO

M.V.Z. FRANCISCO J. CARRILLO MORALES

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

MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO



**Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal**

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO DE 2011

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



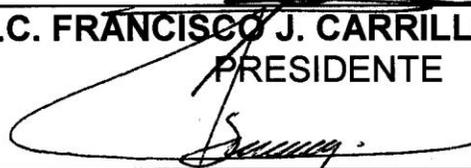
**"LAS CEFALOSPORINAS DE 3RA Y 4TA GENERACION EN
PROBLEMAS DE ENDOMETRITIS EN VACAS LECHERAS"**

MONOGRAFÍA

Aprobada por el H. Jurado Examinador



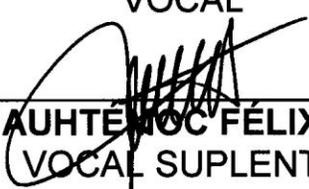
M.C. FRANCISCO J. CARRILLO MORALES
PRESIDENTE



M.V.Z. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO
VOCAL



M.C. JOSÉ LUIS FCO. SANDOVAL ELÍAS
VOCAL



MVZ. CUAUHTÉMOC FÉLIX ZORRILLA
VOCAL SUPLENTE

DEDICATORIA

Gracias padre mío, por todo el apoyo q siempre me brindaste, el cariño, la sabiduría y los momentos felices q siempre pasamos juntos, has de saber lo mucho que te extraño y te necesito, necesito de ti de tus sabios consejos

Hoy es un día muy especial, has de ver la culminación de mi carrera la cual esta dedicada a ti especialmente. Al esfuerzo que siempre desempeñaste en mi . Te amo y te pido sabiduría y fuerza para lograr mi trabajo gracias...

Índice:

Título.....	1
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Estructura química.....	2
Mecanismos de acción de las cefalosporinas.....	6
Alteraciones bioquímicas.....	6
Interacciones con otros fármacos.....	7
Uso clínico.....	7
Dosis y parámetros farmacocinéticos.....	8
Cefalosporinas de 2da. Generación.....	10
Espectro de actividad.....	11
Cefuroxima.....	11
Características farmacológicas de la cefuroxima.....	11
Cefuroxima como profilaxis.....	12
Cefalosporinas de 3ra. y 4ta. generación.....	12
Cefalosporinas de 3ra. generación más utilizadas.....	14
Cefalosporinas de 4ta. generación.....	16
Las Cefalosporinas como tratamiento para las endometitis y otros problemas.....	18
Conclusión.....	23
Referencias bibliográficas.....	24

Título.

Las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación en problemas de endometritis en vacas lecheras

RESUMEN:

Se hace una revisión actualizada de este grupo de bactericidas, se especifican sus propiedades farmacológicas y espectro de actividad antimicrobiana, por generaciones se hace especial referencia a los componentes más representativos de la tercera y cuarta generaciones, así como a las nuevas combinaciones con inhibidores de betalactamasas que amplían las posibilidades de estos antibacterianos. Las cefalosporinas son antibióticos similares a las penicilinas pero resultan más efectivas porque han mostrado tener una 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 está ensayando producir cefalosporinas de acción dual enlazando quinolonas a la posición 3' de la cefalosporina, lo cual resulta en un aumento de su 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-lactamasas tipo I. En la actualidad se está estudiando un nuevo grupo de estos antibióticos entre las que se encuentran el ceftazopran, cefpiramide, E 1100, FK 037 y DQ-2556 y han mostrado buenos resultados en el manejo de infecciones por gérmenes gram positivos y negativos especialmente en los casos de procesos de metritis en vacas lecheras en los que otros antibióticos han visto su uso limitado.

Palabras Clave: Antimicrobianos, Cefalosporinas de 3ra y 4ta generación
endometritis vacas lecheras

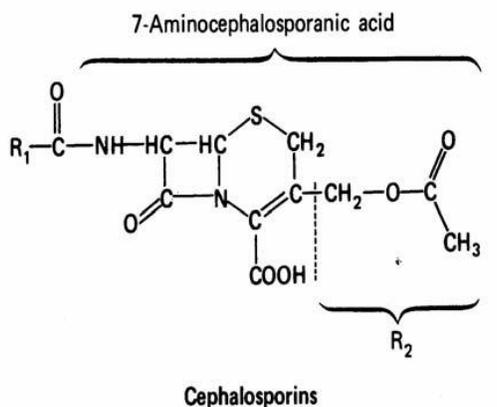
Las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación en problemas de endometritis en vacas lecheras

Introducción.

En el año 1945 el doctor Giuseppe Brotzu, en el agua del mar de la costa sur de Cagliari (Cerdeña) Italia, relacionó la buena salud de los bañistas de las aguas contaminadas del golfo de Cagliari con la acción de ciertos microorganismos productores de antimicrobianos, posteriormente en el año de 1948, Brotzu aisló al hongo *Cephalosporium acremonium*, de allí se obtuvieron tres antibióticos llamados: cefalosporinas P, N y C. De este último, se obtuvo el núcleo activo de la cefalosporina C; el ácido 7-amino cefalosporánico, del que por sustitución de sus cadenas laterales, se han aislado compuestos con mejor actividad antimicrobiana que la sustancia original.

Desde la comercialización de la cefalotina en el año 1962 las cefalosporinas han ascendido a una posición de distinción en el mundo de los antibióticos. La modificación de las cadenas laterales fijas al núcleo de la cefalosporina ha producido una extraordinaria proliferación de nuevos compuestos para uso clínico, y ha llegado a adquirir gran importancia en el tratamiento de las infecciones bacterianas por su relativa baja toxicidad, amplio espectro antibacteriano, actividad bactericida y actividad frente a betalactamasas.

ESTRUCTURA QUÍMICA.



Con el aislamiento del núcleo activo de las cefalosporinas, el ácido 7-aminocefalosporánico y con el agregado de cadenas laterales fue posible producir compuestos semisintéticos de actividad antibacteriana mucho mayor que la sustancia madre. Estos compuestos que contienen el ácido 7-aminocefalosporánico son relativamente estables en medio ácido diluido y sumamente resistente a las penicilinasas, cualquiera que sea la índole de sus cadenas laterales.

Las modificaciones en la posición 7 del anillo betalactámico alteran la actividad antibacteriana, y las sustituciones en la posición 3 del anillo de dihidrotiazina se asocian con cambios en el metabolismo y propiedades farmacocinéticas de las drogas.¹

Como ejemplo de lo escrito anteriormente tenemos que la presencia de un grupo iminometoxi en la posición 7 como se encuentra en la cefuroxima, cefotaxima, ceftizocima y ceftriazona confieren mayor estabilidad betalactámica con alguna pérdida de la actividad frente a grampositivos;² la ceftazidima tiene un grupo propilcarboxil en este sitio que produce mayor actividad frente a la *Pseudomona* pero reduce en grado mínimo su actividad contra microorganismos grampositivos.³

La cefoxitina y el cefotetán se distinguen por la presencia de un grupo metoxi en la posición 7 que al hablar en sentido estricto las identifica como cefamicinas, este grupo confiere resistencia a las betalactamasas de los gérmenes gramnegativos, aunque reduce la afinidad por las proteínas fijadoras de penicilinas.⁴

El ceftriaxone tiene una semidesintegración poco común relacionada con la presencia de una triacina en la posición 3.⁵ La cefalotina, cefapirina y cefotaxima se convierten en derivados desacetilados debido a que comparten un grupo acetoxi en dicha localización.⁶

La hipoprotobinemia y las reacciones similares a disulfirán se deben a la presencia de un grupo metiltiotetrazol en la posición 3 de cefamandol, cefotetán, cefoperazona y moxalactán.⁷

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS CÉFALOSPORINA

Las cefalosporinas pueden llegar a matar a las bacterias susceptibles y aunque su mecanismo de acción aún no se conoce completamente, existen conocimientos que permiten conocer el fenómeno básico.⁸⁻¹⁰

Las paredes celulares de las bacterias son esenciales para su crecimiento y desarrollo y el peptidoglicán es un componente heteropolimérico de dicha pared que asegura estabilidad mecánica rígida en virtud de su estructura de enrejado con abundantes uniones cruzadas, las cuales tienen características individuales para cada microorganismo; la biosíntesis del peptidoglicán involucra unas 30 enzimas y pueden considerarse 3 etapas, la tercera etapa o etapa de transpeptidación es la que ocurre por fuera de la membrana celular y produce el entrecruzamiento completo entre las 2 cadenas donde actúan los betalactámicos, e inhiben la enzima transpeptidasa encargada de este proceso y que inician los eventos que llevan a la lisis y muerte bacteriana.⁹⁻¹¹

Recientemente se han revelado en la membrana citoplasmática de las bacterias, múltiples proteínas, a las cuales se unen los betalactámicos

específicamente por enlaces covalentes, éstas se han dominado proteínas de unión a las penicillinas; varían de una especie bacteriana a otra y se clasifican de acuerdo con su número y peso molecular. Algunas de ellas parecen tener actividad transpeptidasa.

Se han observado cambios morfológicos, tales como la formación de esferoblastos osmóticamente estables, protoblastos y formas filamentosas no tabicadas donde se encuentra inhibida la división celular inducida por betalactámicos.^{10,11}

Su eficacia se relaciona más con el tiempo de actuación que con la concentración en el medio activo, son bactericidas de efecto lento sólo en fase de crecimiento bacteriano. Su efecto bactericida máximo es a concentraciones 4 veces superiores a la concentración inhibitoria mínima. El efecto posantibiótico dura aproximadamente 2 horas frente a cocos grampositivos, y es menor o inexistente ante los cocos gramnegativos.¹²

RESISTENCIA MICROBIANA.

El microorganismo puede ser intrínsecamente resistente debido a diferencias estructurales en las enzimas que son los objetivos de estas drogas; una especie sensible puede adquirir este tipo de resistencia por mutación, aunque este mecanismo es poco relevante en el caso de los antibióticos betalactámicos.

Otro mecanismo de resistencia es la no llegada del antimicrobiano a su sitio de acción. En el caso de las bacterias gramnegativas su estructura superficial es compleja y la membrana interna está cubierta por la membrana externa, lipopolisacáridos y la cápsula; la membrana externa funciona como una barrera impenetrable para ciertos antimicrobianos hidrófilos. Las betalactamasas son incapaces de inactivar algunos de estos antimicrobianos y pueden estar en grandes cantidades como ocurre con los gérmenes grampositivos. En las bacterias gramnegativas las betalactamasas están en cantidades más reducidas, pero situadas entre la membrana celular interna y externa y el lugar de síntesis

está en la parte externa de la membrana celular interna y su situación resulta estratégica pues protege de forma máxima dicho microorganismo.⁹⁻¹⁴

Las diferentes cefalosporinas varían en susceptibilidad a las betalactamasas producidas por diferentes especies bacterianas.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS CEFALOSPORINAS

CLÍNICOS

Tromboflebitis (1 %). Dolor en el lugar de la inyección intramuscular. Náuseas, vómitos y dolor abdominal (3 %) con los preparados orales. Diarrea inespecífica o por *Clostridium difficile*. Las cefalosporinas parenterales se excretan por la bilis (cefoperazona; ceftriaxona; moxalactán); causa diarrea en el 2 % de los casos; la ceftriaxona puede originar la aparición de barro biliar.

Reacciones de hipersensibilidad (2 %): prurito, exantema; anafilaxia, fiebre, enfermedad del suero, adenopatías. La incidencia es inferior a la observada con penicilina; alrededor del 10 % de pacientes alérgicos a la penicilina presenta alergia a las cefalosporinas. No se recomienda el empleo de cefalosporinas si existen antecedentes de anafilaxia a la penicilina; no se disponen de pruebas cutáneas que permitan predecir la existencia de alergia a las cefalosporinas.¹⁰⁻¹⁶ A dosis muy altas en presencia de insuficiencia renal pueden producir encefalopatía y convulsiones (excepcional). Nefritis intersticial, en particular en pacientes mayores de 60 años. Colonización y sobreinfección por *Candida sp* y *Enterococo*, con mayor frecuencia con cefoxitina.

Las cefalosporinas que tienen radical metiltiotetrazol en la posición 3 (cefamandol, cefmetazol, cefoperazona y cefotetán) pueden originar: reacción tipo disulfirán si el paciente ingiere alcohol, también bloquean la síntesis de protrombina y otros factores dependientes de la vitamina K, con el consiguiente riesgo de hemorragia, durante la administración de estas cefalosporinas a dosis

altas o por tiempo prolongado a pacientes ancianos debilitados, es necesario determinar periódicamente el tiempo de protrombina y administrar vitamina K.^{11,12}

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS.

Eosinofilia, neutropenia y excepcionalmente trombocitopenia, probablemente de naturaleza inmunológica, revierten al retirar el tratamiento. Prueba de Coombs directa positiva (excepcionalmente acompañada de hemólisis), aumento ligero de transaminasa y fosfatasas.¹⁰⁻¹² Pueden producir además falsos positivos en la determinación de glucosuria mediante pruebas de reducción de sulfato de cobre (benedict; fehling; clini ! test). La interferencia se produce sólo cuando la concentración urinaria de cefalosporina es superior a 600 mg/L, en general, solamente se alcanzan estos valores durante las primeras 4 horas que siguen a su administración.¹²

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS.

La cefoxitina y las cefalosporinas de primera generación pueden inducir la producción de betalactamasas cromosómicas. La administración conjunta con otros betalactámicos puede resultar antagónica. La asociación con aminoglicósidos es a menudo sinérgica, lo que es incompatible en la misma solución.

El probenecid reduce el aclaramiento renal de la mayoría de las cefalosporinas, excepto el de ceftacidima y cefaloridina que se eliminan exclusivamente por filtración glomerular.^{11,12}

USO CLÍNICO.

Las cefalosporinas de primera generación continúan siendo el antimicrobiano de elección para la terapéutica empírica como un solo fármaco en muchas enfermedades infecciosas adquiridas en nuestro medio. Por su actividad predominante frente a cocos grampositivos constituyen los antimicrobianos de primera línea en la mayor parte de las infecciones cutáneas y de los tejidos

blandos, excepto en las infecciones por úlcera de decúbito y en las de miembros inferiores de pacientes diabéticos en los cuales debemos usar antimicrobianos como una cobertura anaeróbica, son sumamente eficaces en el tratamiento de la sepsis urinaria y colecistitis no complicada al inhibir a la *Escherichia Coli*; *Proteus Mirabilis* y *Klebsiella Pneumoniae*.¹⁷⁻¹⁹

Son útiles también las cefalosporinas de primera generación en el tratamiento de neumonías, excepto en infecciones severas por *Haemophilus Influenzae* y *Klebsiella Pneumoniae*; aunque esta última es sensible in vitro es preferible usar cefalosporinas de generaciones más recientes, debido a que tienen una actividad superior frente a ellas.

Las cefalosporinas de primera generación son preferidas en la profilaxis quirúrgica de la cirugía torácica, ortopédica y abdominal, constituye la única excepción la cirugía colorrectal que requiere un antimicrobiano con actividad anaeróbica superior.^{20,21}

Nunca deben usarse cefalosporinas de primera generación en el caso de infecciones que afecten el sistema nervioso central, pues no alcanzan concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo aún cuando las meninges estén inflamadas.²²

La cefazolina surgió como el más popular de este grupo antimicrobiano al tener una vida media más prolongada y alcanzar concentraciones hícticas superiores.¹²

Su fórmula química es: C₁₄ H₁₃ N₈ NaO₄S₃. Es activa frente a cocos grampositivos (excepto *Enterococo* y *S. Aureus meticillín* - resistente). Activa frente a *Clostridium ssp* (excepto *C. Difficile*); *Neisseria spp*; *E. Coli*; *Klebsiella spp*; *P. Mirabilis*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* y bacilos gramnegativos anaerobios (*Fusobacterium spp* y *Bacteroides spp*, excepto *B. fragilis*). La concentración inhibitoria mínima (CIM) frente a la mayoría de las enterobacterias

sensibles es igual o inferior a 8 mg/L. Punto de corte: gérmenes sensibles CIM < 8 mg/L; resistentes CIM > 32 mg/L.

Dosis y parámetros farmacocinéticos:

Dosis : 0,5 - 2 g c/8 h IM/EV

Dosis : 50 a 100 mg/kg x día IM/EV en 3 dosis.

Pico sérico: 64 mg/L con 1 g IM, 180 mg/L con 1g EV

Vida media: 1,8 h Fijación proteica: 80 %

Eliminación renal en el 95 % (FG-ST), concentración urinaria pico superior a 2 g/L con 1 g EV.

Eliminación biliar 0,2 % concentración biliar 0,2 %, concentración de 100 mg/L con 1 g IM.

Dosis en situaciones especiales: en la insuficiencia renal con filtrado glomerular > 50 sin cambio.

Filtrado glomerular 10 - 50: 0,5 1 g/8-12 h

Filtrado glomerular < 10:0,5-1 g/día

Insuficiencia hepática sin cambio:

Embarazo: probablemente segura

Lactancia: se puede emplear

Interacción con otros fármacos y efectos secundarios: ver comentarios generales.

Incompatibilidades: en la misma solución con aminoglucósidos, eritromicina, cimetidina, teofilina y metilprednisolona.

Otro antimicrobiano perteneciente a este grupo utilizado en nuestro medio es la cefalexina. Su fórmula química $C_{16}H_{17}N_3O_4S$; H_2O .

Espectro: parecido al de la cefazolina pero con CIM frente a cocos grampositivos y bacilos gramnegativos alrededor de cuatro veces superior, es decir menos activa.

Dosis y parámetros farmacocinéticos.

Dosis del adulto: 1 a 2 g c/4 - 6 h EV biodisponibilidad 90 %.

Dosis del niño: 25 a 50mg x kg/día oral en 4 dosis.

Pico sérico: 18 mg/L con 0,5 x vía oral, 15 mg/L con 1 g IM o 70 mg/L con 1g EV.

Vida media 0,9 h. Fijación proteica 10 %.

Eliminación renal > 90 %. Concentración urinaria pico de 0,5 - 1 g/L con 0,5 g por vía oral.

Eliminación biliar 0,5 %. Concentración de 15 a 90 mg/L con 0,5 g oral.

Dosis en situaciones especiales:

Insuficiencia renal: filtrado glomerular > 50 sin cambio.

Insuficiencia renal: 10-50: 0,5 g c/8 h

Insuficiencia renal: < 10: 0,5 g c/12 h

Insuficiencia hepática sin cambio

Embarazo: probablemente segura.

Lactancia puede emplearse.

Interacción con otros fármacos y efectos secundarios: ver comentarios generales.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Se incluyen los siguientes compuestos:

- Cefuroxima
- Cefamandol
- Cefonicida
- Ceforanida
- Cefoxitina
- Cefotetán

- Cefmetazola
- Cefaclor
- Axetil cefuroxima

El cefaclor y la axetil cefuroxima aparecen como compuestos o preparados orales. El cefotetán y la cefoxitina (de la segunda generación) y el moxalactam (de la tercera generación) no son verdaderas cefalosporinas, son las llamadas cefamicinas que se caracterizan por tener un grupo metoxi en la posición 7.⁴

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Son activas contra los gérmenes que cubren la primera generación de cefalosporinas, pero además, amplían su espectro contra los gérmenes gramnegativos y algunos anaerobios.

Proteus indol positivo, Klebsiella y Enterobacter sp, son sensibles a los compuestos de esta generación. El cefamandol, cefuroxima, cefomicid y el cefaclor son eficaces contra *M. Catarrhalis* y *H. Influenzae*, incluye las cepas de este último productoras de betalactamasas.²³⁻²⁵ La cefoxitina y cefotetán tienen muy buena actividad antianaerobia, incluye al *bacteroides fragilis* (80-90 % de las cepas son sensibles). No ocurre así frente a *Enterobacter* y *H. Influenzae*. De forma general las cefalosporinas de segunda generación son poco activas frente a *Serratia, Pseudomona sp* y *Enterococos*.¹²

La cefuroxima constituye el único de estos medicamentos que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica en cantidades suficientes para ser útil.

CEFUROXIMA

De las cefalosporinas de segunda generación constituye el compuesto más utilizado en la práctica médica. Tiene el mismo espectro de actividad que la cefazolina, pero es mucho más estable frente a betalactamasas.²³⁻²⁵

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LA CEFUROXIMA

- Se elimina por el riñón

- Vida media de eliminación sérica de 80 minutos (prolongada) lo que permite utilizar intervalos de dosis de 8 a 12 horas.
- Penetra el LCR.
- Da cobertura contra los principales patógenos que causan infecciones posquirúrgicas: *Stafilococcus aureus*, *Stafilococcus epidermidis*, *Streptococcus piogenes*, *Streptococcus del grupo B*, *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.
- Fijación proteica ideal (33 %): sólo la parte libre del antibiótico (no fijada) es capaz de ejecutar la actividad antibacteriana, por lo tanto tiene el 67 % con capacidad de actuar.
- Magnífica penetración a los tejidos.
- Otros gérmenes sensibles a la cefuroxima son: *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussi*.

CEFUROXIMA COMO PROFILAXIS

Después de la cefazolina, la cefuroxima constituye dentro de la familia de las cefalosporinas el medicamento más utilizado en la profilaxis quirúrgica.

Cirugía cardiovascular: el Instituto de Cardiología de Houston, Texas, realizó un estudio comparativo con cefuroxima cefamandol y cefazolina. Los 3 medicamentos fueron efectivos como profilaxis, pero la cefuroxima tuvo mayor actividad contra gérmenes gramnegativos de los aparatos respiratorio y genitourinario.

Dosis: se administran 5 dosis de 1,5 g de cefuroxima EV, 30 minutos antes de la operación, después cada 12 h en el posoperatorio hasta las 48 horas.

Ortopedia: el uso profiláctico de la cefuroxima en la cirugía ortopédica ha disminuido el índice de infecciones profundas tardías, además, se puede utilizar de forma sistémica o en el cemento para huesos en la artroplastia.

Dosis recomendada: 1,5 g EV en la inducción anestésica, continuar con: 750 mg IM a las 6 y 12 horas después de la intervención quirúrgica.

Cirugía biliar: Se ha demostrado la reducción del índice de sepsis de la herida quirúrgica en la cirugía biliar electiva al utilizar 1,5 g de cefuroxima durante la inducción anestésica.

LAS CEFALOSPORINAS DE TERCERA Y CUARTA GENERACIÓN

Estas cefalosporinas poseen indudables ventajas sobre las anteriormente señaladas, aunque en su estructura bioquímica se diferencian poco pues poseen el mismo núcleo cefalosporánico que las de primera y segunda generación. Es un error pensar que por ser de generaciones más recientes son mejores que las anteriores; más bien consideramos que cada una de ellas se encuentran recomendadas en una línea específica de acción, ya que por sólo citar un ejemplo, la cefazolina probablemente constituya un medicamento de elección en pacientes ancianos, que no poseen gran daño renal, pero que tienen una sepsis respiratoria injertada en un pulmón ya dañado con una insuficiencia respiratoria crónica de tipo mixta.

Sin embargo, aun cuando lo mencionado es cierto, no cabe duda señalar que las cefalosporinas de esta llamada tercera generación constituyen una verdadera revolución dentro del arsenal terapéutico de estos últimos años, sus propiedades farmacocinéticas y su espectro antimicrobiano así lo confirman, su vida media prolongada de hasta 36 h con concentraciones óptimas en sangre, la posibilidad de administración por vía parenteral (EV o IM), así como su amplio poder bactericida (más activo frente a cocos grampositivos, mayor acción frente a bacterias gramnegativas y acción contra gérmenes anaerobios) son características que ofrecen al médico una nueva alternativa terapéutica.²⁶⁻³⁰

Es importante destacar la capacidad de difusión de estas drogas, tanto en tejidos blandos como óseos, interactuando además, a nivel de la barrera hematoencefálica en caso de sepsis de sistema nervioso central.^{27,31}

A continuación se mencionan sus propiedades más significativas:

1. Son muy activas y útiles en las infecciones nosocomiales, sobre todo contra los gérmenes del tipo de la *Klebsiella pneumoniae*.
2. Se utilizan ampliamente en los posoperatorios, fundamentalmente en los pacientes complicados con peritonitis (con reintervenciones programadas o abdomen abierto).
3. Se utiliza con frecuencia y aún con buenos resultados en la cirugía cardiovascular.
4. Es de amplia utilización en inflamaciones pélvicas o en pacientes ginecoobstétricas con dramas intraabdominales.
5. Es un medicamento de elección en las infecciones nosocomiales que ocurren por la vía de la cateterización venocentral.
6. Se puede utilizar con muy buenos resultados en las septicemias.
7. Se utiliza sola pero se puede asociar con otros antibióticos, sobre todo a los aminoglucósidos.

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN MÁS UTILIZADAS

CEFTRIAXONA

Probablemente a estas alturas valga la pena preguntarse)Qué es un antibiótico ideal? Podríamos respondernos que es aquél que tiene una buena difusión hacia diversos órganos y tejidos y que incluye su difusión a la barrera hematoencefálica, aquél cuya utilización sea parenteral y que se pueda utilizar tanto por la vía endovenosa como continuar posteriormente con la intramuscular y tal vez, por último, que además de un amplio espectro antibacteriano no encuentre mucha resistencia y pueda ser utilizado incluso como profilaxis perioperatoria con una vida media prolongada. Se analiza que la ceftriaxona actualmente constituye el antibiótico que reúne todos los requisitos que hemos mencionado, pero además, su nefrotoxicidad es mínima y se puede asociar con otros antibióticos incluyendo aminoglucósidos.^{8,34}

Indicación

Bacteriemias graves, septicemia, infecciones respiratorias, urinarias, ginecológicas, óseas, intraabdominales y del sistema nervioso central.

Organismos sensibles

Streptococos, Stafilococos, E. Coli, Klebsiella, Haemophilus influenzae, Proteus y enterobacterias y algunas cepas de *Pseudomona*.

Citamos las características que hacen que el ceftriaxone se considere de gran utilidad:

1. Fácil administración.
2. Alto poder bactericida.
3. Vida media prolongada.
4. Resistencia elevada a las betalactamasas.
5. Amplio espectro.
6. Útil en profilaxis.
7. Mínimos efectos colaterales.

CEFTIAZIDIMA

Considerada por algunos como antibiótico estratégico, pues es de los que se protegen del uso indiscriminado en el medio hospitalario. Se usa de forma controlada y se recomienda cuando se han transitado otros pasos en la política de antibiótico, y no se ha obtenido una respuesta adecuada.

Organismos sensibles

Streptococos, Stafilococos, E. Coli, Klebsiella, Haemophilus influenzae, Proteus y enterobacterias (especialmente Pseudomona sp) y *Bacteroides*.

CEFOTAXIME

Infecciones de vías respiratorias, urinarias, del SNC ginecológicas y en las septicemias.

Posología

De 1 a 2 g. cada 4 u 8 h. Se utiliza adecuadamente en las profilaxis perioperatoria.

Organismos sensibles

Streptococos, Stafilococos, E. Coli, Klebsiella, Haemophilus influenzae y Pseudomona

CEFTIZOXIMA

Indicaciones

Bacteriemias, septicemias, meningitis, infecciones respiratorias, ginecológicas, intraabdominales, óseas y articulares.

Posología

1 a 4 g cada 8 a 12 horas

Organismos sensibles

Streptococos, Stafilococos, E. Coli, Klebsiella, Haemophilus influenzae y Proteus enterobacterias.

A continuación relacionamos otras cefalosporinas de tercera generación de utilización no tan frecuente:

Cefixima

Proxetil

cepodoxima

Ceftibuten

Cefprozil

CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN

En los últimos años ha surgido una cuarta generación de cefalosporinas que aportan las siguientes ventajas terapéuticas:

1. Grupo betalactámico mucho más estable.
2. Mayor resistencia a betalactamasas.
3. Mayor penetración celular.
4. Más activa contra gérmenes anaerobios.
5. Mayor acción antipseudomona.
6. Penetra más del 90 % en tejidos no especializados y en tejidos especializados entre el 30 y el 90 %.

Las más utilizadas en el mercado son

1. Cefadizima.
2. Cefpiroma.
3. Cefepime.
4. Cefquinona.

De ellas el cefepime es el que ha gozado de mayor aceptación y utilidad en el tratamiento de sepsis polimicrobianas, donde se incluyen naturalmente gérmenes anaeróbicos.³²⁻³⁷

Algunas de estas cefalosporinas de cuarta generación han sido combinadas con inhibidores de betalactamasas como el tazobactán, lo que se traduce en una mayor estabilidad frente a los gérmenes capaces de producir estas enzimas y ampliar su cobertura antimicrobiana contra grampositivos, gramnegativos, también *enterobacterias* y anaerobios. Estos compuestos son: cefpiroma + tazobactam y cefquinona + tazobactam.

Para finalizar una última consideración. No siempre lo último es lo mejor, deseamos expresar con esta frase que el médico novel tiene con demasiada frecuencia la tentación de utilizar lo último de la farmacopea, o bien lo más

novedoso publicado en la actualidad científica más sofisticada,. Esto realmente es un error. Volvamos a la vieja política de la antibioticoterapia y tengamos presente que siempre es preciso una utilización racional y paulatina de los antibióticos para que no se cree una resistencia difícil de franquear. El mejor antibiótico no es el más novedoso, sino el que más se ajuste a las expectativas y necesidades de un determinado paciente, en un momento de su evolución. Las cefalosporinas no están exentas de esta regla de oro.

CEFALOSPORINAS COMO TRATAMIENTO PARA LAS ENDOMETRITIS Y OTROS PROBLEMAS.

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⁽⁶⁾.

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⁽¹⁶⁾ y un incrementado riesgo de rechazo debido a fallas reproductivas^(9, 16).

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 %⁽¹⁶⁾. 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⁽⁹⁾. 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.

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 dentro de las 3 a 6 semanas posteriores al parto, 3) ciclos estrales irregulares y 4) fallas para quedar preñada en un período determinado⁽²⁴⁾. 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⁽²⁴⁾. 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^(10,12,14,16,17), el intervalo parto-primer servicio^(12,16,17), el intervalo parto-concepción^(16,12,17), la tasa de preñez al primer servicio^(12,16,17), los servicios por preñez^(10,16,17) y la tasa de preñez general^(12,14). 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 ⁽⁶⁾. El lapso que más frecuentemente se usa es 21 días ⁽⁶⁾.

El tratamiento de endometritis se basa normalmente en dos regímenes diferentes, infusiones intrauterinas de antibióticos e inyección intramuscular de prostaglandina F2 α (PGF). Otros tratamientos, como la administración parenteral de estrógenos, parecen ser menos efectivos que la PGF ⁽²³⁾ y han mostrado que comprometen el desempeño reproductivo futuro ⁽⁷⁾.

La exposición del útero contaminado a la influencia hormonal de la progesterona ha mostrado favorecer el desarrollo de infecciones bacterianas. El fundamento para el tratamiento con PGF, o un análogo como el cloprostenol, es estimular los mecanismos de defensa uterinos causando la lisis del cuerpo lúteo (CL) y la eliminación de la mayor fuente de progesterona ^(11,13). Otro beneficio de la terapia con PGF es la estimulación de la contractilidad uterina que permite la expulsión de fluidos y bacterias ^(11,13). Sin embargo, el incremento en la contractilidad uterina asociada con la terapia con PGF en ausencia de un CL se cree que no tiene importancia ⁽⁸⁾. Kasimanickam y col. ⁽¹⁴⁾ mostraron que las vacas con endometritis subclínica tratadas con cloprostenol entre los días 20 y 33 de lactancia tuvieron un 70 % de mejoras en la chance de quedar preñadas comparado con sus contemporáneas no tratadas. El estado luteal en el momento del tratamiento no fue mencionado, sin embargo, basados en un reporte de Wiltbank y col. ⁽²⁶⁾ es presumible que un número de estos animales, todas Holstein Frisian, no tuviera evidencia de tejido luteal. El promedio de días a la primera ovulación de vacas Holstein (manejadas de forma similar) en el estudio de Wiltbank y col. fue $33,3 \pm 21,1$ ⁽²⁶⁾. Leblanc y col. ⁽¹⁷⁾ mostraron que el tratamiento de endometritis clínica con PGF entre los 20 y 26 días postparto en vacas sin CL palpable redujo el porcentaje de preñez comparado con las controles no tratadas. Las vacas tratadas con el mismo producto entre los 27 y 33 días postparto mostraron un 18 % de mejora en la tasa de preñez, sin tener en cuenta el estado luteal; y las vacas con CL palpable tuvieron una respuesta aún mejor. Estos autores especularon

que la razón del aparente efecto adverso de la terapia con PGF más temprano en el período postparto fue que causa una lisis prematura del tejido luteal que es necesaria para restablecer la función normal del eje hipotálamo-hipófisisogonadal. En otro estudio reciente, el tratamiento de 114 vacas con dos inyecciones de PGF separadas por 8 hs en los días 7 y 14 postparto, seguidas de una inyección única los días 22 y 58 no tuvo efecto sobre la tasa de preñez al primer servicio realizado a los 130-134 días postparto ⁽¹¹⁾. Dado que hubo un lapso muy grande desde el tratamiento hasta la inseminación, parece probable que cualquier efecto negativo del tratamiento con PGF o de la endometritis pudo haberse resuelto mucho tiempo antes. De todas formas, la mayoría de la evidencia parece sugerir que el tratamiento de la endometritis con PGF es benéfico, especialmente si hay un CL. Recientemente se ha demostrado que la chance de quedar preñada al primer servicio fue la misma cuando se usó un protocolo de Presynch-Ovsynch en vacas normales y en aquellas diagnosticadas con endometritis. El protocolo consiste en 2 inyecciones de PGF separadas por 14 días, comenzando a los 35-42 días postparto, seguido por el protocolo Ovsynch, comenzando 14 días después de la segunda inyección de PGF (13). Aunque es difícil estar seguro, estos resultados parecen dar soporte a los efectos benéficos de la terapia con PGF repetida para el tratamiento de la endometritis en vacas.

La oxitetraciclina ha sido el agente más infundido dentro del útero de vacas. Es pobremente absorbida dentro de las capas más profundas de la pared del útero ^(4,23), si bien son logradas y mantenidas altas concentraciones en el endometrio ^(22,23). Sin embargo, las mayores desventajas de la oxitetraciclina son los períodos de retiro antes de la faena y de la utilización de la leche ⁽²⁾; una cuestión que puede ser muy costosa para los productores lecheros. Como resultado, la cefapirina benzatínica (Metricure, Intervet, Boxmeer, Holanda), como no tiene requerimientos de un período de retiro para la leche, ha reemplazado en gran medida a la oxitetraciclina como droga de elección para la infusión uterina en Norte América. La cefapirina es una cefalosporina de primera generación, efectiva contra la mayoría de los organismos gram-positivos y gram-negativos anaeróbicos.

con 500 mg de cefapirina benzatínica en 19,6 g de crema y una pipeta de infusión⁽¹⁷⁾. En un estudio en el que se usaron 316 vacas con endometritis clínica, el tratamiento con cefapirina entre los 27 y 33 días postparto resultó en un 63 % de incremento de la probabilidad de quedar preñadas y un 29 % de reducción en el tiempo a la preñez, comparado con vacas contemporáneas no tratadas⁽¹⁷⁾. En este mismo estudio se vio que el tratamiento de vacas con endometritis con menos de 27 días en lactancia no acortó significativamente el tiempo a la preñez. Estos autores especularon que esto fue debido al gran número de animales que se recuperaron espontáneamente de la endometritis (17). Kasinmanickam y col.⁽¹⁶⁾ utilizaron 228 vacas con 20 y 33 días en lactancia, evaluadas como libres de endometritis clínica (sin evidencias de descargas uterinas), en un estudio para evaluar el efecto de la infusión uterina de 500 mg de cefapirina o una inyección de cloprostenol im. Las muestras de citología endometrial fueron colectadas usando la técnica de cytobrush en todas las vacas y se realizó ultrasonografía en un subgrupo de vacas antes de su asignación a uno de los grupos tratamiento. Las vacas fueron clasificadas como con endometritis subclínica si encontraron >18 % de neutrófilos en la examinación ginecológica o fluido en el útero determinado por ultrasonografía. Independientemente del estado de la endometritis, todas las vacas tratadas con cefapirina y cloprostenol, incluyendo las vacas sin evidencias de endometritis subclínica, mostraron un incremento del 62 a 63 % de la tasa de preñez comparado con los animales control. Las vacas con endometritis subclínica mostraron un incremento de la tasa de preñez del 70 y 89 % y una disminución significativa de la mediana de los días de vacía cuando fueron tratadas con cefapirina y cloprostenol, respectivamente, comparadas con los animales control. Kasinamickam y col.⁽¹⁴⁾ también mostraron que no hubo beneficios al tratar vacas sin endometritis subclínica con cefapirina o cloprostenol⁽¹⁴⁾. Estos autores concluyeron que el esfuerzo para identificar las vacas con endometritis clínica o subclínica para su tratamiento dependerá del costo de los test de diagnóstico, el costo del tratamiento, el desempeño reproductivo del rodeo y la prevalencia de la enfermedad⁽¹⁴⁾.

Numerosos antibióticos y antisépticos han sido utilizados para tratar la endometritis. Los ejemplos incluyen penicilina, gentamicina y dehidroestreptomicina, intrauterina y parenteral. Muchos han demostrado no ser efectivos para el tratamiento de las condiciones uterinas, mientras que el desempeño de otros es difícil de interpretar debido a la falta de criterios diagnósticos consistentes y claros^(14,22).

CONCLUSIÓN

La endometritis postparto en vacas lecheras es una enfermedad de elevada prevalencia y económicamente importante. La vaginoscopía y la ultrasonografía deberían ser usadas como herramientas de diagnóstico rápidas a campo en vacas con >27 días en lactancia y la citología por cytobrush cuando se evalúan resultados de tratamientos en protocolos de investigación. El tratamiento de endometritis debería basarse en infusiones intrauterinas con cefapirina o inyección intramuscular de PGF y la respuesta es más probable que sea benéfica cuando los animales son tratados luego de los 30 días en lactancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoffman F. Microbiología y farmacocinética de las cefalosporinas parenterales. Basilea: La Roche, 1984:1-44.
2. Neu HC. Antibacterial activity of desacetylcefotaxime alone and in combination with cefotaxime. Rev Infect Dis 1978;4:S374-378.
3. Hynneck NL, Berardi RR, Johnson RM. Interference of cephalosporins and cefoxitin with serum creatinine determination. Am J Hosp Pharm 1981;38:1348-52.
4. Ohya S, Yamasaki M, Sugamara S. Effect of 7 alfa substitution of cepheims on their betalactamase stability and affinity for penicillin-binding proteins in *Morgarella Morganii*. Antimicrob Agent Chemother 1983;23:522-5.
5. Patel IH, Kaplan SA. Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in humans. Am J Med 1984;77:17-25.
6. Neu HC. Relation of structural properties of betalactam antibiotics to antibacterial activity. Am J Med 1985;79(20):3-13.
7. Sattelr FR, Weitekamp MR, Ballard JO. Potential for bleeding with new betalactam antibiotics. Amn Intern Med 1986;105:924-31.
8. Schlessinger D, ed. Microbiology-1977. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1977:186-195.
9. Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. La Habana: 1981;t2:1109-10. (Edición Revolucionaria).
10. Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición Panamericana, 9 ed. 1996;vol 2:1158-66. Barcelona.
11. Cuesta EC. Manual de farmacología. Antimicrobianos betalactámicos. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1988;57-65.
12. Mensa Puello J, Prats Pastor G. Guía de la terapéutica antimicrobiana. Masson, 1995;219-27.
13. Benveniste R, Davies J. Mechanisms of antibiotics resistance in bacteria. Annu Rev Biochem 42:471-506.
14. Richmond MH. Factor influencing the antibacterial action of betalactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1978;4:1-14.
15. Adkinson NF Jr, Saxon A, Spence MR, Cross-alergenicity and immunogenicity of Aztreonam. Rev Infect Dis 1985;74:5613-21.
16. Meyer BR. Comparative toxicities of third generation cephalosporin. Am J Med 1985;79:96-103.
17. Griffith RS, Black HR. Cephalothin. A new antibiotic. JAMA 1964;189:823-8.
18. Torck M, Anderson KN, Smith RH. Laboratory and clinical evaluation of a new antibiotic: cephalothin. Ann Intern Med 1965;63:199-211.
19. Weinstein L, Kaplan K, Chang TW. Treatment of infections in man with cephalothin. JAMA 1964;189:829-32.
20. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Med letter 1983;25:113-6.
21. Birnbaum J, Stapley ED, Miller AK, Cefoxitin, semisynthetic cephamycin: a microbiologic overview. J Antimicrob Chemother 1978;4:15-32.

22. Vianna NJ, Kaye D. Penetration of cephalothin in to spinal fluid. *Am J Med Sci* 1967;254:216-20.
23. Ball AP, Brookes GP, Farrell ID. Studies with cefuroxime: a new betalactamace! !resistant cephalosporin. *Chemotherapy* 1979;25: 214-21.
24. Hanninen P, Saarimasa H, Clinical profile of cefuroxime in 64. *Proc R Soc Med* 1977;70: (Suppl 9):111-7.
25. Barriere SL, Hatheway GJ. Pharmacokinetics of cefonicid. A new broad spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:935-8.
26. Bergan T. Pharmacokinetic properties of the cephalosporin. *Drugs* 1987;34 (Suppl 2):89.
27. Norrby SR. Role of the cephalosporin in the treatment of bacterial meningitis in adults. *Am J Med* 1985;79 (Suppl. 20):56.
28. Cunha BA. Third-generation cephalosporin: a review. *Clin Ther* 1992;14:616.
29. Neu HC. The pharmacokinetic of the cephalosporin: significance in clinical practice. *Bull NY Acad Med* 1984;60:327.
30. Thornsberry C. Review of *in vitro* activity of third-generation cephalosporins and other new betalactam antibiotic against clinical important bacteria. *Am J Med* 1985;79:14.
31. Neu HC. Cephalosporin in the treatment of meningitis. *Drugs* 1987;34:135.
32. Barbhaiya RH, Knupp CA, Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:268.
33. Kovarik JM, Ter Maaten JC, Pharmacokinetics of cefepime in patients with respiratory tracts infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1885.
34. Tauber MG, Hacbarth CJ. New cephalosporin, cefotaxime, cefpimizole, BMY 28142, and HR 810 in experimental *pneumo-coccal* meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:340.
35. Barbhaiya RH, Knupp CA. Effects of age and gender on pharmacokinetic of cefepime. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1181.
36. Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum cephalosporin antibiotic. *Am J Med* 1993;95 (Suppl. 40):67.
37. Grassi GG, Grassi C. Cefepime: overview of activity *in vitro* and *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Suppl. B):87.

Referencias para edometritis.

- 38.1. 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).
- 39.2. 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.

- 40.3. Bondurant, R.H. 1999. Inflammation in the female reproductive tract. *J. Anim. Sci.* 82, Suppl. 2: 101-110.
- 41.4. Bretzlaff, K.N., Ott, R.S., Koritz, G.D., Bevell, 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.
- 42.5. Elliot L, McMahon KJ, Grier HT, Marion GB. 1968. Uterus of the cow after parturition: bacterial content. *Am. J. Uet. Res.*; 29: 77-81.
- 43.6. Ferguson, J.D., Galligan, D.T 2000. Assessment of reproductive efficiency in dairy herds. *Comp. Contin. Educ. Prac. Vet.*; 22: S150-S159.
- 44.7. Frazer, GS. 2001. Hormonal therapy in the postpartum cow - days 1 to 10. Fact or fiction? *Proc. Annu. Mtg. Soc. Therio.*: 161-183.
- 45.8. Frazer, G.S. 2005. A rational basis for therapy in the sick postpartum cow. *Vet. Clin. Food Anim.*; 21: 523-568.
46. 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.
47. 10.Hendricks, K.E.M., Bartolome, J.A., Melendez, P, Risco, C., Archbald, L.E 2006. Effect of repeated administration of PGF2? 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.
- 48.11.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.

- 49.13. 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 cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology* 63: 818-830.
- 50.14. 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.
- 51.15. 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.
52. 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.
- 53.16. 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.
- 54.17. 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.
- 55.18. Momont, H. 1996. The normal periparturient cow. *Am. Assoc. Bov. Prac. Proc.*; 29: 1-2.
- 56.19. 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.
- 57.18. 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.
- 58.23. Sheldon, I.M., Noakes, D.E. 1998. Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet. Rec.*; 142: 575-579.
- 59.24. Sheldon, M.I., Lewis, G.S., LeBlanc, S., Gilbert, R.O. 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 65:1516-1530.
- 60.25. 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.
- 61.26. Wiltbank, M.C., Gümen, A., Sartori, R. 2002. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology* 57:21-52.