

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**“EVALUACIÓN DE UNA CEFALOSPORINA DE 4ª. GENERACIÓN  
EN PROBLEMAS INFECCIOSOS EN VACAS LECHERAS”**

**PRESENTADA POR**

**Paulino Alejandro Bernal Medina**

**MONOGRAFÍA**

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

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**ASESOR:**

**MVZ. MC. Francisco J Carrillo Morales**

**CO ASESOR:**

**MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO**

**TORREÓN, COAHUILA**

**NOVIEMBRE 2011**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**“EVALUACIÓN DE UNA CEFALOSPORINA DE 4ª. GENERACIÓN  
EN PROBLEMAS INFECCIOSOS EN VACAS LECHERAS”**

**POR**

**Paulino Alejandro Bernal Medina**

**MONOGRAFÍA**

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

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUILA**

**NOVIEMBRE 2011**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

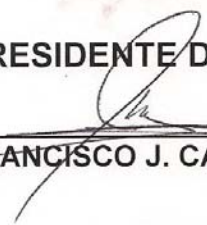


**“EVALUACIÓN DE UNA CEFALOSPORINA DE 4ª. GENERACIÓN  
EN PROBLEMAS INFECCIOSOS EN VACAS LECHERAS”**

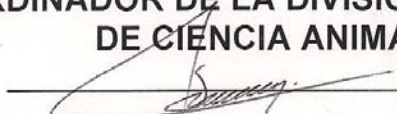
**MONOGRAFÍA**

Aprobada por el

**PRESIDENTE DEL JURADO**

  
**MVZ. 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**

**NOVIEMBRE 2011**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA**


**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**




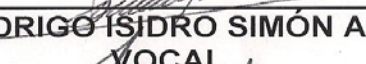
**“EVALUACIÓN DE UNA CEFALOSPORINA DE 4ª. GENERACIÓN  
EN PROBLEMAS INFECCIOSOS EN VACAS LECHERAS”**

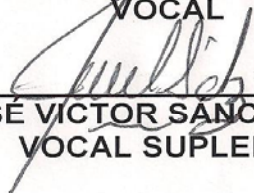
**MONOGRAFÍA**

Aprobada por el H. Jurado examinador

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

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

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

  
\_\_\_\_\_  
**MVZ. JOSÉ VÍCTOR SÁNCHEZ MIJARES  
VOCAL SUPLENTE**

**TORREÓN, COAHUILA**

**NOVIEMBRE 2011**

## AGRADECIMIENTOS

A mis tías y hermanos por su apoyo en especial a la señora **refugio medina mata** por el importante apoyo que me brindo en esta etapa y por esos ánimos por eso y más este logro es de todos ustedes gracias por todo.

## DEDICADO PARA MIS PADRES Y MI HIJO

A mi padre **P.B.A**: que aun que ya no está conmigo desde el cielo me animo a seguir adelante siempre recordando sus consejos los cuales fortalecieron mi ánimo de querer verme realizado hoy como un profesionista por eso y mucho mas esto es para ti.

A mi madre **S.M.M**: por ser esa persona que siempre está a mi lado dándome ánimos apoyándome en decisiones buenas o malas por la constancia y sufrimientos para verme realizado hoy este es un regalo gracias mama te amo.

A mi hijo **A.A.B.S**: por haber sido el catalizador que me animo a seguir adelante cuando creí que ya no podría completar esta fase de mi vida gracias campeón te amo.

Índice:	
Agradecimientos.....	i
Dedicatorias.....	i
Título.....	1
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Estructura química.....	2
Antecedentes.....	2
Descripción.....	3
Mecanismos de acción.....	4
De las generaciones de las Cefalosporinas.....	4
Clasificación y estructura química.....	4
Espectro antibacteriano.....	8
Las monobactamas.....	10
El monobactam.....	12
Cefalosporinas de 4ta generación.....	13
Antecedentes de la ceftquinoma.....	14
Un estudio de abstinencia y tolerancia en ganado vacuno.....	16
Preparación de la formulación.....	18
Recogida de tejidos.....	19
Cefalosporinas de última generación.....	24
Mecanismos de acción.....	25
Resistencia microbiana.....	26
Efectos secundarios.....	27
Alteraciones bioquímicas.....	28
Interacciones con otros fármacos.....	28
Cefalosporinas de 3era generación más utilizadas.....	30
Cefalosporinas de 4ta generación.....	32
Principales cefalosporinas de 4ta generación.....	33
Cefalosporinas en el tratamiento de endometritis otros problemas en vacas lecheras.....	35
Metritis post-partos en vacas lecheras.....	35
Involución uterina.....	35
Diagnóstico.....	37
Factores de riesgo.....	38
Bibliografía.....	45

## **“EVALUACIÓN DE UNA CEFALOSPORINA DE 4ª. GENERACIÓN EN PROBLEMAS INFECCIOSOS EN VACAS LECHERAS”**

### **RESUMEN:**

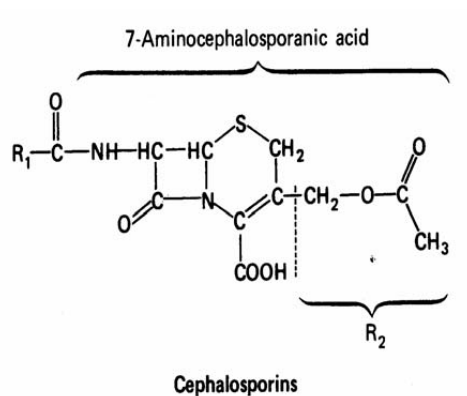
Se hace una revisión actualizada de este grupo de betalactámicos, se especifican sus propiedades farmacológicas y espectro de actividad antimicrobiana, por generaciones se hace especial referencia a los componentes más representativos de la tercera y cuarta generaciones, así como a las nuevas combinaciones 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 cefalosporinas, 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 cefozopran, 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 4ta generación, endometritis, 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 fijadas 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.**

## **ANTECEDENTES**

Tras 70 años de uso clínico, que se iniciaron con la administración de penicilina a un paciente con sepsis estafilocócica en 1941, (1) los betalactámicos



son los antimicrobianos más prescritos, tanto en atención primaria como en los hospitales. A pesar de que no se dispone de ningún betalactámico realmente nuevo desde hace más de dos décadas, el aumento incesante de las resistencias y los avances en el conocimiento de sus mecanismos moleculares han condicionado que exista una gran cantidad de información en la literatura sobre cada uno de los componentes de esta familia de antibióticos. El objetivo del presente artículo es ofrecer una visión conceptual del conjunto de ellos, de orientación básicamente clínica y adaptada a la realidad de nuestro medio. (2,4).

La primera cefalosporina fue aislada de cepas de *acremonium de Cephalosporium* de una alcantarilla en Cerdeña en 1948 por el científico italiano Giuseppe Brotzu. Él notó que estas cepas producían una sustancia eficaz contra la salmonela, la causa de fiebre tifoidea. Las cefalosporinas fueron desarrolladas como drogas por la Escuela de Patología de la Universidad de Oxford bajo la dirección de "Sir William Dunn", y difundidas por Eli Lilly en la década de 1960.

Los betalactámicos, que actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gram negativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones. (2).

### **Descripción**

La estructura química de las cefalosporinas deriva del ácido-7-cefalosporánico que, de la misma forma que la penicilina, tiene un anillo *beta-lactámico*, y, además, un anillo *dihidrotiazínico*.

## **Mecanismo de acción**

Las cefalosporinas actúan de la misma manera que las penicilinas: interfiriendo en la síntesis de peptidoglucano de la pared celular bacteriana, e inhibiendo la transpeptidación final, necesaria para la reticulación. Este efecto es bactericida.

## **De las generaciones de las cefalosporinas.**

El núcleo de la cefalosporina se puede modificar para ganar diversas características. Las cefalosporinas son agrupadas en las "generaciones" por sus características antimicrobianas. Las primeras cefalosporinas fueron agrupadas en la "primera generación" mientras que más adelante, espectro cefalosporinas de espectro extendido fueron clasificadas como cefalosporinas de la segunda generación. Cada nueva generación de cefalosporinas tiene más potencia frente a bacterias gram-negativas, características antimicrobianas perceptiblemente mayores que la generación precedente; actualmente, se diferencian cuatro generaciones de cefalosporinas. Cabe destacar que las primeras generaciones de cefalosporinas tienen mayor espectro de acción ante estafilococo y estreptococo que las generaciones más recientes.

Hay un cierto desacuerdo sobre la definición de generaciones. La cuarta generación de cefalosporinas todavía no es reconocida en Japón, siendo incluidas en la tercera generación. Cefaclor se clasifica como cefalosporina de la primera generación; y el cefbuperazone, el cefminox y cefotetan se clasifican como cefalosporinas de la segunda generación en Japón. Cefbuperazone, el cefminox, y cefotetan se clasifican como cefalosporinas de la segunda generación. Cefmetazole y el cefoxitin se clasifican como cefalosporinas de la tercera generación.

## **Clasificación y estructura química.**

La presencia de un anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos, de la que se han originado diversos grupos: penicilinas,

cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas (tabla 1) (fig. 3).

Las penicilinas son un grupo de antibióticos que contienen un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico. Además tienen una cadena lateral, que varía de unas penicilinas a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la que define sus propiedades.

Las cefalosporinas son fármacos estructuralmente similares a las penicilinas, cuya estructura básica está constituida por el núcleo cefem, que consiste en la fusión de un anillo dihidrotiacínico (en lugar del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas) y un anillo betalactámico.

La introducción de modificaciones en las cadenas laterales origina las diversas cefalosporinas. En el momento actual únicamente se emplean en clínica inhibidores de las betalactamasas de estructura química betalactámica. El ácido clavulánico tiene un núcleo similar al ácido penicilánico de las penicilinas con la sustitución del átomo de azufre en posición 3 por un átomo de oxígeno (que incrementa la reactividad de la molécula y proporciona una afinidad mayor por las betalactamasas), y la falta de la cadena lateral acilamino en posición 6. El sulbactam es una sulfona semisintética del ácido penicilánico. El tazobactam se diferencia del sulbactam por la presencia de un grupo triazol en posición 3.

La estructura básica de las carbapenemas consiste en un anillo betalactámico fusionado a uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. Estas modificaciones y las cadenas laterales, así como la posición espacial de éstas, condiciona la mayor afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) diana, un incremento de la potencia, del espectro antibacteriano y de la resistencia a las betalactamasas, siendo los betalactámicos de más amplio espectro y actividad. Los monobactámicos son derivados del ácido 3-aminomonobactámico (3-AMA).

Tienen una estructura betalactámica sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámico no está fusionado a otro secundario.

Los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal<sup>5</sup>. La actividad bactericida y probablemente la eficacia clínica se relacionan mejor con el tiempo durante el cual dicha concentración excede la CIM ( $T > CIM$ )<sup>6</sup>. Para la mayoría de infecciones se considera adecuado que el tiempo que supera la CIM sea como mínimo del 40% del intervalo entre dosis; pero en pacientes neutropénicos o con meningitis es probable que sea mejor estar todo el tiempo por encima de la CIM. El efecto postantibiótico (EPA) consiste en la acción residual del antibiótico sobre la bacteria después de descender las concentraciones terapéuticas en la sangre y los tejidos por debajo de la CIM. En el caso de los antibióticos betalactámicos, el EPA es de corta duración, con la excepción de los carbapenémicos, que presentan un EPA apreciable tanto sobre grampositivos como sobre gramnegativos<sup>7</sup>. Estos parámetros indican que alargar los intervalos entre dosis puede llevar a fracasos terapéuticos. Obviamente estas consideraciones no son válidas en el caso de betalactámicos con semivida muy prolongada, que se administran cada 24 h, como la ceftriaxona (parenteral) o la cefixima (oral). La actividad bactericida de los betalactámicos disminuye cuanto mayor es el tamaño del inoculo bacteriano; este hecho es especialmente relevante en el tratamiento de los abscesos, donde además las poblaciones bacterianas pueden hallarse en fase estacionaria. En infecciones con un gran inoculo, como la neumonía causada por bacilos gram negativos (BGN) es también más fácil seleccionar mutantes resistentes, por lo que puede no ser adecuado el empleo de los betalactámicos en mono terapia. La combinación de penicilinas y amino glucósidos es sinérgica frente a estreptococos y entero cocos y la de penicilinas y cefalosporinas lo es también frente a ciertos BGN, sobre todo *Pseudónimas aeruginosa*<sup>8</sup>. Este hecho tiene especial relevancia en el tratamiento de la endocarditis bacteriana, de las infecciones por *Pseudónimas* y de las infecciones en pacientes neutropénicos.

## **Mecanismo de acción**

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana e inducen además un efecto auto lítico. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglucano. *Marín M, et al. Antibióticos betalactámicos 2003*

En las bacterias gram positivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es dicha proteína. Las bacterias gramnegativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas y de una delgada capa interna de peptidoglucano. Las bacterias ácido-alcohol resistentes tienen una pared similar a la de los microorganismos grampositivos, pero con una capa de peptidoglucano fina y, por fuera, una capa muy rica en lípidos.

El peptidoglucano está constituido por largas cadenas de glúcidos (-glucano), formadas por la repetición de moléculas de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina. El ácido muriático fija cadenas de tetrapéptidos (péptido-) que se unen entre sí para formar una malla, bien directamente (gram negativos) o mediante un pentapéptido de glicina (grampositivos).

Los betalactámicos inhiben precisamente esta unión o transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular.

Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular.

Los componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplasmática al espacio que existe entre ésta y la pared celular. A este nivel existen unas proteínas con actividad enzimática (transpeptidasas y carboxipeptidasas), que son las encargadas de formar los tetrapéptidos unidos. Estas enzimas fijan a las penicilinas y otros

betalactámicos, por lo que se llaman PBP. La función de las PBP es alargar, dar forma y dividir la bacteria. Los anillos de los betalactámicos poseen una estructura similar a los dos últimos aminoácidos del pentapéptido (D-alanina-D-alanina) y eso permite una unión covalente en el lugar activo de la transpeptidasa, también pueden inhibir a las carboxipeptidasas y algunas endopeptidasas.

Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. La lisis se produce con concentraciones que superan entre 4 y 10 veces la CIM de un determinado microorganismo. Las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. Se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CIM para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana. (12).

### **Espectro antibacteriano.**

El espectro de los betalactámicos incluye bacterias gram positivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque éstos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como *Chlamydia* y *Rickettsia*. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas probablemente unido a una lenta penetración por las características de la pared. *Marín M, et al. Antibióticos betalactámicos 2003*

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos grampositivos y gram negativos y bacilos gram positivos, tanto facultativos como anaerobios, así como espiroquetas y algunos bacilos gram negativos anaerobios. La producción de derivados semisintéticos del ácido 6-aminopenicilánico permitió disponer de preparados activos por vía oral, con mayor resistencia a las betalactamasas y mayor capacidad de penetración en las bacterias gramnegativas, como las aminopenicilinas, las penicilinas antiestafilocócicas y las penicilinas anti-*Pseudomonas*.

Los inhibidores de betalactamasas son moléculas con una elevada afinidad frente a las betalactamasas (mayor que la de los antimicrobianos a los que se asocian) a las que se unen irreversiblemente protegiendo de su acción a los betalactámicos. Todos poseen una baja actividad antibacteriana, con la excepción de sulbactam frente a *Acinetobacter baumannii* y a otros bacilos gram negativos no fermentadores. Su aportación fundamental es que restauran al betalactámico con el que se asocian su actividad inicial sobre organismos que se han hecho resistentes por producción de betalactamasas (*S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp.) y amplían el espectro a bacterias que no eran sensibles intrínsecamente por producción natural de estas enzimas (*K. pneumoniae*).

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos grampositivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esta actividad, en beneficio de una mayor actividad frente a bacilos gram negativos, con notables excepciones. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes*. Marín M, et al. *Antibióticos betalactámicos 2003*

*Las carbapenémicos son los betalactámicos de más amplio espectro. Sólo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina, algunas especies de Pseudomonas, Stenotrophomonas maltophilia, y son poco activos frente a Clostridium difficile. Ertapenem es poco activo frente a P. aeruginosa.*

Aztreonam el único monobactámico disponible para uso clínico, posee una excelente actividad sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Por el contrario, carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias el Aztreonam el monobactámico solitario de una bacteria púrpura

En 1928, un escocés llamado Alex Fleming descubrió que un moho contaminante a uno de sus placas Petri basada en cultivos de bacterias fue la disolución de la colonias de bacterias a su alrededor a medida que crecía. Afortunadamente para todos nosotros, decidió jugar un poco con el molde

y logró extraer una sustancia antibacteriana que aburridamente llamada la penicilina, después de que el género de hongos que la producen. Se demostró posteriormente ser altamente eficaz en el tratamiento de infecciones bacterianas en humanos. La Segunda Guerra Mundial llegó, estimulando el desarrollo de un medio de producción en masa de la droga y en última instancia, salvar la vida de un gran número de infectados por soldados aliados. La penicilina llegó a revolucionar el tratamiento de infecciones bacterianas en todo el mundo. El grupo funcional de la penicilina que le permite golpear a las bacterias es el anillo beta-lactámicos. Este anillo es sólo de cuatro lados, por lo que es relativamente inestable y permitiéndole que se unen y inactivar una enzima necesaria para hacer un fuerte muro de células bacterianas. Bacterias afectadas con wussed-out paredes son asesinadas por la acumulación incontrolada de la presión osmótica, que por lo general los hace pop / estallido / ruptura.

Aproximadamente un trillón de derivados de la penicilina ya han sido desarrollados en un intento de aumentar la gama de bacterias que pueden combatir y mejorar su farmacocinética (en esencia, su capacidad para llegar al sitio de la infección en una concentración lo suficientemente alta para hacer su cosa) y la seguridad. Una mayor investigación en el ámbito de la microbio-producto antibióticos ha dado un montón de otros beta-lactámicos que contienen anillos de clases de fármacos.

Estos incluyen las cefalosporinas (compuesto original es producida por hongos del género *Acremonium*), cefamicinas (producida por bacterias del género *Streptomyces*), cephabacins (producidas por varias bacterias de la familia *Xanthomonadaceae*), carbapenemas (basado en tienamicina, un producto de la bacteria *Streptomyces cattleya*), nocardicins (producida por la bacteria *Nocardia uniformis*), y monobactamas (producida por la bacteria *Chromobacterium violaceum*). *Durán N. et., 2001.*

### **Las monobactamas .**

a) Sólo uno de ellos (aztreonam) en realidad ha sido convertido en una droga disponible en el mercado, y b) su anillo betalactámico no está fusionado con otro



anillo, como lo es en todas las clases excepto el nocardicins. El sintetizador natural de aztreonam (Azactam), *Chromobacterium violaceum*, es una bacteria Gram-negativa con forma de bastón bacterias que se encuentran en el agua y el suelo en todo el mundo, que ocasionalmente infecta a los seres humanos. Cuando se cultiva en la cultura, produce colonias lisas distintivos metálicos de color violeta oscuro, lo que refleja la producción de un pigmento llamado violaceína, que es capaz de matar las amebas y los tripanosomas. *C. violaceum* también produce otros antibióticos, incluyendo aerocyanidine y aerocavin. A diferencia de las penicilinas, aztreonam es pésimo en la unión y la destrucción de las bacterias gram-positivos y anaerobios. Sin embargo, tiene buena actividad contra la mayoría de los aeróbicos gram-negativas, incluyendo las pertenecientes al género *Pseudomonas*. En la clínica, aztreonam se debe inyectar. Una forma inhalada se ha desarrollado (basada en el uso de un nebulizador ultrasónico para hacer una solución de la droga en el aire como una niebla) y está actualmente en pruebas. Aoki H, Sakai H, Kohsaka M, Konomi T, Hosoda J. Nocardicin A, 2001.

Cefalosporinas cuarta generación. Al igual que los otros betalactámicos, se consideran antibióticos tiempo-dependientes, inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Su espectro es casi una combinación de cefalosporinas de primera y tercera generación, es decir, mantienen la cobertura adecuada para gérmenes gram negativos de las cefalosporinas de tercera generación, pero también tienen actividad sobre bacterias gram positivas como *Staphylococcus aureus*, que no responden adecuadamente a tales cefalosporinas. Por su mayor estabilidad ante las betalactamasas, buena penetración a SNC y actividad anti- *pseudomona*, son drogas muy apropiadas para ser utilizadas en infecciones severas.

Los inhibidores de betalactamasas asociados a betalactámicos impiden la inactivación enzimática de su anillo.

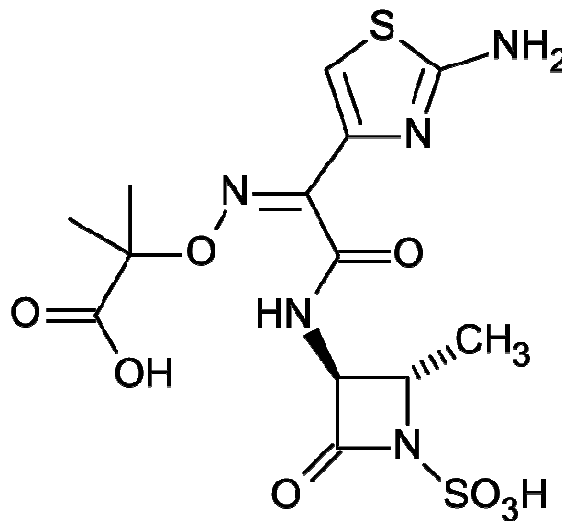
Los inhibidores de betalactamasas incluyen al ácido clavulánico, introducido para su uso clínico en 1981, sulbactam y tazobactam. La indicación principal incluye infecciones mixtas principalmente intra abdominales, piel y sus estructuras, ginecológicas y del sistema respiratorio causadas por grampositivos, gram negativos y anaerobios. Los nuevos beta- lactanticos constituyen un nuevo

grupo de antibióticos que químicamente se diferencian de los otros antibióticos del grupo, en que carecen de estructura bicíclica, los monobactams solo poseen un anillo betalactámico, sobre el que se efectúan sustituciones, agregando cadenas laterales, que le confieren actividad antimicrobiana.

### El Monobactam.

Aztreonam Prototipo único en uso, otros (Carumonam y Figemonam, Muy estables y resistentes a  $\beta$ lactamasas Bactericidas.

Imipenem amplio espectro. Desdoblado por la enzima dehidropeptidasa I al hidrolizar el anillo del núcleo carbapenémico a nivel renal.



El aztreonam es activo frente a las siguientes cepas: *Aeromonas hydrophila*; *Citrobacter* sp.; *Enterobacter* sp.; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa negativa); *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa positiva); *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella pneumoniae*; *Morganella morganii*; *Neisseria gonorrhoeae* incluyendo cepas productoras de penicilinas; *Neisseria meningitidis*; *Pasteurella multocida*; *Proteus mirabilis*; *Proteus vulgaris*; *Providencia rettgeri*; *Providencia* sp.; *Providencia stuartii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Pseudomonas* sp.; *Serratia marcescens*; *Shigella* sp.; *Yersinia enterocolitica*.

En la actualidad existen una gran cantidad de compuestos químicos sobre los cuales se está trabajando. De ellos podemos mencionar algunos:

furoopenem, biapenem, lenapenem y anipenembatamipron. El primero es una droga para ser administrada por vía oral y con el último de ellos hay experiencia incluso en neonatos, los dos últimos drogas orales.

### **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.<sup>32-37</sup>

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.

Centro Anti-infecciosos de Investigación de la Universidad de Hospitales y Clínicas de Iowa, Iowa City.

Cefpiroma la llamada de cuarta generación de cefalosporinas, fueron por si sola aprobada sola y en combinación con la sulfonabetalactamasa, tazobactam, contra 63 miembros del grupo de *Bacteroides fragilis*. La CIM50 cefpiroma sólo 64 microgramos / ml, pero el MIC se redujo ocho veces con tazobactam proporción 2:1.

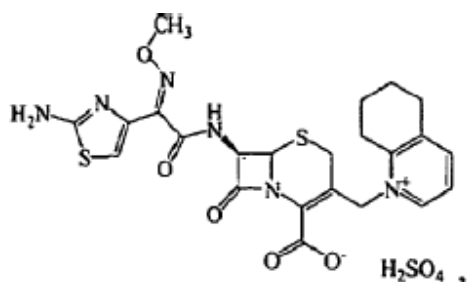
La adición de tazobactam a cefpiroma o el uso demetronidazol parecen ser opciones alternativas para mejorar el espectro de anaerobios. Más del 98% de las cepas había cefpiroma-tazobactam CIM de igual o inferior a 32microgramos / ml.

*Jones RN, JL Croco, MS Barrett, Novick WJ Jr, ME Erwin. 1990.*

### **Antecedentes de la cefquinoma.**

La cefquinoma es un antibiótico de  $\beta$ -lactama de la clase cefalosporinas. Tiene un amplio espectro de actividad contra bacterias gram-positivas y bacterias gram-negativas, incluyendo *Actinobacillus spp.*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus spp.*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Streptococcus spp.* y *Pasteurella spp.* La cefquinoma puede usarse, por ejemplo, para tratar meningitis causada por *Streptococcus suis*, epidermitis causada por *Staphylococcus spp.* y el síndrome de mastitis-metritis-agalactia ("MMA") causado por *E. coli* y *Staphylococcus spp.* La forma de la molécula de cefquinoma tiende a facilitar la distribución en animales tratados y el paso a través de las paredes de las células bacterianas, dando como resultado un efecto bactericida rápido después de la inyección. También tiende a ser resistente contra la inactivación por bacterias que producen  $\beta$ -lactamasa.

Las formulaciones de cefquinoma disponibles en el mercado han incluido, por ejemplo, COBACTAN 2,5%, comercializado por Intervet International B.V., Boxmeer, The Netherlands. COBACTAN 2,5%, que también se ha comercializado con el nombre CEPHAGUARD 2,5%, contiene 25 mg/ml de sulfato de cefquinoma (N° CAS 123766-80-3):



es decir, hidróxido de 1-[[[6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)glioxilamido]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]-5,6,7,8-tetrahidroquinolinio, sal interna 7<sup>2</sup>-(Z)-(O-metiloxima), sulfato. En esta formulación, el sulfato de cefquinoma se suspende en oleato de etilo. Se ha indicado que las inyecciones intramusculares o subcutáneas de COBACTAN 2,5% a una dosis de 1 mg de sulfato de cefquinoma por kg de peso corporal, generalmente dan como resultado una concentración de plasma eficaz durante un período de 8-12 horas. Con tal dosificación, se recomienda un tratamiento con inyecciones diarias durante 3-5 días consecutivos.

En la Patente de Estados Unidos N° 5.071.979, Lattrell *et al.* analizan un género de compuestos de cefalosporina, así como los métodos para preparar tales compuestos y los métodos para usar tales compuestos para tratar las infecciones bacterianas. Este género incluye cefquinoma y sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de la misma.

En la Patente de Estados Unidos N° 4.845.087, Lattrell *et al.* analizan las sales de adición de ácidos cristalinas de cefquinoma y el uso de tales sales cristalizadas para tratar infecciones bacterianas. Lattrell *et al.* indican que las sales cristalizadas muestran propiedades antibacterianas contra gérmenes bacterianos gram-positivos y gram-negativos. Lattrell *et al.* indican también que las sales cristalizadas son inesperadamente activas contra bacterias que forman penicilinas y cefalosporinas y muestran propiedades toxicológicas y farmacológicas favorables, convirtiéndolas en agentes quimioterapéuticos valiosos.

En la Patente de Estados Unidos N° 5.747.484, Lattrell *et al.* analizan un género de sales de adición de ácido fenol carboxílico de compuestos de cefalosporina, así como los métodos para preparar tales compuestos y los métodos para usar tales compuestos para tratar infecciones bacterianas. Este género incluye sales de adición de ácido carboxílico de cefquinoma. Lattrell *et al.* indican que estas sales proporcionan ventajas basadas en su baja solubilidad y farmacocinética en animales.

### **Un Estudio de Abstinencia y Tolerancia en Ganado Vacuno**

Se realizó un estudio para determinar la concentración de residuos de cefquinoma en el tejido de músculo y de riñón en un único punto temporal a las 12 (pm0,5) h después de la administración subcutánea diaria de 2 mg de masa de cefquinoma activa por kilogramo de peso corporal, durante cinco días consecutivos. Además, se realizó la evaluación de la irritación en el sitio de inyección.

#### ***Animales***

Siete terneras Angus híbridas se seleccionaron entre un grupo inicial de 11 terneras y se asignaron aleatoriamente a un grupo de tratamiento o a un grupo control:

(1) un grupo de tratamiento de 3 novillos castrados,

(2) un grupo de tratamiento de 3 novillas intactas, no preñadas y

(3) un grupo control de una novilla intacta, no preñada. Los animales tenían aproximadamente 8 meses de edad y pesaban de 184 a 208 kg al inicio del experimento.

Antes de comenzar los tratamientos, los animales se vacunaron por vía subcutánea en las regiones axilares, evitando cualquier inyección en el cuello con *Clostridium chauvoei*, *septicum*, *novyi*, *sordelli* y *perfringens* y virus muertos de rinotraqueitis bovina, virus de diarrea bovina, parainfluenza 3 y virus respiratorio sincitial bovino. Además, un antihelmíntico, ivermectina se aplicó como una

**punción dorsal continua.** Las terneras se pusieron en cuarentena durante al menos 14 días y después se aclimataron durante al menos 7 días más. No se administraron compuestos farmacéuticos o antimicrobianos adicionales a las terneras distintas de las inyecciones de cefquinoma, que se administraron a las terneras tratadas como se analiza a continuación.

Los animales se alojaron como un grupo mezclado, pero separados de otros animales de estudio en condiciones naturales al aire libre en corrales de contención de tierra sin lecho. Durante los primeros 12 días (es decir, hasta 11 días antes de que comenzasen los tratamientos), a las terneras se les dio heno de tallo largo 2 veces al día, equivalente a aproximadamente el 3% de su peso corporal por día. Comenzado en el séptimo día (es decir, 16 días antes de que empezasen los tratamientos), a los animales les dio también maíz molido, equivalente a aproximadamente 0,23 kg (media libra) por ternero y por ingesta. Y comenzado el decimosegundo día, el régimen de dos veces al día se cambió a una alimentación de heno de tallo largo a una cantidad aproximadamente equivalente al 1,5% del peso corporal de los animales por día, más un concentrado para los terneros no medicados en la cantidad de aproximadamente 0,11 kg (0,25 libras) por ternero y por ingesta.

Se observaron las anomalías clínicas de cada animal al menos una vez al día, y se examinaron por un veterinario en el 7º día y en el día antes del comienzo de los tratamientos. En el día antes del comienzo de los tratamientos, se encontró que las 7 terneras estaban sanas y no que no mostraban señales anormales u otras anomalías. Los animales se pesaron en el 16º día y el día antes del comienzo de los tratamientos. Las trazas de bloques de sales mineralizadas estuvieron disponibles en todo momento. El agua dulce también estuvo disponible en todo momento.

Durante el período de tratamiento, se observaron los animales dos veces al día (una vez por la mañana y una vez por la tarde) para la mortalidad, morbilidad u otras anomalías clínicas. Los pesos corporales se determinaron en el primer día de tratamiento y en el sexto día.

### ***Preparación de la formulación parenteral de cefquinoma.***

Se usó sulfato de cefquinoma en polvo reconstituible, en viales de vidrio en este experimento. Cada vial contenía 4,5 g de masa de cefquinoma activa en forma de un polvo seco estéril que tiene un Certificado de Análisis ("C de A") de 846 mg/g de cefquinoma (102% de la cantidad reivindicada). Estos viales se almacenaron a 2-8°C.

Un diluyente de fosfato de sodio dibásico 300 mM, en viales de plástico blando se usó para reconstituir el sulfato de cefquinoma en polvo. El diluyente tenía un pH de 9,0 y un C de A de 41,8 mg/ml de fosfato de disodio. Este diluyente se almacenó a temperaturas ambiente de 16,67-24,44°C (62-76°F).

Se usaron las agujas con ventilación de flujo lateral de B. Braun Medical Inc. (Bethlehem, PA, USA; Melsungen, Alemania) para transferir el diluyente dentro de los viales de polvo para la mezcla. Antes de su uso, estas agujas se almacenaron dentro de paquetes de papel sellados de plástico.

La cefquinoma sólida en polvo se reconstituyó con el diluyente en el día de la administración. Se pretendía que la solución reconstituida contuviera una concentración de masa de cefquinoma activa de 45 mg/ml, aunque se observó que en las muestras ensayadas de las formulaciones reconstituidas era de 47 a 50 mg/ml (es decir, del 4 al 10% mayor) y como media 48 mg/ml (es decir, un 6% mayor). Las formulaciones reconstituidas se mantuvieron a temperatura ambiente en los viales o jeringas pre-cargadas en un envase aislado provisto de tapa para el transporte a la instalación de dosificación del animal.

### ***Dosificación***

La dosis de cada animal se basó en su peso corporal en el día 1. La concentración de la dosis diana fue de 2 mg de masa de cefquinoma activa por kg de peso corporal. Por lo tanto, basándose en la concentración de masa de cefquinoma activa, que es de 45 mg/ml en la formulación reconstituida, la cantidad administrada por día a cada animal tratado se calculó como sigue:



$$\text{volumen de formulación de cefquinoma reconstituida administrada} = \frac{\text{peso corporal} \times 2 \text{ (mg/kg)}}{45 \text{ (mg de masa de cefquinoma activa/ml)}}$$

El volumen de la dosis se inyectó con una precisión de 0,2 ml usando jeringas de 12 ml con graduaciones de 0,2 ml. Los volúmenes de dosis se redondearon a los 0,2 ml más cercanos (por ejemplo, un volumen de dosis calculado de 7,11 ml se redondearía a 7,2 ml). Las agujas en las jeringas eran de calibre 16, de 1,91 cm (0,75 pulgadas). Los pesos corporales eran tales que sólo se requirió una única inyección de <10 ml por día y por ternera.

La ternera de control no recibió inyecciones. En cuanto a las terneras tratadas, en cada uno de los días de estudio 1-5, los 3 novillos y las 3 novillas se dosificaron por vía subcutánea en el cuello para conseguir aproximadamente 2 mg de masa de cefquinoma activa por kg de peso corporal. Los sitios de dosificación se alternaron de izquierda a derecha a lo largo de los días (día 1, sitio 1: anterior izquierdo; día 2, sitio 2: anterior derecho; día 3, sitio 3: medio izquierdo; día 4, sitio 4: posterior derecho y día 5, sitio 5: posterior izquierdo). Las inyecciones se administraron aproximadamente en el mismo momento todos los días de tratamiento.

### **Recogida de tejidos.**

Cada una de las seis terneras tratadas se sometió a eutanasia humanitariamente a las 11,5 h después de su quinto tratamiento (dentro del protocolo de tolerancia de 12 pm 0,5 h). La ternera de control se sometió a eutanasia humanitariamente antes de las 12 horas del tiempo de terminación de los animales tratados.

El tejido muscular se recogió a partir de los tríceps izquierdo y derecho y los músculos dorsales largos derechos de cada ternera. Para conseguir muestras de composición proporcional 1:1 de tríceps y dorsal largo, que fueran de

aproximadamente 0,5 kg por peso corporal, las cuatro piezas se recortaron a aproximadamente 250 g y los pesos se registraron. La muestra de tríceps izquierdo se combinó con la muestra de dorsal largo izquierdo y la combinación se usó como una muestra de retención. Las muestras de tríceps derecho y dorsal largo derecho se combinaron y se usaron para el análisis de la concentración de residuo.

Los riñones izquierdo y derecho se recogieron y se les recortó la grasa, material capsular y uréteres y, después, se pesaron. El riñón izquierdo se cortó longitudinalmente por la mitad. Una mitad se usó para los propósitos de ensayo del Ensayo de Identificación Antimicrobiana Rápida (FAST). El riñón derecho se usó para el análisis de la concentración de residuo.

Los órganos y cavidades torácicas y abdominales de cada ternera se examinaron por un conjunto de patólogos certificados para patologías y otras anomalías. Además, los sitios de inyección se evaluaron por un patólogo certificado.

### *Resultados*

La ternera de control no tenía niveles de cefquinoma detectables en el riñón o en el músculo (límites de detección de 0,200 ppm y 0,0650 ppm, respectivamente). La cefquinoma no era detectable a partir del músculo de ninguna ternera tratada. Las concentraciones de cefquinoma en el riñón de las terneras tratadas variaron de 1,69 ppm a 2,83 ppm. Todos los tejidos de ternera tratada estaban, por lo tanto, por debajo de 1,34 ppm para el músculo y de 7,82 ppm para el riñón a las 12 h después del tratamiento final, manteniendo, por lo tanto, un período de abstinencia cero.

Entre todas las terneras, el único hallazgo de patología engrosada de los órganos del abdomen y del tórax fue una masa colgante de 2x5 cm en la cavidad pélvica de un novillo tratado. Se determinó que esta masa era un tejido necrótico encapsulado por tejido conectivo fibroso y de larga duración que, por lo tanto, no está relacionado con las actividades de estudio.

Durante el análisis antemortem de los sitios de inyección, sólo una ternera mostró una reacción en un sitio de inyección. La ternera mostró una ligera inflamación (6 cm de largo, 4 cm de ancho, 1 cm de alto) en el sitio de su quinta inyección un día después de la inyección. Ninguna otra ternera mostró otras reacciones térmicas, de inflamación o dolor.

Durante el análisis postmortem de los sitios de inyección, sólo se observó una única anomalía (endurecimiento, 5x6, moderado) en los 30 sitios examinados como superficies externas de piel sin incisión. Las anomalías, sin embargo, se observaron en 28 de los 30 sitios examinados, tanto en la piel interior *in situ* con tejido subyacente como en los núcleos cortados con cuchilla de escisión. Principalmente, éstas fueron hemorragia, edema, necrosis e infiltración de células inflamatorias en los tejidos conectivos subcutáneos. Se determinó, sin embargo, que la mayoría de estas anomalías fueron mínimas para lesiones reversibles leves y que la administración subcutánea de la formulación de cefquinoma a 2 mg/kg durante 5 días se toleró bien.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa adjetivamente en esta patente para dar a entender que el nombre modificado es apropiado para su uso en un producto farmacéutico. Cuando se usa, por ejemplo, para describir un excipiente en una composición farmacéutica, caracteriza al excipiente como compatible con los otros ingredientes de la composición y no desventajosamente perjudicial para el animal destinatario pretendido. Las cefalosporinas son ácidos débiles derivados del ácido 7- aminocefalosporánico. Se usan en forma de base libre para administración oral si son estables en medio ácido, o como sales de sodio en solución acuosa para administración parenteral.

Las cefalosporinas también contienen un núcleo  $\beta$ -lactámico que es sensible a la hidrólisis por  $\beta$ lactamasas o cefalosporinasas. Estas  $\beta$ -lactamasas pueden también atacar opcionalmente a las penicilinas. Las modificaciones del núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico y las sustituciones en las cadenas laterales por medios semisintéticos hayan originado diferencias entre las

cefalosporinas con respecto a sus espectros antibacterianos, sensibilidad a las  $\beta$ -lactamasas y farmacocinética.

- Cuarta generación: Cefepima, Cefquinoma y Cefpiroma (parenteral); Son resistentes a cefalosporinas de tercera generación las  $\beta$ -lactamasas estafilococias, enterobacterianas y pseudomonales.

El uso de las cefalosporinas en cachorros felinos de raza desde el nacimiento, es muy beneficioso para evitar enfermedades infecciosas bacterianas pulmonares, como consecuencia de acumulo de líquidos en los mismos durante el proceso del parto (los gatos Persas presentan nariz corta por lo que los líquidos gestacionales pueden pasar con facilidad hacia los pulmones). Es notoria la diferencia en los criaderos de gatos de esta raza, donde se administra antibióticos en los cachorros inmediatamente de nacer comparados con criaderos donde no se dan, en el primer caso la aparición el Síndrome del cachorro débil y muerte perinatal es mucho menor.

Las cefalosporinas junto a las penicilinas son las drogas de elección en los cachorros caninos y felinos que nacen por cesárea para evitar infecciones o complicaciones post quirúrgicas

Las onfalitis originadas en el post parto o por falta de higiene en las parideras suelen remitir con el uso de antibióticos tipo Penicilinas o Cefalosporinas, junto con la limpieza y desinfección del ombligo y del cordón umbilical con soluciones antisépticas como el agua oxigenada de 10 volúmenes o la Iodopovidona.

En los cachorros que presentan infecciones de piel por falta de lamido o limpieza por parte de la madre o mala higiene ambiental, las cefalosporinas son los agentes antimicrobianos usados de primera elección.

La leche tóxica que afecta a algunos cachorros surge como consecuencia de la infección en la leche materna debido a mastitis, retención placentaria, endometritis, etc. Esto produce una gastroenteritis en el cachorro que en caso de

no solucionarla a tiempo termina habitualmente en una septicemia. El tratamiento en los cachorros consiste en un destete de 24 hs, administración de solución isotónica de glucosa al 5% oral (en caso de que no haya vómitos), y antibióticos como las penicilinas o las cefalosporinas. En caso de cuadros graves también se administra soluciones parenterales en forma interósea. En la madre se administra un antibiótico de amplio espectro y limpieza con desinfectantes diluidos tipo Cloroxilenol o Clorhexidina en las mamas.

En los criaderos debido a la posibilidad de animales hacinados con la permanente salida y entrada de los mismos como causa de exposiciones y/o renovaciones, las enfermedades respiratorias de las vías aéreas altas son comunes, afectando con mayor gravedad a los cachorros y la administración de antibióticos de amplio espectro está indicada para prevenir las complicaciones

Hay diferencias en la farmacodinamia de las drogas en los cachorros comparadas a los adultos debido a que los primeros presentan una menor grasa corporal, menor porcentaje de agua corporal, albuminemias menores, menor metabolismo hepático y excreción renal diferente por lo que es necesario la administración de dosis menores de los agentes antimicrobianos y a su vez con un mayor intervalo en la dosificación de los mismos.

La dosis de Cefalexina en los cachorros es de la mitad que en los adultos, es decir 15 a 20 mg/Kg cada 12 hs. oral (comprimido o jarabe). En caso de los

Persas recién nacidos debido a lo difícil de su dosificación se administra una gota de cefalexina jarabe de 250 ml cada 12 hs, oral.

También se usa la Cefalotina inyectable SC o IM igual dosis que la anterior, en caso de los cachorros con vómitos, ya que la administración oral de cualquier droga puede agravar el cuadro clínico.

La Ceftriaxona es muy útil ya que se usa cada 24 hs, intramuscular o intraosea, esta es la de elección en los cachorros que nacen por cesárea.

Como se puede apreciar las cefalosporinas son de uso común y corriente en pediatría veterinaria ya que su efectividad es muy buena comparadas con otros antibióticos, además de poseer pocos efectos secundarios y ser de baja toxicidad

### **Cefalosporinas de última generación**

**CEFTIOVET** es un antibiótico de amplio espectro, cuyo ingrediente activo es el Cefitiofur Sódico, que es una Cefalosporina de última generación, dirigida a la terapéutica veterinaria.

**COMPOSICION:** Una vez disuelto el polvo con el diluyente, cada ml de la solución contiene 50 mg de Cefitiofur Sódico.

**INDICACIONES:** En bovinos, equinos y porcinos, **CEFTIOVET**, se recomienda específicamente en el tratamiento de enfermedades respiratorias causadas por: Pasteurella sp, Haemophilus sp, E. Coli, Streptococcus spp y Staphylococcus spp.

En bovinos se indica también en las infecciones podales causadas por Bacteroides melanimogénicus y Fusobacterium necrophorus, infección conocida también como necrobacilosis interdigital o gabarro.

En aves, CEFTIOVET puede recomendarse en infecciones respiratorias asociadas con E. Coli.

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.<sup>1</sup>

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;<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup>

El ceftriaxone tiene una semidesintegración poco común relacionada con la presencia de una triacina en la posición 3.<sup>5</sup> La cefalotina, cefapirina y cefotaxima se convierten en derivados desacetilados debido a que comparten un grupo acetoxi en dicha localización.<sup>6</sup>

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.<sup>7</sup>

## **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.<sup>8-10</sup>

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.<sup>9-11</sup>

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 denominado proteínas de unión a las penicilinas; 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.<sup>10,11</sup>

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.<sup>12</sup>

## **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.<sup>9-14</sup>

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.<sup>10-16</sup> 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.<sup>11,12</sup>

### **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.<sup>10-12</sup> 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.<sup>12</sup>

### **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 ceftacídima y cefaloridina que se eliminan exclusivamente por filtración glomerular.<sup>11,12</sup>

## USO CLINICO

### 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.<sup>26-30</sup>

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.<sup>27,31</sup>

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.<sup>8,34</sup>

#### **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.<sup>32-37</sup>

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.

### **Principales Cefalosporinas de la cuarta generación**

Cefalosporinas de la cuarta generación tienen un mayor espectro de la actividad contra organismos gram-positivos que las cefalosporinas de la tercera generación. También tienen una mayor resistencia a beta-lactamasas que las cefalosporinas de la tercera generación.

- cefetecol (Cefcatacol)
- cefquinome (Cephaguard) (uso veterinario)

- flomoxef (Flumarin)
- Cefepima

Cefalosporinas antipseudomonal de 4ª generación

- cefepime (Maxipime)
- cefoselis sulfato de (Wincef)
- ceftazopran (Firstcin)
- cefpirome (Broact, Cefrom, Keiten)
- Cefluprenam.
- 

### **Cefalosporinas desconocidas**

Generación desconocida: ayudar a colocar en la generación correcta.

- cefaclomezine
- cefaloram
- cefaparole
- cefcanel cefcanel daloxate
- cefdaloxime
- cefedrolor
- cefempidone
- cefetizole
- cefivitril
- cefmatilen
- cefmepidium
- cefovecin
- cefoxazole/cephoxazole
- cefrotil
- cefsumide
- ceftioxide
- cefuracetime.
- 

### **Precaución - confusión conocida posible**

Los nombres de muchas cefalosporinas son muy similares y confundidos fácilmente.

cefcamate (Flomox) <-> flomoxef (Flumarin)



## **Cefalosporinas como tratamiento para las endometritis y otros problemas en vacas lecheras**

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>.

Las enfermedades uterinas postparto comprometen severamente la eficiencia reproductiva.

### **METRITIS POSTPARTO EN VACAS LECHERAS**

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 (17). La metritis es definida como una inflamación de las paredes musculares del útero y del endometrio (14,17, 24). La mayoría de los casos serios ocurren durante los primeros 10-14 días postparto y algunas veces son llamados metritis toxica puerperal (17, 24, 25), metritis aguda postparto o simplemente metritis puerperal (3). La incidencia de metritis tóxica varía desde 2,2 % a 37,3 % (11). Las vacas afectadas exhiben diferentes grados de depresión, inapetencia y disminución de la producción de leche y están predispuestas a sufrir desórdenes de abomaso (17, 21).

### **INVOLUCIÓN UTERINA.**

Antes de comenzar una discusión sobre las enfermedades uterinas, debemos entender el proceso normal de involución que se produce. En el postparto normal, la involución requiere 25 a 50 días para completarse (10, 28) y comprende una reducción del tamaño uterino, necrosis y contracción de la carúnculas, y repitelización del endo-metrio. La reducción de tamaño comienza inmediatamente después del parto, y durante los primeros 10 días es relativamente lenta comparado con lo que ocurre entre los días 10-14 postparto (18, 24). Esta reducción inicial es debida en gran parte a las contracciones uterinas generadas por la oxitocina, que ocurren cada 3-4 minutos durante el

primer día y posiblemente persisten hasta el tercer día postparto. El amamantamiento está asociado con una liberación mucho más frecuente de oxitocina desde la hipófisis que en el ordeño, y ésta es posiblemente la razón por la cual las vacas de carne tienen un período más corto de involución que las vacas lecheras (10). Cuando se realiza la palpación rectal, el útero postparto normal debería tener demarcaciones o estrías longitudinales debido a la reducción sustancial de tamaño (24).

La involución del útero bovino no es un proceso estéril. Existe una gran cantidad de secreciones postparto que deben ser eliminadas durante unas pocas semanas (10, 32). Entre el 58 y el 93 % de las vacas tienen infecciones uterinas 2 semanas después del parto, pero sólo el 5-9 % permanecen infectadas hacia los 45-60 días postparto (10,28). Los leucocitos fagocitarios juegan un rol importante en la limpieza y defensa del útero postparto. Los neutrófilos y macrófagos son los principales responsables de la fagocitosis de bacterias y desechos (18, 24), que usualmente aparecen en el segundo día postparto (24). Ambos procesos complementarios ayudan a la respuesta de los neutrófilos a la infección. Otros componentes celulares incluyen eosinófilos y mastocitos bajo la superficie endometrial. La unión de antígenos a las IgE unidas a receptores de los mastocitos ayuda a la liberación de los factores de necrosis celular, histaminas, prostaglandinas, interleuquinas, y factores quimotácticos para eosinófilos y neutrófilos. El daño de la superficie del endometrio debido a los mastocitos y eosinófilos puede permitir el acceso de las inmunoglobulinas del suero al lumen uterino (1). Las contracciones del miometrio y las secreciones desde las glándulas endometriales también ayudan a remover las bacterias potencialmente dañinas (18). En condiciones tales como distocia, retención de membranas fetales (RMF), metritis, el uso de antimicrobianos y manipulación del útero suprimen la función leucocitaria (24).

Se han realizado muy pocos trabajos sobre el rol de la inmunidad humoral en la defensa y limpieza del útero postparto. Anticuerpos contra *Streptococcus hemolyticus* y *Arcanobacterium pyogenes* no se han encontrado en el mucus vaginal de vaquillonas hasta varias semanas después del parto, independientemente de su presencia en el suero. Las vaquillonas pueden no tener niveles adecuados de anticuerpos contra *A. pyogenes* ya que este organismo fue

encontrado en cultivos del útero del 30 % de las vaquillonas vs. 6 % de las vacas a los 10 días postparto (18). Vacas inmunizadas con antígenos purificados de membrana externa de *Histophilus somnus* y luego expuestas por introducción en el útero de organismos homólogos muertos mostraron antígenos específicos IgG1 e IgG2 en las secreciones uterinas del estro, pero no IgA (1).

Las hormonas esteroideas pueden jugar un papel importante en la defensa uterina. La diversidad y concentración de células inmunitarias en el endometrio han mostrado que se incrementan en número con el aumento de las concentraciones de estrógenos en ratas. Altos niveles de estrógenos pueden también aumentar las concentraciones de IgA e IgG, y aumentan la eficiencia a la presentación del antígeno de las células uterinas. La flora bacteriana comienza a disminuir en algún momento del postparto cuando la hipófisis es capaz de responder a la GnRH y comienza la pulsatilidad del estrógeno (1).

## **DIAGNÓSTICO**

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 (4, 24, 25). 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 (24, 32). Es común que tengan fiebre con temperaturas que fácilmente superan los 39,4°C (20, 24). 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 (25).

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 (25). 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 (4, 24, 25, 32). Los característicos pliegues longitudinales que usualmente son palpables están ausentes (32). 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 (24, 32).

Muchos propietarios o administradores de tambos deben confiar en empleados para identificar y tratar vacas enfermas. Los empleados deben ser entrenados apropiadamente respecto a los signos de las enfermedades del postparto. El aumento de la temperatura corporal asociado con enfermedades postpartales, aunque no sea útil solo, es muy probable que ocurra entre los 3 a 6 días después del parto (25). Las vacas enfermas muestran cambios en la actitud, como las orejas caídas por debajo de la línea horizontal y ojos hundidos, como también una disminución en la producción de leche. El monitoreo diario de la temperatura corporal de las vacas postparto por al menos 10 días después del parto combinada con una evaluación de la actitud y una declinación de la producción de leche mayor a 5 kg pueden ayudar a indicar que la vaca requiere un examen físico más profundo.

## **FACTORES DE RIESGO**

Las infecciones uterinas usualmente se producen por vía ascendente. Durante el parto, las barreras físicas normales a la contaminación (vagina, vestibulo vaginal y cervix) están severamente comprometidas y luego del parto

hay una gran cantidad de tejido necrótico y fluidos creando un ambiente ideal para la proliferación bacteriana.

Las membranas fetales retenidas es el factor más predisponente para la metritis en el bovino (18, 19, 26). La mayoría de los reportes definen al diagnóstico positivo como la retención de las membranas por más de 24 horas luego del parto (25).

La incidencia de la metritis postparto en vacas con RMF puede ser tan alta como 90 % (12). Las probabilidades de que una vaca con RMF desarrolle metritis son 6 veces mayores que las de vacas sin RMF, lo cual es mucho más alto que cualquier otro factor de riesgo (Tabla 1). La ocurrencia de gestación doble es la mayor causa natural de RMF en bovinos (26). Los porcentajes de mellizos en Holstein en Estados Unidos han aumentado en los últimos años debido a la selección para aumentar la producción de leche (8, 31)

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>.

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.

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 los cuernos 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<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>.

El tratamiento de endometritis se basa normalmente en dos regímenes diferentes, infusiones intrauterinas de antibióticos e inyección intramuscular de prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF). Otros tratamientos, como la administración parenteral de estrógenos, parecen ser menos efectivos que la PGF<sup>(23)</sup> y han mostrado que comprometen el des-empeño reproductivo futuro<sup>(7)</sup>.

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<sup>(11,13)</sup>. Otro beneficio de la terapia con PGF es la estimulación de la contractilidad uterina que permite la expulsión de fluidos y bacterias<sup>(11,13)</sup>. 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<sup>(8)</sup>. Kasimanickam y col.<sup>(14)</sup> 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.<sup>(26)</sup> 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  $33,3 \pm 21,1$ <sup>(26)</sup>. Leblanc y col.<sup>(17)</sup> 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-hipófisogonadal. 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 <sup>(11)</sup>. 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 <sup>(4,23)</sup>, si bien son logradas y mantenidas altas concentraciones en el endometrio <sup>(22,23)</sup>. Sin embargo, las mayores desventajas de la oxitetraciclina son los períodos de retiro antes de la faena y de la utilización de la leche <sup>(2)</sup>; 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. <sup>(17)</sup>

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.<sup>(16)</sup> 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.<sup>(14)</sup> también mostraron que no hubo beneficios al tratar vacas sin endometritis subclínica con cefapirina o cloprostenol<sup>(14)</sup>. 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<sup>(14)</sup>. Numerosos antibióticos y antisépticos han sido utilizados para tratar la endometritis. Los ejemplos incluyen penicilina, gentamicina y dehidroestreptomycin, 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<sup>(14,22)</sup>.

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.

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

## Bibliografía.

1. Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, et al. Further observations on penicillin. *Lancet* 1941;2:177-89.
2. Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:176-86.
3. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:225-34.
4. Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:354-64.
5. Drusano GL. Role of pharmacokinetics in the outcome of infecciones. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:289-97.
6. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988;158:831-47.
- 7.-Spivey JM. The postanbiotic effect. *Clin Pharm* 1992;11:865-75.
8. Davis BD. Bactericidal synergism between beta-lactams and aminoglycosides: Mechanisms and possible therapeutic implications. *Rev Infect Dis* 1982;4:237-45.
9. Poole K. Multidrug resistance in gram-negative bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:500-8.
10. Smith AM, Klugman KP, Coffey TJ, Spratt BG. Genetic diversity of penicillin-binding protein 2B and 2X genes from *Streptococcus pneumoniae* in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1938-44.
11. De Lencastre H, Sa Figueiredo AM, Urban C, Rahal J, Tomasz A. Multiple mechanisms of methicillin resistance and improved methods for detection in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:632-9.
12. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classifications scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
13. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibility of 1684 *Streptococcus pneumoniae* and 2039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationship. Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3334-40.
14. Liñares J, Tubau F, Domínguez MA. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain: An overview of the 1990s. En: Tomasz A, editor. *Streptococcus pneumoniae: Molecular biology and mechanisms of disease*. New York: Mary Ann Liebert, 1999; p. 399-409.
15. Liñares J, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Domínguez MA, Pallarés R, et al. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:279-88.
16. Cercenado E, García-Leoni ME, Rodeño P, Rodríguez-Creixems M. Ampicillin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;28:829.
17. Schwarcz SK, Zenilman JM, Schenell D, Knapp JS, Hook EW, Thompson S, et al. National surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*.

JAMA 1990;264:1413-7.

18. Prats G, Mirelis B, Llovet T, Muñoz C, Miro E, Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 1140-5.
19. Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: Characterisation, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
20. Sanders WE Jr, Tenney JM, Kessler RE. Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant *Enterobacter* species. *Clin Infect Dis* 1996;23:454-61.
21. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana, 12.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson, 2002.
22. Ariza J, Sánchez C, Gomis M, Barberán J, Barros C. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;6:3-26.
23. Rodrigo C, Del Castillo F, García Martín F, Moreno D, Ruiz Contreras J. Infecciones de las vías respiratorias superiores. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;3:3-30.
24. Falguera M, Gudiol F, Sabriá M, Alvarez-Lerma E, Cordero E. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;3:3-42.

25. Roson B, Carratalá J, Tubau F, Dorca J, Liñares J, Pallarés R, et al. Usefulness

of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of

drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microbiol Drug Resistance* 2001;7: 85-96.

26. Francioli P, Chastre J, Langer M, Santos JI, Shah PM, Torres A. Ventilator-associated pneumonia: Understanding epidemiology and pathogenesis to guide prevention and empiric therapy. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(Suppl 1):S61-S76.
27. Fernández Guerrero M, Alarcón A, Fortún J, Llinares P. Endocarditis e infecciones cardiovasculares. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;5:3-31.
28. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274: 1706-13.
29. Gavalda J, Torres C, Tenorio C, López P, Zaragoza M, Capdevila JA, et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:639-46.
30. Cabellos C, Navas E, Martínez-Lacasa J, Gatell JM. Infecciones del sistema nervioso central. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;2:3-26.
31. Cabellos C, Fernández-Viladrich P, Verdagué R, Pallarés R, Liñares J, Gudiol

- F. A single daily dose of ceftriaxone for bacterial meningitis in adults: Experience with 84 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1995;20:1164-8.
32. Viladrich PF, Cabellos C, Pallarés R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J, et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to streptococcus pneumoniae with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:218-20.
33. Gurgui M, Moreno A, Sitges-Serra A, Blanes M. Peritonitis y otras infecciones intraabdominales. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;9:3-40.
34. Ariza J, Xiol J, Esteve M, Fernández-Bañeres F, Liñares J, Alonso T, et al. Aztreonam versus cefotaxime in the treatment of Gram-negative spontaneous peritonitis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1991;14:91-8.
35. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, Pujol M. Infección urinaria. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;4:3-30.
36. Gudiol F, Pallarés R, Ariza J, Viladrich PF, Rufi G, Liñares J. Comparative clinical evaluation of aztreonam versus aminoglycosides in Gram-negative septicemia. *J Antimicrob Chemother* 1986;17:661-71.
37. Pujol M, Gudiol F. Evidence of antibiotic cycling in control of resistance. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:711-5.
38. Berenguer J, Lizasoain M, Carratalá J, Capdevila JA. Infecciones en el paciente neutropénico. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editors. *Protocolos Clínicos SEIMC* 2002;11:5-33.
39. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Grañena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:291-6.
40. Carratalá J, Alcaide F, Fernández-Sevilla A, Corbella X, Liñares J, Gudiol F. Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: Increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1995;20:1169-73.
41. Alcaide F, Liñares J, Pallarés R, Benítez MA, Gudiol F, Martín R. *In vitro* activities of 22  $\beta$ -lactam antibiotics against penicillin resistant and penicillin susceptible viridans group streptococci isolated from blood. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2243-7.
42. Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992;15:930-7.
43. Pallarés R, Pujol M, Peña C, Ariza J, Gudiol F, Martín R. Cephalosporins as a risk factor for Nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia: A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1993;153:1581-6.

#### Literatura citada

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 Infec Dis* 1978;4:S374-378.
3. Hyneck 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 cephems 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. *Ann 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 betalactamase! 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. Barbhैया 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. Barbhैया 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., Beville, 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 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.
- 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. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1990 Sep-Oct; 13 (5) :371-3. Espectro antimicrobiano de cefpiroma combinada contazobactam contra el grupo *Bacteroides fragilis*.