

La presencia del Profesor
Dr. Giovanni Ballarini en
las IV Jornadas Latinoame
ricanas y VIII Uruguayas
de Buiatría, fue posible
gracias al esfuerzo con
junto de los Laboratorios
EMAR y BAYER

LINEAS DE TERAPIA QUIMIOANTIBIOTICA EN MEDICINA BOVINA

Prof. Dr. Giovanni Ballarini¹

I. INTRODUCCION

Hace cerca de 40 años que las sulfamidas han entrado en veterinaria, y 30 que los antibióticos son de amplio uso práctico. Su empleo ha revolucionado la terapéutica de las enfermedades infecciosas bacterianas, ha modificado el cuadro de las infecciones virales, ha variado sustancialmente el pronóstico de muchas enfermedades. La situación sin embargo, no está -- definida: existe una variación de la etiología por la constitución de cepas fármaco-resistentes y la sustitución de aquellas controladas por la terapéutica por especies microbianas oportunistas. Es continua la introducción en la práctica clínica de nuevos quimioantibióticos; son importantes las modificaciones de la patología (patomorfosis) consecutivas a la misma terapéutica. En este cuadro las especies animales van además definiendo peculiaridades siempre más precisas.

Limitando la atención a una sola especie animal (el bovino) no es fácil agotar en el ámbito de una sola relación todo lo que tiene que ver con la terapéutica quimioantibiótica, también porque sobre este argumento se -- observa en todo el mundo una diferencia entre lo que se hace en los laboratorios y en los institutos de investigación, y aquello que sucede en el -- campo práctico.

No es, en efecto, excepcional que los conocimientos adquiridos por los veterinarios prácticos no tengan una explicación racional en los resultados de la investigación, mientras que los datos de la investigación no encuentran una adecuada aplicación práctica.

¹ Director del Instituto de Clínica Médica Veterinaria
de la Universidad de Parma.

En esta orientación y para tentar de acercar los dos sectores, aquél de la investigación y aquél del campo práctico, en el presente estudio consideraremos algunos aspectos de la terapia quimioantibiótica de mayor importancia en la clínica bovina. No será una relación "completa" y ni siquiera "ordenada" pero sí un resumen de los problemas de actualidad práctica para la terapia quimioantibiótica en el bovino.

II. QUIMIOANTIBIOTICOTERAPIA CONTINUA E INTERMITENTE

La administración de quimioterápicos y de antibióticos a nivel terapéutico no es un problema simple porque no es posible obtener para cada enfermedad un idéntico e inmutable procedimiento standard, sin tener en cuenta las diferencias que existen en los casos aislados.

Cada tratamiento, cualquiera sea el quimioantibiótico y la vía de administración debe hacer llegar una suficiente cantidad del fármaco a tomar contacto con los microorganismos, y mantenerlo por el período de tiempo necesario hasta que pueda ejercer su acción, bacteriostática o bactericida.

El nivel puede ser alcanzado de distintos modos. A este respecto existen dos tendencias principales. Algunos pregonan dosis relativamente bajas pero continuadas, considerando indispensable mantener un constante nivel del fármaco (quimioantibioticoterapia continua). Otros, remitiéndose a recientes adquisiciones de la cronofarmacología y de la cronodisponibilidad de los fármacos, proponen usar una cantidad de medicamento correlacionada y modulada a los ritmos biológicos, hasta hacer un intervalo en la administración con períodos de reposo durante los cuales el nivel hemático desciende a tasas de no actividad (quimioantibioticoterapia intermitente).

El primer modo de razonar (quimioantibioticoterapia continua) parte de la constatación de que muchos quimioantibióticos administrados a una dosis incapaz de provocar inconvenientes aunque la terapia se prolongue mucho tiempo, son bacteriostáticos en el organismo e inhiben solamente la multiplicación de las bacterias, sin matarlas, tarea de la que se encargan las defensas orgánicas. Es así que su presencia se hace necesaria por un período de tiempo variable pero generalmente bastante largo, que permita al organismo completar la destrucción de las bacterias e impedir que éstas se vuelvan a multiplicar con la eventual aparición y aumento de la resistencia al antibiótico.

Por otra parte, sin embargo, presenta este método terapéutico algunos inconvenientes. Por ejemplo, los microorganismos que están en lugares poco vascularizados (focos escleróticos, necróticos, etc.) donde el fármaco no llega en concentración bacteriostática, no son inhibidos en su multiplicación ni en su actividad patógena.

Además, el mantenimiento continuo de un eficaz nivel bacteriostático necesita determinada modalidad: administración a breves intervalos, uso de particulares sustancias de "retardo", variaciones de las dosis administradas en las diversas horas del día, a causa de la variación de la cronodisponibilidad, etc. Estas y otras condicionantes pueden hacer el tratamiento relativamente dificultoso.

La segunda tendencia (quimioantibioticoterapia intermitente) pregonadosajes relativamente elevados pero limitados a períodos de tiempo breves y distanciados entre ellos. La dosis debe de ser atóxica o no dañina para el organismo y debe ser bactericida. El dosaje elevado asegura la llegada del fármaco en cantidad activa aún en zonas escasamente vascularizadas, o en las cuales sea muy débil su difusibilidad.

Un justo intervalo entre una administración y otra, que puede ser de uno o de varios días según el fármaco y la dosis, y una exacta elección del momento mejor del día, permite al organismo soportar aún altas dosis unitarias.

Los datos de hecho en los cuales se apoya la moderna concepción de la quimioantibioticoterapia intermitente son tres. El primero es que la terapia intermitente es posible sólo con quimioantibióticos dotados de acción bactericida. El segundo es que estos fármacos presentan la máxima eficacia bactericida cuando actúan sobre una población bacteriana en fase de activa multiplicación. El tercero, en fin, es que las células bacterianas se dividen a un cierto intervalo de tiempo.

Sobre la base de tales datos se piensa que empleando los fármacos antibacterianos con ritmo intermitente, sea posible hacer coincidir su administración con fases de mayor actividad multiplicativa de la flora microbiana, y así obtener un más intenso y precoz efecto esterilizante con dosis globales más bajas que aquellas usuales. Numerosas investigaciones han demostrado lo fundado de estas previsiones, resaltando también las ventajas de esta dirección terapéutica.

El principal objetivo de esta técnica de terapia es que constituye -- uno de los puntos de fuerza aquél de sincronizar la administración de los fármacos con las fases de mayor desenvolvimiento de la multiplicación bacteriana. El fenómeno biológico de mayor relieve, que contribuye a la realización de esta coincidencia, está representado por el ritmo proliferativo de la célula bacteriana la que, cuando se divide, entra periódicamente en fase de máxima vulnerabilidad.

La parte decisiva de la sincronización de la actividad reproductiva de las bacterias concierne a los fármacos que son usados. Se ha podido constatar, en efecto, que entre una administración y otra, los medicamentos dotados de mayor poder bactericida permanecen durante un cierto tiempo en la sangre y en los tejidos a concentraciones bacteriostáticas. En conclusión, caídos los "picos" bactericidas, los quimioantibióticos están todavía en grado de ejercitar, en virtud de sus características farmacodinámicas, una acción bacteriostática.

Ahora bien, es propio de esta fase de bacteriostasis intercalada, retardar el comienzo de los fenómenos de división microbiana, consistiendo en el alineamiento del ritmo proliferativo de un conspicuo número de bacterias y así permitir que fases de más activa multiplicación bacilar vengan a coincidir con el momento en el que recibe la sucesiva dosis bactericida de un quimioantibiótico.

Los fármacos a emplear en la terapia intermitente deben estar dotados de rápida e intensa actividad bactericida. Respecto al intervalo con el cual el fármaco debe de ser administrado, varía con la farmacocinética del antibiótico y con el tipo de bacteria en causa. Es comúnmente del orden de 1-2-3 ó tal vez 5 ó más días; a veces son útiles períodos semanales.

Estudios experimentales y numerosas observaciones clínicas han puesto, además, en evidencia la conveniencia de hacer preceder a la terapia intermitente de un período de terapia continua. Tal medida es indispensable sobre todo en la forma aguda.

Ateniéndose a esta regla, es posible obtener no solamente una más rápida "desbacilación" sino aun un acortamiento de la fase de contagiosidad y de la duración total del proceso morbo. Todavía en las formas crónicas e hiper crónicas, ya tratadas sin suceso con las más variadas combinaciones de fármacos, es posible conseguir con la quimioantibioticoterapia intermitente con elevadas dosis unitarias, efectos clínicos y sobre todo bacteriológicos mejores que aquellos obtenidos por el empleo de la terapia continua.

Además de ser generalmente bien tolerada, la quimioantibioticoterapia intermitente permite efectuar tratamientos con sensible ahorro de la dosis global de los fármacos y tiene la ventaja de un más fácil empleo práctico.

Los dos métodos no deben ser considerados en oposición. Se ha establecido, además, que desde el punto de vista clínico son conciliables uno y otro.

Parece oportuno, en efecto, mantener el nivel del fármaco a un valor constante (terapia continua) en el caso de los microorganismos dotados de una gran-velocidad de multiplicación en formas morbosas de rápida evolución, mientras que si el microorganismo se multiplica lentamente se considera más útil la terapia intermitente.

III. TERAPIA SULFAMIDICA EN MEDICINA BOVINA

Las sulfamidas han suscitado un grandísimo interés en la medicina humana y veterinaria porque han sido los primeros quimioterápicos eficaces sobre bacterias y todavía constituyen uno de los grupos de fármacos de más amplio-uso.

Las sulfamidas tienen una historia relativamente larga en cuanto han sido descubiertos en los años 30 y han entrado en la práctica veterinaria desde hace unos 40 años. En este período han sido intensamente estudiadas y hoy están disponibles para la aplicación práctica, sulfamidas que se acercan al quimioterápico "ideal".

Recientemente las sulfamidas han tenido, además, un ulterior empuje; -- con la asociación de fármacos antifólicos (trimetoprim y otros) la acción bacteriostática de las sulfamidas ha sido transformada en bactericida y se ha elevado ulteriormente la eficacia, por otra parte ya alta en los sulfamídicos de más reciente descubrimiento.

En el momento actual las sulfamidas constituyen un amplio capítulo y -- comprenden un elevado número de compuestos con características diversas, no tanto por lo que respecta a su actividad antibacteriana (farmacodinámica) sino, sobre todo, por lo que concierne a su farmacocinética. Esta última, además, varía considerablemente según la especie animal y en relación al estado funcional y de salud de los aparatos y órganos. De aquí han salido no pocos equívocos y muchos veterinarios no tienen un suficiente conocimiento de cuanto es necesario para aprovechar plenamente las características de estos fármacos en cada especie animal.

Como justificación parcial para los veterinarios prácticos, se ha observado que en lo que tiene que ver con la farmacocinética de las sulfamidas en las diversas especies animales, hay todavía muchos puntos oscuros a causa - de los cuales no es siempre fácil dar explicaciones satisfactorias sobre los resultados que se obtienen en la práctica y, al mismo tiempo, preconizar sistemas de uso más eficaz.

En esta última dirección es necesario admitir que todo lo que exponemos no podrá satisfacer completamente a los veterinarios prácticos, sobre todo por lo que tiene que ver con el uso terapéutico de las sulfamidas en el bovino con funcionamiento ruminal y en lactación. Pues, a pesar de constituir un importantísimo campo de aplicación, estos animales han sido poco estudiados desde un punto de vista de la farmacología y de la farmacoclinica. Muchas investigaciones sobre los bovinos han sido hechas sobre terneros lactantes y, como veremos, el rumen modifica ampliamente la farmacocinética de las sulfamidas administradas por vía oral y por vía parenteral.

1. Toxicidad de las sulfamidas e inconvenientes de la terapia sulfamídica

Sulfamida es un término genérico que indica una muy numerosa serie de - derivados de la para-amino-benzeno-sulfonamida (o sulfonamida). Actualmente más de veinte derivados sulfamídicos se emplean en medicina veterinaria pero es necesario considerar que muchos otros pueden ser propuestos al veterinario por sus características específicas que -es bueno recordar- no se limitan só

lo a la actividad antibacteriana. Junto a los sulfamídicos con actividad antibacteriana existen, en efecto, sulfamídicos con actividad antidiabética y diurética que aquí no consideraremos.

Las sulfamidas explican su actividad antibacteriana a través de la -- inhibición de tipo competitivo del ácido paraminobenzoico o vitamina H 1, -- indispensable para la vida de numerosos microorganismos, en los cuales se -- impide la multiplicación (bacteriostasis). Las sulfamidas son consideradas -- quimioterápicos de "amplio espectro" ya que actúan sobre bacterias gram positivas y gram negativas, grandes virus, algunos protozoarios, siendo insensibles a ellas los hongos y el Micobacterium tuberculosis.

En el momento de su descubrimiento las sulfamidas fueron consideradas como poseedoras de una cierta toxicidad; los más recientes derivados sulfamídicos tienen una toxicidad extremadamente baja, tanto como para poder ser considerados como "no tóxicos" a las dosis corrientes.

El motivo por el cual se consideraba a las sulfamidas dotadas de una cierta toxicidad dependía también de su poca eficacia y de su rápida eliminación, por lo cual era necesario usar posologías elevadas con administración cercana en el tiempo de una y otra dosis; de aquí la aparición de efectos colaterales indeseables.

Por ejemplo, la posología terapéutica de ataque y de mantenimiento de la sulfanilamida en el bovino es respectivamente el 4,24% y el 2,12% de la DL 50 oral en el ratón; para la sulfadimetoxina y sulfamonometoxina se desciende respectivamente al 0,25-0,40% y al 0,125-0,20%, con un aumento de la eficacia de 10-20 veces (Tabla III-7).

Un somero examen de la historia de la sulfamidoterapia permite individualizar diversos "períodos". El primer período (1933-1938) es aquél de la sulfanilamida: poco eficaz, rápidamente eliminada y dotada de una cierta toxicidad, empleada en el tratamiento de la pulmonía solamente porque en -- aquel momento no había ningún otro fármaco antibacteriano eficaz. El segundo período (1938-1942) fue aquél de la sulfadiazina-sulfatiazol; a pesar de su todavía elevada toxicidad, la mayor eficacia permite reducir la dosis y con una correcta dosificación se hace posible evitar efectos secundarios indeseables.

En el tercer período (1942-1955) con la sulfasomidina-tiazol se tenía a disposición sulfamidas mucho más eficaces y escasamente tóxicas, aunque -- todavía se eliminaban rápidamente, para lo cual era necesario repetir la administración de 4 a 6 veces en el día.

En el cuarto período, empezado en 1955, se dispuso de derivados sulfamídicos como la sulfadimetoxina que tiene una elevada actividad y baja toxicidad, unido a una lenta eliminación (sulfamídicos "long-acting") por lo -- cual es posible una sola administración al día.

Un quinto período, iniciado en 1962, es aquél de los derivados sulfamídicos de larguísima acción, como la sulfadoxina que provee de significativos niveles hemáticos aun después de una semana de la administración y que, por tal motivo, es utilizada en el tratamiento de los protozoarios hemáticos (como el Plasmodium). En fin, una ulterior fase de desarrollo (sexto período) es aquél de la asociación sulfamida-antifólico pero en este punto se ha abierto un nuevo camino.

El desarrollo de las sulfamidas, como se ha visto, ha comportado una progresiva reducción de su toxicidad, con una ganancia de "reducción" de al menos 10 veces; la DL 50 oral para el ratón es, en efecto, de 1,7 para la sulfapiridina y de más de 16 para la sulfadimetoxina. Si se considera la toxicidad de los antibióticos de amplio espectro (Tabla III-1) es evidente -- que diversas sulfamidas son menos tóxicas que los distintos antibióticos -- que se utilizan a posología análoga a aquélla de los más recientes sulfamidas. En la Tabla III-7 es comparada la reducción de la posología y de la toxicidad.

Reacciones indeseables fueron descubiertas al comienzo de la era sulfamídica; se trataba de daños a los órganos hemopoyéticos, focos de cristalización en las vías urinarias, reacciones de hipersensibilidad, dolor en los órganos parenquimatosos.

Actualmente estas reacciones no se verifican más con los nuevos derivados sulfamídicos no solamente menos tóxicos, sino sobre todo más activos, por lo cual el dosaje ha sido drásticamente reducido. En lo que respecta en modo específico a los rumiantes y en particular a aquellos lecheros, es de hacer notar que según pruebas experimentales que confirman una amplia aplicación-clínica, los tratamientos sulfamídicos aún prolongados no disminuyen una actividad metabólica tan delicada como es la producción láctea. En modo análogo y al contrario de lo que sucede con muchos antibióticos de amplio espectro, las sulfamidas administradas por vía oral no alteran sensiblemente la flora ruminal. Esto no quiere decir que estén completamente exentos de fenómenos de alergia a las sulfamidas (shock, hipertemia, exantemas, etc.), que todavía son suficientemente raros.

2. Niveles hemáticos de los sulfamidas en el bovino

Las sulfamidas que penetran en el organismo se unen a las proteínas hemáticas y sobre todo a la albúmina (unión fármaco-proteica); la porción ligada (ligadura sulfamídica) es distinta para los distintos sulfamídicos; -- era reducida en los primeros y, por el contrario, más elevada en los recientes sulfamídicos "long acting". La sulfamida ligada a la proteína no puede desarrollar actividad antibacteriana, pero cumple funciones de "reserva" o de "retardo", dado que la unión fármaco-proteica es reversible. La cuota de sulfamida no ligada a la proteína (sulfamida libre) es, en parte, eléctricamente neutra y se difunde libremente a través de la membrana. Otra parte es tá, por el contrario, dotada de carga eléctrica (valorada a través del símbolo pK) y la difusión a través de la membrana de esta última parte está -- condicionada al pH existente en los lados de la membrana. Como se puede --- apreciar, la situación es bastante compleja porque, como veremos, situaciones de alcalosis o acidosis, inflamaciones, etc., modifican los ya aludidos mecanismos.

Los niveles hemáticos y la distribución en el organismo de las sulfamidas difieren sustancialmente entre los animales monogástricos (o los terneros) y los rumiantes con rumen funcionando y, en parte, son modificados por la lactación. Además, las investigaciones en este sentido no son aún completamente satisfactorias y más frecuentemente ha sido subvalorada la importancia del rumen, que participa en la distribución de las sulfamidas en el organismo, tanto sea el fármaco administrado por vía oral como por vía parenteral.

En general, la persistencia de las sulfamidas es netamente inferior en los animales con rumen funcionando. La hemivida (es decir, el tiempo necesario en el cual una determinada concentración hemática se reduce a la mitad a consecuencia del metabolismo y de la excreción) en los bovinos es de cerca de 1/5 de la del hombre (Tabla III-2).

En otros términos, las sulfamidas en el bovino desaparecen de la sangre con una velocidad 5 veces más rápida que aquella del hombre (y de los carnívoros), por lo cual las sulfamidas que en estos últimos son definidas como "long acting" no son tales en el bovino.

Los motivos de este peculiar comportamiento no están clarificados, aun que un papel importante se atribuye al rumen, como ahora veremos.

En los animales monogástricos los máximos niveles hemáticos, después de la administración oral de las sulfamidas, se alcanzan después de 4-6 horas; en el caso del bovino, por el contrario, tales máximos se alcanzan después de 12-24 horas. Se puede así afirmar que la absorción de las sulfamidas

en los rumiantes es mucho más lenta que en los monogástricos y esto no es solamente la consecuencia de una elevada cantidad de contenido ruminal sino también de una repartición rumen-sangre del fármaco como resultado de las observaciones hechas con la administración por vía parenteral. El contenido del rumen tiene una reacción ácida y las sulfamidas, que son compuestos anfóteros, si son administrados por vía oral, permanecen en el rumen con una concentración mayor de aquella de la sangre.

Si en los rumiantes las sulfamidas se administran por vía parenteral, - pasan rápidamente al rumen (ya a los 10 minutos) y en algunas horas llegan - en el rumen a una concentración mayor que la de la sangre. La concentración de las sulfamidas en el rumen en relación a aquella de la sangre no ha sido todavía estudiada con la precisión que sería necesaria y no se ha definido - aún si es sólo consecuencia del pH o si participa activamente también la mucosa ruminal.

3. Distribución de las sulfamidas en sangre y leche

Las sulfamidas (a excepción de algunas escasamente absorbibles y usadas exclusivamente para tratamientos intestinales: sulfaguanidina, etc.), administradas por vía oral o parenteral, se distribuyen en todo el organismo pero - la concentración varía en los diversos órganos y tejidos. La diferencia de - distribución y la diversidad de concentración dependen de diversas condiciones pero, sobre todo, dos son de gran importancia: a) Unión con las proteínas hemáticas; b) pH de los tejidos en relación al pH de la sangre.

Muy esquemáticamente se puede considerar que en las sulfamidas con baja unión fármaco-proteica, los equilibrios sangre-tejidos están regulados sobre todo por el pH. En las sulfamidas con una elevada unión fármaco-proteica - existe una porción del fármaco ligada (que en un cierto sentido actúa de "reserva" o de "retardo") y una porción libre cuya concentración depende del pH. Entre porción ligada a la proteína y porción libre existen precisas relaciones que varían para cada sulfamida. Como regla, se puede decir que las sulfamidas con elevada unión fármaco-proteica son eliminadas más lentamente y entran en la categoría de las "long acting", aunque con las limitaciones ya dichas para los animales con el rumen funcionando.

Las sulfamidas administradas por vía oral o parenteral a través de la - circulación sanguínea llegan a la glándula mamaria y son eliminadas con la - leche; la concentración de las sulfamidas en la leche están en relación con aquella de la porción libre en la sangre pero varía ampliamente con relación a las distintas sulfamidas, como lo demuestra la Tabla III-3.

Para la sulfametazina se obtienen en la leche, concentraciones bastante importantes mientras para la sulfadimetoxina las concentraciones son muy bajas. Los mecanismos que regulan el pasaje de las sulfamidas de la sangre a la leche (y en modo análogo de la leche a la sangre) fueron estudiados bastante detalladamente. La diferencia entre las distintas sulfamidas son dependientes del pK de cada sulfamida que permite calcular el equilibrio sangre-leche (o leche-sangre) según la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{Concentración en la leche}}{\text{Concentración en el plasma}} = \frac{1 + 10^{(\text{pH de la leche} - \text{pK de la sulfamida})}}{1 + 10^{(\text{pH del plasma} - \text{pK de la sulfamida})}}$$

En condiciones fisiológicas, en los bovinos, el pH de la leche es 6,5 y el de la sangre 7,4, por lo cual el pasaje de la sulfamida de la sangre a la leche, salvo el caso de la sulfanilamida, es limitado, como resulta de la Tabla III-3 obtenida aplicando la supradicha fórmula.

En lo que tiene que ver con la permanencia de las sulfamidas infundidas en la mama, además de los equilibrios que regulan su absorción según todo lo dicho para el pasaje de la sangre a la leche, hay que tener en cuenta el ve-

hículo en el cual están disueltas o suspendidas. Por ejemplo, la infusión - en la ubre de sulfamidas vehiculizadas en aceite o unguento da una persis-- tencia en la leche netamente superior a aquella que se obtiene con sulfami-- das en vehículo acuoso y estos excipientes permiten tener concentraciones - del fármaco en la leche suficientemente elevadas aun después de 3 días. Por el contrario, en el caso de la infusión de soluciones acuosas existe una rá pida absorción; por ejemplo, la infusión en la mama de una solución al 10% - de sulfamonometoxina revela que más del 90% es absorbida en las primeras 6- horas y que la absorción es total a las 24 horas (Tabla III-4).

Es todavía oportuno considerar que la situación ya descrita se refiere a condiciones fisiológicas, que varían ampliamente en caso de enfermedad. - Vale la pena hacer notar que en la mastitis parenquimatosa aguda el pH de - la secreción mamaria tiende a la alcalinidad, por lo cual aumenta el pasaje sangre-leche de las sulfamidas y disminuye el pasaje leche-sangre, con un - fenómeno que se ha definido como "tropismo" o de "concentración" de la sul- famida en la ubre mastítica.

4. Aspectos clínicos de la terapia sulfamídica en los bovinos

El espectro antibacteriano de las sulfamidas es muy amplio y comprende, como se ha dicho, bacterias gram positivas y gram negativas (comprendidas - muchos anaerobios), diversos "grandes virus", algunos protozoarios. En la - literatura y sobre todo la práctica indica que han sido utilizadas con éxi- to en una vasta gama de enfermedades. A título de ejemplo recordaremos las- siguientes:

- a. Sepsis.-
- b. Listeriosis, pasteurelisis, salmonelosis, colibacilosis, tétanos, - anaplasmosis, coccidiosis.-
- c. Pulmonía, fiebre de embarque, difteria, laringitis gangrenosa.-
- d. Síndrome de cuerpo extraño, enteritis.-
- e. Metritis, endometritis, retenciones de placenta, infecciones genita- les.-
- f. Foot rot, artritis bacterianas agudas.-
- g. Mastitis aguda.-
- h. Infecciones umbilicales, procesos purulentos, flemones, profilaxis- post-operatoria.-

El continuo éxito de la terapia sulfamídica así como el aumento de es- te éxito frente a la avanzada de los antibióticos, es debido sin duda al in- cremento de su eficacia, la que ha ascendido cerca de 250 veces como resul- ta de la Tabla III-5 en lo que se refiere a la Escherichia coli, una bacte- ria notoriamente poco sensible a los quimioantibióticos. Otro factor de éxi- to es la muy limitada quimioresistencia de los microorganismos de frente a- las sulfamidas. Esto es todavía más importante si se considera la antibióti- co-resistencia entre los antibióticos más comunes, por lo cual la sulfamido- terapia resulta siempre el tratamiento de elección en caso de sospecha de - antibiótico-resistencia y en el caso en el cual no se pueda practicar u ob- tener con rapidez un antibiograma.

Las sulfamidas (después examinaremos el caso de la asociación sulfami- das-trimetoprim) son esencialmente bacteriostáticas y es así necesario pro- porcionar dosis capaces de asegurar un nivel eficaz por un período de tiem- po suficiente para que el organismo pueda con sus naturales medios de defen- sa (sobre todo fagocitosis) destruir las bacterias (terapia continua). En -- las infecciones agudas y generalizadas de tipo febril vale también la regla de prolongar el tratamiento después de haber cedido la fiebre; en los casos localizados se necesita frecuentemente prolongar el tratamiento hasta que - se logre una sensible mejoría y, sobre todo, luego de haber cedido los sín- tomas agudos.

En esta orientación las dosis y la frecuencia de administración varían en relación a: a) tipo de sulfamida; b) vía de administración.

La dosis y la frecuencia de administración para los bovinos de las más importantes sulfamidas se reportan en la Tabla III-6. En las "viejas" sulfamidas, la posología inicial era de 210 mg/kg. (21g/100 kg.) y la dosis de mantenimiento de 70 mg/kg. (7 gr/100 kg.) con administraciones cada 12 horas, para lo cual a un bovino de 500 kg. era necesario administrar inicialmente cerca de 100 gr. de sulfatiazol, sulfadiazina, sulfamerzina y sucesivamente cada 12 horas 35 gr.

Con las sulfamidas recientes (sulfametoxipiridezina, sulfamimetoxina, sulfamonometoxina) la dosis inicial fue disminuida a 40 mg/kg. (4 gr/100 kg.) y la de mantenimiento a 20 mg/kg. (2 gr/100 kg.) cada 24 horas. Todavía se debe considerar que el dosaje indicado para los "nuevos" sulfamídicos, sobre todo teniendo en cuenta su bajísima toxicidad (sulfamonometoxina y sulfadimetoxina, Tabla III-1) ha sido ampliamente superado a fin de obtener una mayor eficacia y sobre todo para asegurar su real presencia en el bovino, que como ya se ha señalado, elimina las sulfamidas con una velocidad netamente superior a aquella de los monogástricos.

El problema de la sulfamidoterapia en la clínica bovina es todavía más complejo que la pura y simple elección de una correcta posología y de un programa de administración, ya que se necesita tener en cuenta por una parte la "rapidez" de eliminación de las sulfamidas en los bovinos y por otra parte su distinta concentración sangre-órganos en relación al pH y cómo éste cambia a consecuencia de la inflamación. Sobre la base de estos elementos es necesario considerar también las características de las diversas sulfamidas, a fin de aprovechar al máximo su peculiaridad. Como se puede ver es un cuadro muy complejo que de una parte explica cómo algunas "viejas" sulfamidas son todavía utilizables en la práctica clínica junto a las "nuevas".

No es inútil recordar que en una racional terapia sulfamídica deben tenerse en cuenta 2 factores principales: a) que la sulfamida sea eficaz sobre el microorganismo que se quiera tratar (farmacodinámica), b) que la sulfamida alcance el tejido, órgano o lesión que se quiera tratar y que permanezca durante un adecuado período de tiempo (farmacocinética). El clínico veterinario deberá así considerar:

- a. Actividad antibacteriana.-
- b. Localización orgánica.-
- c. Tipo de la lesión a tratar, es decir:
 - exudativa = aguda
 - proliferativa = crónica
 - necrótica

Se tendrán mejoramientos ulteriores en los resultados de la sulfamidoterapia en medicina bovina cuando se conozca mejor la farmacología clínica en el animal enfermo y se realice una elección más racional del tipo de sulfamida a usar para cada forma anátomo-clínica. En este orden de ideas daremos algunas precisiones relativas a las más importantes formas morbosas de los bovinos adultos, es decir a aquéllos con el rumen funcionando ya que como se ha indicado previamente, el ternero lactante presenta situaciones comparables a aquéllas de los animales monogástricos.

Administración local: En la aplicación de las sulfamidas en los bovinos la administración local está recomendada para el tratamiento de enfermedades que no requieran un tratamiento generalizado. Esto porque, como se ha dicho muchas veces, la hemivida de las sulfamidas es muy breve y los animales son de por sí de peso elevado, por lo cual los tratamientos generales (o sistémicos) necesitan posologías elevadas con administraciones cercanas en el tiempo. Considerando, pues, que las soluciones de sulfamidas son fuertemente alcalinas (pH9-10) y, por lo tanto, irritantes, la administración parenteral debe ser realizada por vía intravenosa suficientemente lenta o por vía intraperitoneal, mientras que la administración por vía intramuscular debe subdividirse, la dosis, en varios puntos de inyección y tener cuidado de no repetir las inyecciones en el mismo punto.

La administración local de sulfamidas encuentra su mejor aplicación en las metritis, endometritis, retenciones de placenta, focos quirúrgicos, prevención de las complicaciones luego de intervenciones quirúrgicas.

En las metritis y endometritis los tratamientos locales con sulfamidas son particularmente útiles porque estas formas morbosas son en gran parte producidas por bacterias anaerobias o gram negativas (de tipo "entérico") contra las cuales las sulfamidas mantienen una buena eficacia antibacteriana que, por el contrario, va disminuyendo por los antibióticos a causa de una cada vez más difundida antibiótico-resistencia. En estos casos no es aconsejable el uso de sulfamidas no absorbibles (como la sulfaguanidina u otras de tipo "entérico") y es, por el contrario, oportuno el uso de sulfamidas que siendo absorbidas desarrollan su actividad en los tejidos uterinos y en el parametrio. Las sulfamidas con una alta ligazón proteica están, por otra parte, -- particularmente indicadas porque así se obtiene su permanencia en el lugar y sobre todo a nivel de los focos de inflamación con un mecanismo análogo a -- aquél que se verifica en la mastitis parenquimatosa aguda. Soluciones al -- 10% de sulfametoxipiridina, sulfadimetoxina, sulfamonometoxina pueden ser in-- fundidas en el útero en la cantidad de 40-50 ml. (equivalente a 4-5 gramos) -- una vez por día. El uso de sulfamidas con escasa ligazón proteica (como por -- ejemplo sulfadiazina, sulfametazina, etc.) comporta el uso de una mayor can-- tidad y de una más reducida permanencia en el útero.

En la retención de placenta las sulfamidas están indicadas por su amplio espectro de actividad análogamente a cuanto se ha indicado para las metritis y endometritis. Hay que recordar, además, la necesidad de usar posologías adecuadas a la capacidad de la cavidad a tratar y de asociar sustancias que favorezcan la difusión del fármaco (espumógenos, tensoactivos, etc.).

En los focos quirúrgicos y para la prevención de complicaciones bacterianas luego de intervenciones quirúrgicas, las soluciones sulfamidas, fuertemente alcalinas no están indicadas mientras que lo están los polvos que -- tienen un pH neutro, no son irritantes, son absorbidos gradualmente y aseguran una protección antibacteriana prolongada.

Terapia de las mastitis: Para un correcto uso de las sulfamidas en la -- terapia de la mastitis bovina es necesario hacer algunas importantes preci-- siones. Antes que nada son tratables sólo las formas causadas por infeccio-- nes bacterianas; obviamente no son tratables las mastitis micóticas y los -- "disturbios de la secreción" siempre más frecuentes en los grandes rodeos. -- Secundariamente es necesario distinguir las infecciones de tipo crónico loca-- lizadas sobre todo en las vías de emisión de la leche (telitis, cisternitis, galactoforitis o "mastitis bajas") de aquellas agudas o crónicas que intere-- san el parénquima (o "mastitis parenquimatosa"). En fin, es necesario distin-- guir si el tratamiento debe ser realizado en la glándula funcionante (duran-- te la lactación) o no (durante el período seco). Como se ve, existe una com-- pleja variedad de situaciones, cada una de las cuales debe ser examinada --- aparte, lo que haremos esquemáticamente.

Previo a todo, como elemento de base, se debe recordar que la mama pue-- de ser tratada por infusión local o por vía general. La infusión local de so-- luciones sulfamídicas a pH elevado (9-10) es bien tolerada si la cantidad in-- fundida es limitada; si ésta es elevada y si el tratamiento es repetido pue-- den producirse disturbios de irritación química. Un tratamiento local no de-- be considerarse para el período seco. La infusión intramamaria, como se ha -- dicho, provee una breve permanencia del fármaco en la mama, ya que éste es -- rápidamente absorbido. El pasaje de las sulfamidas de la sangre a la leche -- es muy limitado en condiciones normales mientras que puede elevarse en caso-- de subida del pH de la secreción mamaria.

Sobre la base de estos elementos, pueden identificarse las siguientes -- pautas de terapia sulfamídica de la mastitis bovina. Un detallado examen de-- la terapia sulfamídica de la mama es de cualquier modo importante aun para -- el conocimiento que se puede adquirir para el tratamiento de otras localiza-- ciones parenquimatosas:

a. Vaca en lactación:a.1. Telitis, cisternitis, galactoforitis ("mastitis bajas"):

El tratamiento local con soluciones no está indicado porque las sulfamidas son absorbidas rápidamente y no asegura un tratamiento prolongado como sería útil para un fármaco bacteriostático. El uso de ungüentos o de suspensiones oleosas puede ser útil sobre todo en el caso de cisternitis y galactoforitis mientras que en el caso de telitis es oportuno usar estiloides recubiertos por un ungüento que contenga sulfamida. A fin de reducir la absorción de la sulfamida están particularmente indicados los sulfamídicos que asocian un pH elevado (Tabla III-3) a una hemivida bastante larga (Tabla III-2), como por ejemplo la sulfametoxipiridazina.

El tratamiento general de estas formas no es oportuno porque sería necesario usar sulfamidas con pK elevado y altas dosis (por ejemplo sulfanilamida) (Tablas III-3 y III-6).

a.2. Mastitis parenquimatosas agudas:

Son causadas comúnmente por bacterias gram negativas (sobre todo E. coli) y son la consecuencia de colibacilosis generalizadas que encuentran su origen en la alimentación con excesiva proteína. Comúnmente la mastitis se presenta en los animales con: fiebre, diarrea y a veces síntomas nerviosos de tipo tóxico; es importante recordar que en estos casos -- hay una alcalosis en el rumen por la presencia de amoníaco. Esta forma morbosa mamaria tiene como terapéutica de elección la administración de sulfamidas por vía parenteral: la alcalinización del rumen reduce el pasaje de la sulfamida en este órgano y así prolonga su permanencia hemática; la alcalosis y sobre todo la imponente exudación a nivel mamario, permite la -- llegada y la "concentración" de sulfamida en los focos mastíticos agudos. En este aspecto no se constatan diferencias en los resultados clínicos obtenidos entre las sulfamidas de baja ligazón proteica y corta acción (sulfametazina, sulfadiazina, etc.) y aquéllas de elevada ligazón proteica y larga acción (sulfametoxipiridazina, sulfadimetoxina, sulfamonometoxina).

En el primer caso existe una elevada concentración de la porción libre, en el segundo de la porción ligada que, a su vez, determina la liberación de la sulfamida libre.

a.3. Mastitis parenquimatosa crónica:

Mastitis nodular o nodular-nudosa subaguda y/o crónica, comúnmente a estreptococos o estafilococos, no responden a tratamientos sulfamídicos suministrados por infusión intramamaria o por vía parenteral a causa de la escasa presencia del fármaco en la glándula "normal" que circunda a los focos subagudos-crónicos.

b. Vaca en el período seco:b.1. Telitis, cisternitis, galactoforitis ("mastitis baja"):

Pueden ser tratadas con administración local de sulfamidas en suspensión oleosa pero limitadamente al comienzo del período seco, cuando existe todavía leche en la glándula. La infusión de sulfamidas en una mama ya en período seco y, por lo tanto, sin presencia de leche es causa de irritación bastante grave de la mucosa y no exenta de consecuencias a veces gravísimas.

b.2. Mastitis parenquimatosa aguda:

La forma aguda responde bien al tratamiento sulfamídico como durante la lactación (punto a.2.).

b.3. Mastitis parenquimatosa crónica:

Debe ser tratada solamente por vía parenteral.

La forma subaguda crónica, por el contrario, responde menos y es necesario usar sulfamidas con elevada actividad antibacteriana (Tabla III-9) escasa toxicidad (Tabla III-3) como la sulfamonometoxina administrada a dosis elevadas hasta el doble de aquella usada comúnmente, con repetición cada 24-36 horas, algunas veces.

Sepsis, enfermedades infecciosas bacterianas, septicémicas, agudas, pasteurelisis, listeriosis, salmonelosis, colibacilosis, pulmonía, fiebre de embarque, difteria, laringitis gangrenosa, etc.:

En todas estas formas morbosas, exactamente identificadas o solamente clínicamente definidas, el tratamiento sulfamídico debe ser efectuado por vía general o por vía parenteral. El tratamiento debe ser iniciado rápidamente y mantenido hasta el cese de la fiebre y de una neta mejoría del cuadro clínico. Están particularmente indicadas las mismas sulfamidas que han sido consideradas para la mastitis parenquimatosa aguda, aunque considerando que a nivel de los focos inflamatorios parenquimatosos (pulmonía, etc.) se verifican situaciones análogas a aquellas indicadas para los focos inflamatorios mamarios.

Síndrome de cuerpo extraño: Una larga práctica clínica testimonia la eficacia de los tratamientos sulfamídicos en el así llamado "tratamiento médico" del síndrome de cuerpo extraño de los bovinos, sea en los casos simples (retículo-peritonitis) o en aquellos complicados (abscesos en el ámbito abdominal). Los motivos de tal eficacia residen en el amplio espectro de acción de las sulfamidas pero, sobre todo, en su difusión en el ámbito ruminal (que en este caso particular es una ventaja) y en los focos inflamatorios (a causa del pH y del pasaje en el foco mismo de proteínas hemáticas a las cuales está ligada la sulfamida). La única condición para su eficacia es un programa de administración que asegure niveles hemáticos adecuados durante algunos días. El dosaje y la frecuencia de las administraciones deben así ser aquellas indicadas en la Tabla III-6.

Pietín (Foot-rot): La patología podal es notablemente compleja y comprende de numerosas enfermedades. Un diagnóstico clínico suficientemente preciso es así siempre indispensable, a fin de evaluar la oportunidad de un tratamiento sulfamídico y su eficacia. Una larga experiencia clínica demuestra la elevada eficacia de la terapia sulfamídica en las infecciones podales por el Bacilo de la necrosis (así llamado foot-rot), mientras que se obtienen escasos o nulos resultados en otras formas morbosas (como por ejemplo la Dermatitis Interdigital Específica a Fusiformis nodosum). Si bien los motivos no son bien conocidos, es costumbre que para el tratamiento de esta forma parecen ser más eficaces las sulfamidas con baja ligazón proteica y corta acción (sulfametazina, sulfadiazina) administradas a elevadas dosis por vía endovenosa -una o al máximo 2 veces- que las sulfamidas con baja ligazón proteica y larga acción (sulmetoxipiridina, sulfadimetoxina, sulfamonometoxina). Muy probablemente en este caso es de mayor importancia la difusión en el foco necrótico del fármaco no ligado a las proteínas hemáticas, que no la difusión en el foco mismo del fármaco ligado a la proteína que puede llegar al foco necrótico-inflamatorio.

Coccidiosis: La coccidiosis tiene una importancia viable según las regiones pero actualmente parece asumir una importancia cada vez mayor porque sobre ella no actúa gran parte de los antibióticos. Las sulfamidas constituyen, por el contrario, los fármacos de elección en esta enfermedad que actúan tanto sobre terneros como sobre bovinos jóvenes. Mientras que las sulfamidas no reabsorbibles en el intestino (por ejemplo sulfaguanidina) pueden servir para la quimioprofilaxis, en caso de enfermedad es necesario recurrir a tratamientos con sulfamidas sistémicas.

Muy eficaces y sin inconvenientes se han revelado en este aspecto la sulfadimetoxina y la sulfamonometoxina administradas por vía parenteral u oral

a altas dosis (por ejemplo el doble de lo propuesto con una administración por día durante 3 días).

Se debe también recordar que las sulfamidas no encuentran indicación - para el tratamiento de infecciones renales o de las vías urinarias (pielitis; uretritis, cistitis, etc.). Se aprecia, en efecto, que las sulfamidas son en parte eliminadas bajo la forma de acetilderivados o de compuestos - conjugados no activos desde un punto de vista microbiológico. Esto explica su poca actividad antibacteriana en la orina.

5. Asociación de las sulfamidas con otros quimioantibióticos

Los resultados de una asociación entre quimioantibióticos y en particular entre sulfamidas y antibióticos o sulfamidas y otros quimioterápicos - (por ejemplo los antifólicos) dependen también de la concentración (bacteriostasis a baja concentración, bactericida a elevada concentración). En el organismo animal existen, sin embargo, diversas reparticiones en los ór ganos y tejidos que ulteriormente complican las relaciones entre 2 quimioantibióticos; obviamente estas relaciones se hacen más complejas cuando se tienen que hacer con más de 2 fármacos. Estos elementos dan explicación de las muchas discusiones sobre el tema y de la existencia de diversas teorías, a excepción de la reciente adquisición relativa a la asociación sulfamidas-antifólicos.

Como regla general se considera aceptable la siguiente subdivisión de los quimioantibióticos en 3 grupos:

- a. Penicilina, bacitracina (antibióticos bactericidas).-
- b. Estreptomina, Kanamicina, neomicina, viomicina, polimixina B, colistina (antibióticos bacteriostáticos).-
- c. Sulfamidas, cloramfenicol, tetraciclina, macrólidos (quimioantibióticos bacteriostáticos).-

Entre los fármacos de los grupos a. y b. se produce una acción sinérgica y, por lo tanto, los resultados son superiores a aquellos dados por la simple suma de los 2. Entre los fármacos del grupo b. y c. existe una adición y sobre todo un aumento del espectro de actividad.

Entre los fármacos de los grupos a. y c. hay un antagonismo debido, so bre todo, al hecho de que la acción bactericida se desarrolla durante la - fase de multiplicación bacteriana, la que es inhibida por los fármacos bac teriostáticos.

En lo que respecta a las sulfamidas, la mayor parte de los antibióti- - cos no desarrollan una acción de potenciación y así son posible acciones - de inhibición. Investigaciones recientes muestran todavía que las sulfamidas pueden inhibir la producción de penicilinas y así favorecer la acción de la penicilina.

También la colistina, polimixina B y estreptomina serían potenciadas por las sulfamidas.

Particular es el caso de la asociación de las sulfamidas con los anti- - fólicos y, en particular, con el trimetoprim. La función antibacteriana de las sulfamidas se desarrolla a través de la inhibición de la utilización - del ácido paraminobenzoico con el bloqueo de una cadena de reacciones que a través del ácido fólico lleva a la síntesis proteica. Si contemporánea- - mente al sulfamídico se suministra un antifólico (por ejemplo trimetoprim) la cadena metabólica del microorganismo se interrumpe en 2 puntos y se obtiene así una acción de potenciación. Contemporáneamente, la actividad qui mioterapéutica de bacteriostática se transforma en bactericida. Una vasta- - serie de investigaciones ha demostrado que la sinergia entre sulfamidas y - antifólicos prescinde del tipo de sulfamídico o de antifólico; también --- la elección de los fármacos es muy importante para su farmacocinética y bio

disponibilidad. Como regla general para las asociaciones sulfamidas sistémicas más trimetoprim vale la relación de 4:1 mientras que para la asociación entre sulfamidas y diaveridina (usada sobre todo en el tratamiento de la --coccidiosis) vale la relación 1:1.

La asociación sulfamidas-antifólicos ha abierto un nuevo camino terapéutico, sobre todo porque la acción bactericida ha permitido efectuar una quimioterapia intermitente también con las sulfamidas. Hay que consignar, --sin embargo, que aún hoy no hay un acuerdo definitivo sobre la valoración --de las asociaciones más oportunas debido a que existen 2 tendencias. La primera es aquélla que considera necesario usar una sulfamida que tenga la misma hemivida (y por lo tanto, el mismo período de persistencia en el organismo) del trimetoprim, buscando obtener exclusivamente una acción bactericida. La segunda es aquélla que busca usar sulfamidas con hemivida más larga que el trimetoprim, por lo cual --efectuando administraciones cada 24 horas-- se logra primero una actividad bactericida (coexistencia de los fármacos) y sucesivamente actividad bacteriostática (presencia del sulfamídico sólo).

6. Incompatibilidad de las sulfamidas

7-

Las sulfamidas no deben ser administradas al mismo tiempo que otros fármacos ricos en ácido paraminobenzoico o análogos (procaína, novocaína, penicilina-procaína).

En el pasado se temía la asociación de las sulfamidas con fármacos de la serie anilínica (acetanilida, acetofenetidina) por la eventual formación de metahemoglobina o sulfahemoglobina; ahora este peligro parece muy reducido. Existe, por otra parte, un cierto riesgo de sulfahemoglobinemia si a la administración de sulfamidas se asocia aquélla de sulfitos o sulfatos.

La elevada alcalinidad (pH 8-10,4) de las soluciones de sulfamidas, de aconseja asociar en el inyector o en la jeringa, otros fármacos.

IV. TERAPIA ANTIBIOTICA EN MEDICINA BOVINA

Quando ya se ha expuesto en la introducción y discutido en lo que tiene que ver con las sulfamidas --sobre todo debido al amplio uso de los antibióticos en la práctica veterinaria-- nos impulsan a considerar solamente algunos aspectos particulares del problema, de mayor actualidad e importancia.

1. Indicaciones clínicas de los antibióticos

El papel jugado por los antibióticos en la terapia clínica veterinaria es establecido por su especificidad característica de fármacos de acción --antibacteriana (bacteriostática y bactericida). Los argumentos son vastísimos y es conveniente limitarse a exponer los principios que deben guiar al clínico en su elección y uso, según la enfermedad, sus probables causas o --concausas, la forma clínica, etc.

El uso clínico de los antibióticos debe ser principalmente dirigido a impedir total o parcialmente la vida de los microorganismos, causa principal, directa o indirecta, de los procesos mórbidos. Además, sirven para combatir aquellos esquizomicetos que en el curso de enfermedades no infecciosas se desarrollan de modo anormal dando origen a numerosos, variados y asimismo graves fenómenos de complicación.

Los antibióticos sirven así para combatir el componente infeccioso de la enfermedad mientras que su acción directa sobre el organismo es limitada ("factor orgánico") participando en la génesis, desarrollo y curso del proceso morboso.

Por esto, una terapia limitada al sólo antibiótico puede ser insuficiente o, por lo menos, inadecuada para obtener un completo restablecimiento y para dejar al organismo en condiciones de salud.

Las principales indicaciones clínicas de los antibióticos son las

- a. Enfermedades o procesos morbosos sostenidos por agentes etiológicos - sensibles a los antibióticos (por ejemplo infecciones a estreptococos, estafilococos, bacilos, etc.):

El uso de los antibióticos puede tener diversas intenciones según la forma clínica: en fase inicialísima e inicial se buscará cortar el -- proceso de raíz; en fase aguda se tenderá a abreviar el curso normal; - en aquélla caracterizada por abscesos, secuestros, focos encapsulados, etc., su uso podrá solamente impedir el ulterior extenderse del proce- so, actuando poco sobre la lesión anatómica.

- b. Enfermedades producidas por simbiosis o asociaciones microbianas aun- cuando sólo uno de los constituyentes sea antibiótico-sensible:

Esto es válido para las asociaciones de 2 microorganismos, uno solo - de los cuales es "virulento", pudiendo su presencia condicionar la pa- togenicidad del otro. Por ejemplo, una forma intestinal puede ser con frecuencia útilmente influída por un antibiótico que modificando la - flora microbiana presente en el tubo gastro-entérico elimina aquellas especies de por sí inocuas pero que favorecen el desarrollo y la mul- tiplicación de cepas patógenas (aunque no sensibles al antibiótico).

- c. Tipos particulares de asociaciones, dignas de una especial considera- ción, son aquéllas que pueden establecerse entre virus filtrables y - esquizomicetos, clínicamente conocidas bajo el nombre de "complicacio- nes bacterianas" de enfermedades infecciosas a virus:

Desde el punto de vista estrictamente terapéutico los antibióticos, - actuando sobre los esquizomicetos complicantes (ninguna o al máximo - dudosa es, en efecto, su acción sobre verdaderos várus filtrables) -- pueden reportar a la enfermedad a la forma pura a virus, frecuentemen- te benigna. La pura terapia antibiótica no excluye el uso de otros me- dios terapéuticos, pero esos mismos deben ser considerados complemen- tarios.

- d. Algunas formas tóxicas, especialmente si son graves:

Los antibióticos impiden o pueden dominar complicaciones bacterianas, fáciles de verificarse como consecuencia del metabolismo alterado o - de la disminuida capacidad defensiva orgánica.

- e. Tóxico-infecciones:

En estas formas están presentes contemporáneamente el factor infectio- so y aquel tóxico. La indicación en estos casos encuentra su explica- ción en todo lo que ya se ha expuesto a propósito de las formas tóxi- cas e infecciosas.

Por ejemplo, en el tétanos (claro ejemplo de tóxico-infección) la pe- nicilina, además de inhibir el desarrollo del agente infeccioso (Baci- llus tetani). puede al mismo tiempo prevenir las complicaciones de -- origen microbiano (pulmonía, etc.).

- f. Casos agudos de enfermedad cuando surja la sospecha fundada de que en su génesis intervienen microorganismos antibiótico-sensibles y cuando no es posible desde un principio realizar un diagnóstico etiológico - (casos no raros en la práctica clínica común):

mientras en las enfermedades de [55] curso subagudo o crónico es posible - suspender la terapia y proseguir en la investigación diagnóstica para

llegar a un diagnóstico preciso, en estos casos es por el contrario, necesario intervenir rápidamente. Obviamente, se usarán antibióticos de amplio espectro de acción o su asociación, para tener mayores probabilidades de atacar el hasta el momento desconocido microorganismo actuante. Intervienen en este punto muchas sepsis. Todavía existe - una gama muy vasta de eventualidades en la etiología de las sepsis, - que no permite decidir de un modo absoluto la elección de un antibiótico sin las indicaciones brindadas por un examen microbiológico. A falta de éste, podrá orientarse solamente si se conoce la localización del foco séptico, lo que es relativamente frecuente en las sepsis de curso agudo. En las sepsis graves la terapia antibiótica deberá hacerse a dosis elevadas; será oportuno así recordar que entre los fármacos más comunes a usar se debe prescindir, en estos casos, de las tetraciclinas por su falta de efecto bactericida; el cloramfenicol por la toxicidad y la posibilidad de provocar dismicrobismo, superinfecciones y diarrea. Son muy útiles, por el contrario, las penicilinas semisintéticas de amplio espectro (ampicilina, meticilina, etc.).

g. Con miras profilácticas:

Se pueden usar los antibióticos cuando se tienen fundados motivos como para temer el surgimiento de un proceso infeccioso. En clínica quirúrgica se ha mostrado muy eficaz el tratamiento antibiótico del foco operatorio y la administración por vía oral de antibióticos apropiados antes de intervenir sobre el aparato digestivo.

2. Elección del antibiótico

En la terapéutica de las enfermedades infecciosas la elección de los antibióticos debe ser guiada por las informaciones relativas a la "normal" sensibilidad de las diversas especies bacterianas a cada antibiótico (Tabla IV-1) y, si es posible, por criterios de sensibilidad in vitro del agente etiológico (antibiograma).

Tal principio es considerado indispensable en 4 grupos de situaciones clínicas:

- a. Infecciones muy graves, por las cuales no se puede correr el riesgo de tratamientos ineficaces.-
- b. Infecciones seguras o presuntamente causadas por microorganismos a los cuales se nota una inconstante sensibilidad a los antibióticos - más comunes (por ejemplo estafilococos y bacilos gram negativos, sobre todo colibacilos).-
- c. Enfermedades que requieren tratamientos muy prolongados (bronquitis crónica).-
- d. Formas morbosas ya tratadas empíricamente por el propietario criador, sin éxito.-

Además, el mismo criterio se debe aplicar a las afecciones de etiología variable y sobre todo a las infecciones urinarias, metritis crónica, etc.

Muchas veces no es posible (o necesario) recurrir a los datos microbiológicos también porque el significado de la determinación de la sensibilidad al antibiótico in vitro (en general limitada a la sola búsqueda del poder -- bacteriostático) puede ser si no falaz, al menos limitativa. Las principales circunstancias clínicas en las cuales es oportuno o necesario prescindir del criterio etiológico son las siguientes:

Circunstancias de orden clínico:

- a. El diagnóstico clínico (aun sin la ayuda del laboratorio bacteriológico ya que se trata de afecciones de etiología específica y única) lleva directamente el conocimiento de un agente causal cuya sensibilidad a los antibióticos no se ha modificado sustancialmente con los años (ver por ejemplo la estreptococosis, como la mastitis estreptocócica de la vaca; la leptospirosis, etc.).-
- b. Afecciones banales y de entidad leve en las cuales la misma brevedad del curso hace inútil la ejecución de investigaciones etiológicas (ejemplo bronquitis aguda).-
- c. Afecciones gravísimas en las cuales es urgente iniciar un tratamiento (luego de hacer la muestra bacteriológica) a la espera de las respuestas del laboratorio (ejemplo mastitis parenquimatosa aguda de la vaca, enteritis neonatal, etc.).-
- d. Los antibióticos que son suministrados preventivamente antes de intervenciones quirúrgicas, en curso de virosis respiratorias, etc.-

Circunstancias de orden técnico:

- a. Por causas contingentes (excesiva distancia del laboratorio de diagnóstico, dificultad para la extracción de la muestra, situaciones de emergencia, etc.) no es posible realizar la investigación microbiológica.-
- b. El examen bacteriológico no es realizable con medios incruentos -- por la inaccesibilidad del foco de infección (abscesos mamarios -- crónicos, abscesos cerebrales y renales, osteomielitis, etc.).-

Circunstancias de orden aplicativo

Existen casos en los cuales se puede realizar el examen microbiológico pero no brinda indicaciones de por sí plenamente válidas:

- a. La investigación sólo puede hacerse sobre un animal muerto el que sólo en parte "representa" a los otros animales vivos a tratar.-
- b. La investigación microbiológica ha resultado negativa (tratamientos precedentes?) mientras que el diagnóstico clínico hace pensar en una infección causada por un microorganismo sensible a los antibióticos.-
- c. Se sospecha que en el caso en cuestión, el agente aislado **no tiene** valor etiológico (como por ejemplo un microorganismo patógeno facultativo y un microorganismo altamente difundido, por ejemplo el colibacilo).-
- d. Repitiendo el examen sucesivamente, se tiene resultados distintos y contradictorios.-
- e. Los datos de la prueba de sensibilidad in vitro del microorganismo no concuerdan con los resultados terapéuticos.-

En todos estos casos el veterinario debe dirigir su elección dentro del ámbito de la larga lista de antibióticos a su disposición, en base a criterios puramente clínicos. Estos criterios son válidos pero es necesario que sean respetadas las siguientes reglas:

- a. El diagnóstico debe ser suficientemente acertado, evitando recurrir al dudoso criterio del ex iuvantibus.-

- b. Los datos clínicos deben ser integrados con informaciones sobre las características farmacológicas del medicamento a usar.-

De esta manera de proceder surgen las indicaciones clínico-farmacológicas para guía de la terapia antibiótica que suponen conocimientos sobre:

- a. Frecuencia de la etiología con relación a la clínica y a la patología del órgano interesado.-
- b. Espectro de actividad del antibiótico.-
- c. Datos farmacocinéticos y farmacodinámicos.-
- d. Datos toxicológicos.-
- e. Tiempo de suspensión.-
- a. Frecuencia de la posible etiología con relación a la patología del órgano o aparato interesado:

Es un criterio que tiene un valor relativo pero frecuentemente, a falta de otros elementos, es muchas veces útil. Se basa sobre la posibilidad de precisar, para determinadas enfermedades, suficientes correlaciones clínico-etiológicas. Esto se realiza en general a través de observaciones epidemiológicas integradas por el conocimiento de la flora bacteriana habitual en los diversos órganos y aparatos enfermos y, sobre todo, introduce un exacto y constante reconocimiento de la población bacteriana presente en los animales muertos en el establo (patología del rodeo).-

- b. Espectro de actividad del antibiótico:

Juntando las nociones clínicas con aquellas farmacológicas relativas al mecanismo de acción (bacteriostático y bactericida in vitro e in vivo) y el espectro de actividad de cada antibiótico, se puede obtener un primer criterio, válido para seleccionar un cierto número de fármacos entre los cuales hacer la elección sucesiva.-

- c. Farmacocinética y farmacodinámica del antibiótico o quimioterápico:

La tercera fase del razonamiento clínico-terapéutico consisten en el confrontar los antibióticos así individualizados con cuanto se ha notado sobre su metabolismo en el organismo de la especie animal a tratar y en particular de las curvas de concentración a nivel de los distintos líquidos y tejidos y, sobre todo, del foco de infección, según la vía de administración, posología, condiciones normales y patológicas, etc. Los antibióticos tienen distinta capacidad entre ellos para llegar a determinados distritos orgánicos en concentraciones eficaces. En efecto, el valor de la concentración sérica de un fármaco antiinfeccioso da una idea de la entidad de su absorción. Las bacterias se localizan y se multiplican más en los tejidos que en la sangre y es así, a nivel local y de los tejidos, -- que hay que mirar para juzgar la actividad terapéutica de un antibiótico. Tal nivel expresa por varios índices, entre los cuales recordaremos el gradiente de concentración entre plasma y tejido infectado, el volumen relativo de distribución en los tejidos y el tiempo de división (hemivida) de la concentración hemática.

El comportamiento de un antibiótico bajo los aspectos antibacterianos y farmacodinámicos depende mucho de su estructura química. Bajo este punto de vista, los principales antibióticos son clasificables según el esquema dado en la Tabla IV-2.

Con relación a la farmacocinética de un antibiótico es mucho más importante el grado de su ligazón a las proteínas plasmáticas. La ligazón fármaco-proteica va del 0% para la cefaloridina y la kanamicina, a más de un 95% para la novobiocina y el ácido fusídico. Pueden existir notables diferencias entre antibióticos de una misma familia. Así, entre las penicilinas, los porcentajes de la ligazón fármaco-proteica van del 13,2% (ampicilina) al 78% (cloxacilina); entre las tetraciclinas del 18,8% (oxitetraciclina) al 91,8% (doxiciclina); entre los aminoglucósidos del 0% (kanamicina) al 56,3% (neomicina); los macrólidos (eritromicina y derivados) presentan tasas del 18 al 45,5% y los polipeptídicos bactericidas del 32,2 al 72,6%.

En función de su ligazón sérica se pueden clasificar los antibióticos como sigue: débilmente ligados (menos del 25%)

Débilmente ligados (menos del 25%): ampicilina, cefaloridina, cefalexina, oxitetraciclina, dihidroestreptomocina, kanamicina, eritromicina.-

Fuertemente ligados (más del 75%): cloxacilina, doxiciclina, maciclina, aminociclina, novobiocina, rifampicina, ácido fusídico.-

Moderadamente ligados (del 25 al 75%): todos los otros.-

La ligazón fármaco-proteica no parece depender del carácter ácido de los antibióticos, pero sobre todo de su carácter lipófilo, como está demostrado para diversos antibióticos en los cuales el porcentaje de la ligazón aumenta aumentando la liposolubilidad. La variación de los porcentajes del fármaco fijado está también en función de la concentración hemática del antibiótico. A débil concentración hemática en tales antibióticos todo el fármaco está ligado mientras que a concentraciones más elevadas, aun una pequeña variación de la concentración hemática, comporta fuertes variaciones en los porcentajes de fracción libre, difusible y activa. Este fenómeno ha sido observado sobre todo con la cefalexina, la lincomicina y el cloramfenicol.

d. Datos toxicológicos:

Un importante elemento de juicio para la elección del antibiótico es la valoración de su toxicidad, sea bajo el perfil general como por los órganos y aparatos aislados.-

e. Tiempo de suspensión:

En fin, se debe recordar la importancia, en la elección de un antibiótico para la terapia de una enfermedad en un animal productor de alimentos, también el problema de los residuos y de los metabolitos del fármaco.-

f. Accidentes por antibióticos:

De varios tipos pueden ser los accidentes que pueden presentarse luego de tratamientos antibióticos. Describiremos los principales:

Intolerancia local: Infiltraciones dolorosas en caso de administración intramuscular, tromboflebitis por penicilina o por clortetraciclina intravenosa, fenómenos hasta mortales de irritación meníngea por penicilina, clortetraciclina o dihidro-estreptomocina endo raquídea, problemas gástricos por administración per os.-

Accidentes alérgicos: Fiebre, erupciones cutáneas, dermatitis de contacto, shock anafiláctico.-

Dismicrobismo intestinal y disvitaminosis que siguen a la administración per os de antibióticos de amplio espectro.-

Alteraciones tóxicas: Interesan sobre todo los fenómenos tóxicos ligados a una relación entre dosis y efecto, en la cual la cantidad de la respuesta tóxica va ligada a la dosis del fármaco. Son, a propósito, muy importantes las intoxicaciones por la administración de quimioantibióticos a dosis terapéuticas, es decir no debidas a sobredosis accidental.

A las acciones tóxicas de los quimioantibióticos son particularmente sensibles el riñón, el hígado, el sistema nervioso y los elementos figurados de la sangre.

A causa de la función de emuntorio ejercida por el hígado y el riñón, aun en las confrontaciones de los antibióticos, el eventual daño súbito de estos órganos se refleja sobre los niveles hemáticos y tisulares del fármaco administrado, el que es muy importante.-

Accidentes renales: Debidos, prevalentemente, a lesiones a nivel de los tubos contorneados; son debidos, sobre todo, a antibióticos de tipo oligosacárido-polipeptídico. Estos fenómenos son excepcionales si el tratamiento es conducido a dosis terapéuticas y en sujetos con función renal normal. Muchos de estos problemas renales son debidos a un excesivo alargamiento de la duración del tratamiento o por hiperdosaje, o a la concomitancia de insuficiencia renal. El problema de las relaciones entre tratamientos antibióticos e insuficiencia renal interesa sobre todo la medicina de los neonatos.-

Los accidentes hepáticos son raros pero se debe recordar que, en caso de insuficiencia hepática, la tetraciclina, la novobiocina, la rifamicina y los macrólidos (eritromicina) son menos excretados por vía biliar, por lo cual los niveles plasmáticos y tisulares resultan proporcionalmente aumentados.-

Entre los accidentes hematológicos se distinguen aquéllos a nivel del tejido hematopoiético y aquéllos sobre los elementos de la sangre circulante:

Entre los primeros hay fenómenos de depresión de la médula ósea, y que pueden llegar (en el hombre) a la propia y verdadera aplasia medular, de la cual la más notable es aquella debida al cloramfenicol, pero que no parece de naturaleza sólo tóxica y, entre las hipótesis patogénicas avanzadas, la más válida parece ser aquella alérgica -tal vez sensibilización involuntaria- y aquella de la predisposición racial sobre base genética.

Raras alteraciones observables en la sangre periférica son la anemia hemolítica (por novobiocina y tirotricina), la leucopenia (novobiocina), la trombocitopenia (por estreptomomicina y novobiocina).-

Accidentes nerviosos: Son representados en primer lugar por lesiones del 8º. par de los nervios craneales y es una característica de los oligosacáridos. Tales lesiones se manifiestan por disturbios del órgano vestibular, con alteraciones del nervio coclear (sobre todo por la dihidroestreptomomicina, neomicina, kanamicina, aminosidina y polimixina).

Alteraciones por lisis microbiana: En enfermedades infecciosas agudas por bacterias gram negativas (como en la sepsis salmonelósica del ternero) la administración de antibióticos de acción bactericida (por ejemplo el cloramfenicol) puede liberar en un brevísimo tiempo, elevada cantidad de endotoxinas bacterianas que, sobre todo en animales ya gravemente enfermos, pueden causar un grave shock con muerte -

rapidísima. En caso de este género es así oportuno iniciar el tratamiento antibiótico con un cierta cautela, usando antibióticos sobre todo bacteriostáticos y, sólo progresivamente, pasando a aquellos bactericidas. Contemporáneamente, es útil un tratamiento profiláctico anti-shock (glucocorticoides, etc.).-

V. QUIMIOANTIBIOTICOTERAPIA EN LOS BOVINOS Y RESIDUOS DE LOS MEDICAMENTOS - EN PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL

Las consecuencias dañosas que pueden derivar a la salud humana por el uso de medicamentos en los animales son fundamentalmente de 3 tipos: fenómenos alérgicos, efectos tóxicos directos, acciones secundarias.

Fenómenos alérgicos: Constituyen aquéllas más fácilmente previsibles y existe una amplia literatura ya sea en el aspecto cuantitativo (el número de sujetos sensibles se hace siempre mayor, con la continua introducción de nuevos fármacos) como en el cualitativo (los tipos de manifestaciones alérgicas se hacen siempre más numerosas y diferenciadas y, a menudo, son confundibles con cuadros patológicos no iatrogénicos como: colagenopatías, nefropatías, hepatopatías, etc.).

No existe hoy un fármaco para el cual no estén descritos fenómenos de sensibilización. No existe así ningún fármaco empleado en los animales que directamente o a través de productos de degradación, no pueda inducir manifestaciones alérgicas en los consumidores de los productos de animales tratados. Dichas manifestaciones alérgicas son del todo independientes de la dosis; el problema de los residuos, aún en trazas, determina la necesidad de una descontaminación absoluta.

Para los antibióticos en el hombre, son bien notadas reacciones de hipersensibilidad a la penicilina con manifestaciones cutáneas inmediatas --- (dermatitis, urticaria, etc.) al primer contacto y con fenómenos imponentes (shock) aun letales, en ocasión de un tratamiento terapéutico con el antibiótico, en los sujetos ya sensibilizados por los alimentos contaminantes y sobre todo a través de la leche.

En muchos hombres alérgicos a la penicilina, los tests cutáneos resultan positivos ya al antibiótico como a la leche y a sus derivados; el principal responsable de la sensibilización es un producto de degradación, el 6-amino-penicilánico, alérgeno dotado de enorme reactividad con las proteínas con las cuales se une transformándose de apteno en antígeno completo. - Hasta otros antibióticos y quimioterápicos y sus derivados inactivos, son responsables de reacciones alérgicas más o menos con el siguiente orden decreciente: estreptomina, kanamicina, neomicina, oleandomicina, sulfamidas, tetraciclinas, cloramfenicol, eritromicina.

Efectos tóxicos directos: En un examen superficial parecen un hecho im probable y que deberían manifestarse solamente en los animales tratados. A diferencia de los fenómenos alérgicos, son estrechamente dependientes de la dosis y, por esto, el riesgo en el consumidor de los alimentos provenientes de animales tratados debería ser prácticamente cubierto de la obvia necesidad de evitar una patología veterinaria por hiperdosaje o por dosis incongruente. La estrecha dependencia de la toxicidad de la dosis vuelve seguro el uso de los aditivos en la posología y con la modalidad prescrita en la legislación sobre la materia. La posibilidad de riesgo subsiste en el empleo de fármacos con bajo índice terapéutico y suministrados a dosis elevadas, - en condiciones de emergencia sobre animales que padecen afecciones agudas y sacrificados precozmente. Un riesgo adicional existe para los fármacos que son inyectados cuando se libra, para la alimentación humana, el punto donde fue inyectado dicho fármaco y el mismo no fue todavía absorbido.

Aun dentro de los límites de empleo consentidos por las normas legales, la seguridad para la salud humana no es absoluta ya que subsisten siempre - incógnitas que tienen que ver, principalmente, con la suma de dosis subactivas repetidas de un compuesto y de compuestos distintos. Un mecanismo de este tipo se atribuye al cloramfenicol que, ingerido repetidamente en pequeña cantidad con la leche de vacas tratadas con mastitis, determinaría en algunos hombres una deficiencia latente de la médula ósea, la cual en ocasión de un tratamiento con dosis terapéuticas, precipitarían en breve tiempo una anemia aplástica a menudo mortal. De aquí la prohibición del uso del cloramfenicol en los animales de los cuales se sacan alimentos. Los antibióticos que más fácilmente dan efectos tóxicos acumulativos son aquéllos de lenta - eliminación y altamente liposolubles, como las tetraciclinas.

Acciones secundarias: Son consecutivas a la acción del quimioantibiótico y se presentan como una exaltación de sus principales efectos farmacológicos. Como acciones secundarias están encuadradas el desarrollo de cepas - antibiótico-resistentes (especialmente estafilococos, salmonelas y coliformes) y sobre todo de la antibiótico-resistencia episódica y condicionada -- por el factor R y de tipo "infeccioso", a continuación del uso de antibióticos para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades infecciosas de los animales. Las resistencias episódicas no solamente se transmiten de un microorganismo a otro sino que pueden combinarse entre ellas, transmitiendo resistencias múltiples de bacterias saprófitas a bacterias patógenas.

De aquí se deriva de que el uso indiscriminado de antibióticos y quimioterápicos puede inducir a la formación de estirpes siempre menos sensibles, lo que posiblemente explica los insucesos quimioterápicos con estos fármacos, tanto en el campo veterinario como en medicina humana así como -- una cierta modificación de la patología infecciosa (patomorfosis).

Por este motivo, en 1963, el Comité de Expertos de la O.M.S., al valorar los riesgos conocidos en el empleo de los antibióticos en los animales, indicaba como real el peligro de los fenómenos alérgicos, muy moderado aquí de los fenómenos tóxicos, pero ponía en guardia contra los peligros siempre mayores de la antibiótica-resistencia.

Problemas específicos respecto a los quimioantibióticos

De los antibióticos usados en los animales se han establecido las dosis máximas y mínimas y que en todos debe ser suspendida la administración un cierto período de tiempo antes del sacrificio o de la utilización de los productos alimentarios destinados al hombre.

En los tratamientos orales el riesgo para la salud humana es tanto menor cuando menor sea la absorción gastrointestinal; por esto han sido propuestos fármacos "no enteroabsorbibles".

Hay que hacer notar todavía que los antibióticos menos absorbibles, -- más fácilmente y en mayor medida, contaminan el agua y el terreno cuando -- son eliminados con las fecas, favoreciendo el desarrollo de microorganismos resistentes, con posibles consecuentes modificaciones de la epidemiología - animal y humana.

Los antibióticos presentes en las fecas pueden además interferir negativamente en los procesos de fermentación del estiércol, depuración de los líquidos, aguas sucias, etc. He aquí un dilema: los antibióticos absorbibles contaminan carne, leche; aquellos no absorbibles contaminan el ambiente. Con los primeros se tiene un riesgo mayor e inmediato para el consumidor, menor y diferido para el ambiente; con los segundos se tiene una contaminación inmediata y consistente del ambiente, menor o al menos tardía e indirecta para el consumidor.

Los antibióticos, por motivos distintos constituyen así siempre un peligro para la salud. En la práctica clínica veterinaria son, además, prefe-

ridos los antibióticos absorbibles porque ejercen una mayor acción preventiva frente a procesos morbosos generales. Se trata de antibióticos que dejan mayor residuos en las carnes. De aquí la sugerencia de usar antibióticos poco o nunca usados en medicina humana (como espectinomicina, virginiamicina, tilosina, etc.) y la espiramicina, poco usada en el hombre y escasamente capaz de inducir resistencia. El uso de oleandomicina y eritromicina debe ser cauto porque se absorben bien por vía digestiva, se difunden en todos los tejidos y secreciones (pasaje a la leche) y dan fácilmente reacciones alérgicas. En lo que tiene que ver con las tres tetraciclinas (tetraciclina, clor y oxitetraciclina) es oportuno considerar que su absorción es siempre parcial y extremadamente variable, en dependencia de la composición de los alimentos. Dietas ricas en fósforo la aumentan, aquellas ricas en calcio la reducen y la composición de la ración influyen su absorción. Estos antibióticos tienen un notable inconveniente y es que conducen a:

- a. Amplio empleo en terapia humana.-
- b. Espectro antibacteriano muy amplio.-
- c. Capacidad de dar resistencia cruzada con todos los otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas.-
- d. Distribución en todos los tejidos (en algunos permanecen mucho tiempo) y pasaje a la leche (contaminación de sus derivados).-
- e. Frecuencia de los fenómenos alérgicos (dermatitis, fotosensibilización).-
- f. Por degradación espontánea (humedad, luz, mala conservación de integrantes de la ración y de raciones integradas) dando lugar a la formación de derivados tóxicos (anhidro y anhidroepiderivados) con sospechosa acción cancerígena y seguramente capaz de provocar nefropatías reversibles (acidosis, proteinuria, glicosuria, aminoaciduria, hipofosfatemia, hipopotasemia). La hipofosfatemia es más frecuente con la tetraciclina degradada (polvo marrón o rojo marrón antes que amarillo) la cual puede ser, al menos parcialmente, aquella de bajo título para uso zootécnico.-

Para las sulfamidas y nitrofuranos subsisten riesgos de reacciones alérgicas, dermatitis, fiebre, nefropatías, hepatitis, polineuritis con los primeros; anemia hemolítica, polineuritis e infiltraciones pulmonares con los segundos. Con los nitrofuranos, particularmente para la nitrofurazona, subsiste el riesgo de la cancerogénesis.

Tiempo de suspensión y terapia clínica veterinaria

Al existir tiempos de suspensión en la utilización con fines alimenticios las carnes y la leche de los animales luego de los tratamientos con fármacos, surgen algunos problemas clínico-terapéuticos que condicionan un nuevo modo de hacer la clínica veterinaria.

Esquemáticamente son individualizables las siguientes situaciones principales relativas, sobre todo, a la prognosis de la forma morbosa a tratar.

En caso de formas morbosas con pronóstico Fausta quoad vitam (por ejemplo algunas lesiones de tipo quirúrgico), cualquier tratamiento por vía general (parenteral, oral, etc.) o local no acarrea ningún problema para la utilización de la carne; respecto de un sacrificio eventual (coligado por ejemplo a la ineficacia del tratamiento terapéutico) podrá ser rechazada fuera de los límites indicados por los "tiempo de suspensión".

El problema se torna más delicado si en los animales sujetos a tratamiento general se considera la utilización de la leche; no sólo por lo que concierne a la pérdida del producto (que a veces podrá ser destinado a la alimentación de los terneros) sino -y aquí nos referimos a los establecimientos intensivos de producción de leche con elevada mecanización- a la oportunidad de modificar al mínimo la rutina del ordeño. En caso de enfermedades "localizadas" (artritis, artrosinovitis, etc.) se hace particularmente indi-

cada la terapia tópica (inyecciones intra-articulares, etc.) con posologías limitadas y sobre todo con preparaciones farmacéuticas limitadamente absorbibles (por ejemplo conteniendo siliconas, es decir sinovia artificial).

Por el contrario, en el caso de mastitis no hay ninguna dificultad para la eliminación de la leche que comúnmente no puede ser usada para la alimentación hasta la curación del órgano, es decir al menos hasta que comienza la secreción láctea y así exenta de infección o de enfermedad.

Distinta es la situación del tratamiento de las formas morbosas con -- pronóstico quoad vitam reservada y con probabilidad de tener que sacrificar al animal si bien no en breve tiempo (sacrificio de urgencia), al menos en unos días, sobre todo si la terapia no trae resultados satisfactorios.

Antes que nada hay que hacer notar que cuando el pronóstico es quoad vitam reservado se trata de casos en los cuales una terapia se impone prescindiendo del problema de los residuos. Esto es aplicable para enfermedades en las cuales las carnes de los animales son con frecuencia no destinables para la alimentación humana: por ejemplo, enfermedades de cualquier tipo en terneros de carne "inmadura", enfermedades infecciosas para las cuales no sólo está prohibida la utilización de la carne sino también el sacrificio -- (por ejemplo carbunco hemático), enfermedades infecciosas en las cuales se impone un examen bacteriológico de la carne cuya positividad para agentes infectantes causa de zoonosis o toxico-infecciones alimentarias es muy probable sino cierta, por lo cual dichas carnes serán casi verdaderamente destruidas por tales infecciones: por ejemplo, enteritis, poliserositis, etc., de naturaleza salmonelósica, etc. En estos, como en otros casos análogos, es siempre ventajoso un tratamiento terapéutico a fin de salvar al animal, por que no tratando al animal no existe posibilidad de salvar la carne.

Si por el contrario se trata de enfermedades que de por sí permiten la utilización de la carne (pronóstico Fausta quoad vitam) o en las cuales después del tratamiento se impone un sacrificio (sacrificio de urgencia o de necesidad), resulta obvia la oportunidad de reducir al mínimo indispensable los tiempos de suspensión. A este propósito es oportuno considerar, desde un punto de vista clínico, cada elemento a nuestra disposición sobre absorción, transporte, eliminación y metabolismo de los fármacos, para ver cuáles son las condiciones a usufructuar para reducir al mínimo los tiempos de suspensión, sin derogar la necesidad de una máxima seguridad en la protección de la salud del hombre.

Ante todo se debe considerar que la administración de los fármacos por vía intravenosa elimina el problema de los residuos a nivel del punto de -- inoculación y es así particularmente ventajosa porque es propiamente en tal sede que pueden permanecer por un cierto período de tiempo, elevadas cantidades de fármaco. Con la administración por vía intravenosa se obtienen, además, otras dos ventajas:

- a. Precocidad de acción y su más breve duración.--
- b. Más fácil y completa ligazón del fármaco a la proteína sérica, por la cual, con un desangrado regular, como se requiere para la utilización de la carne en estos como en otros casos, se elimina la máxima parte del fármaco, salvo la cuota ligada a los tejidos eventualmente inflamados o presentes en los órganos metabolizadores (hígado o emuntorios (riñón)).--

En fin, si consideramos los tratamientos para enfermedades de tipo agudo o agudo, con pronóstico reservado quoad vitam, resulta obvia la oportunidad de usar fármacos con breve tiempo de acción (no retardado !!).

CONCLUSIONES

El momento actual de la medicina veterinaria está caracterizado por - los siguientes numerosos componentes:

- .Necesidades orgánicas aumentadas o modificadas de los animales explotados por cambiantes situaciones de ambiente, alimentación, tipo y - calidad de las producciones zootécnicas.-
- .Nuevas formas morbosas o modificadas de la incidencia, gravedad, fenomenología clínica, importancia económica de enfermedades ya descri- tas.-
- .Acrecentamiento de los conocimientos sobre la patología de las dis- tintas especies animales y sobre etiopatogenia de ~~particulares formas~~ morbosas, y continuos progresos en la investigación en base, que lle- va a nuevas interpretaciones y a más precisas calificaciones de pro- blemas clínicos superficialmente reseñadas ya definidas y aclaradas.-
- .Incremento cuali-cuantitativo de los requerimientos sanitarios de -- los productores que muy frecuentemente ha llevado a un anormal empleo de fármacos, ejerciendo sus acciones no siempre adecuadas o más fre- cuentemente no coherentes con las situaciones del establecimiento, - higiene general, etc., y no siempre relacionados al daño de la enfer- medad y del problema patológico a controlar.-
- .Creciente disponibilidad de nuevos fármacos, con peculiar actividad- farmacodinámica y farmacocinética, que provoca ~~aún así~~ verificarse la entidad morbosa (iatrogenopatías directas y de interacción farmacoló- gica).-
- .Empleo indiscriminado de los fármacos, **sin considerar** alternativas - diversas (higiénicas, inmunitarias, etc.) aunque sí desde un punto = de vista global, más económico y mayormente seguro para la salud hu- mana.-
- .Necesidad de un control de las siempre más numerosas acciones inde- seables de los fármacos y, sobre todo, de las consecuencias de la -- presencia suya y de sus metabolitos en los productos de origen ani- mal destinado a la alimentación humana o, a menudo, capaces de modi- ficar equilibrios micro-ecológicos de directo interés para el hombre (por ejemplo actividad mutagénica sobre los microorganismos).-
- .Precisiones del concepto de salud. Superada una concesión "pasiva" - de "no enfermedad" se ha reconocido a la salud un carácter "activo"- que se manifiesta en la capacidad del organismo de vivir, crecer y - reproducirse en óptimas condiciones, producir con pleno rendimiento- económico, manteniéndose en un completo estado de bienestar y en per- fecta armonía con el ambiente. En el estado de salud se ha individuali- zado, por otra parte, la disponibilidad de una capacidad reactiva- "de reserva" de frente a estímulos externos e internos pero, sobre - todo, a enfermedades de causas físicas, ambientales, infecciosas y - parasitarias, para las cuales en la salud también se ha visto el "lu- jo de poder enfermar y el de poder curar". El estado de salud, enten- dido como un estado activo es además, actualmente, interpretado como una situación "relativa", con "grados" que el veterinario y el pro- ductor conocen e investigan.

Dada la calidad y la cantidad de las producciones zootécnicas, el -- grado de salud se torna, además, un importante elemento de racional_i zación en la constitución de las explotaciones intensivas.-

Considerando los últimos dos puntos ahora indicados, es bueno precisar que cada intervención con fármacos y cada tratamiento terapéutico asumen un significado positivo sólo en cuanto concurren a equilibrar las condiciones de respuesta orgánica (estado de salud) a las condiciones ambientales y de producción y con ventaja global para el hombre. La utilización de un fármaco lleva así a una vasta y compleja problemática, que debe sobre todo considerarse su rol como elemento de equilibrio entre animal-ambiente-producción - animal-salud del hombre, considerando cada aspecto, positivo o negativo, en confrontación aun con otros métodos de acondicionamiento de la situación de alcanzar y mantener el equilibrio orgánico que se identifica con el estado de salud.

Luego de estas alusiones, es fácil reconocer la importancia del estudio de la aplicación de los fármacos a la medicina bovina, es decir a la terapia clínica veterinaria, parte de la terapia veterinaria, y disciplina -- esencialmente clínica, práctico-aplicativa, en la cual junto al resultado -- inmediato, se debe considerar la exigencia de la producción zootécnica, de la salud humana, etc.

La terapia clínica veterinaria, también disciplina práctico-aplicativa, recaba su validez al unirse a adquisiciones científicas. De frente al continuo incremento del conocimiento sobre las enfermedades y sobre fármacos y, -- al variar las condiciones de aplicación de estos últimos, el veterinario -- que usando un fármaco quiere hacerlo con la terapéutica y no con el empirismo, debe continuamente referirse a nociones generales y completar con un razonamiento terapéutico el razonamiento clínico que lo ha llevado al diagnóstico, no haciendo interrupciones entre el razonamiento clínico diagnóstico -- aquel clínico terapéutico.

Debiéndose considerar la terapia como parte esencial de la clínica, se deben considerar sobre todo las indicaciones clínicas que deben guiar al veterinario en el uso de los fármacos, individualizando --al menos-- las más importantes entidades mórbidas, los aspectos etiopatogénicos y clínicos que -- pueden justificar, aconsejar o exigir un tratamiento. Necesita, además, considerar también los aspectos menos favorables y a veces negativos de la terapéutica, discutiendo aquellos resultados que puedan juzgarse favorables o desfavorables en relación al contenido clínico de ejecución de la intervención terapéutica. Un examen del uso de los fármacos en medicina veterinaria no puede descuidar el problema de sus residuos (y de sus metabolitos) en la producción zootécnica, en resguardo de la salud del hombre, y de las consecuencias en el uso de los fármacos en los animales con enfermedades agudas -- o con pronóstico reservado.

Los argumentos tomados en cuenta en la presente relación, como fue indicado en la introducción, cubren sólo una parte del vastísimo arco de los problemas que diariamente el veterinario práctico que opera en el sector de la medicina bovina debe afrontar. Bien poco ha sido dicho frente a lo que -- hubiera sido de desear pero precisas limitaciones de espacio no lo han concedido.

Esperamos todavía que cuanto fue expuesto pueda servir como útil dirección terapéutica y sobre todo para un sucesivo, indispensable desarrollo.

RESUMEN

El autor realiza un resumen de los problemas de - actualidad práctica en la terapia antibiótica del bovino.

Considera, entre otras cosas, la variación de la etiología por la constitución de cepas fármaco-resistentes. Trata de realizar un acercamiento entre el trabajo en los laboratorios y en institutos de investigación y las necesidades de utilización práctica del veterinario de campo.

El autor expresa que "no será una relación "completa" y ni siquiera "ordenada" pero sí un resumen de actualidad práctica".

SUMMARY

A summary of the problems of practical actuality in the antibiotal therapy in the bovine is made.

Among many factors the variation of the diseases-etiology by the constitution of resistant stains is -- considered. The author tries to do an approach between the work that in laboratories and in research centers- is made, and the necessities of practical use that --- field veterinarians do.

The author expresses that "it won't be a "complete" essay and not even an "ordenate" one, but a summary of practical actuality".

TABLA III - 1

Toxicidad de algunas sulfamidas frente a la de algunos antibióticos (DL 50 oral en el ratón = g/kg p.v.)

ANTIBIOTICOS		SULFAMIDAS	
Clortetraciclina	1,50	1,56	Sulfametoxipiridazina
		1,70	Sulfapiridina
		1,90	Sulfametazina
		2,20	Sulfadiazina
		2,24	Sulfaisomizol
Tetraciclina	2,31	2,50	Sulfamerazina
		2,70	Sulfisoxazol
Cloramfenicol	3,00	3,30	Sulfanilamida
		3,45	Sulfasomidina
Bacitracina	3,75	6,00	Sulfatiazol
Espiramicina	5,00		
Oxitetraciclina	7,20	10,00	Sulfamonometoxina
Estreptomycin	9,00	16,00	Sulfadimetoxina

TABLA III - 2

Hemivida de algunas sulfamidas

SULFAMIDA	HERVICIDA (en horas)		RELACION Bovino-Hombre
	Bovino (1)	Hombre (2)	
Sulfametoxipiridazina	7	37	1:5,28
Sulfametoxidiazina	7	37	1:5,28
Sulfametazina	8	7	1:0,87
Sulfametopirazina	8	65	1:8,12
Sulfadimetoxina	8	40	1:5,00
Sulfametoxipiridazina (3)	10	--	-----

(1) Silvestri y coll. AM. J. Vet. Res., 28, 1783-1797, 1967.

(2) Struller Th. Antibiotica et Chemotherapia, 14, 179-215, 1968.

(3) Linkerheimer W.H. y coll. J. Pharn Exp. Ther., 149, 280-287, 1965.

TABLA III- 3= pk de algunas sulfamidas y coeficiente de difusión plasma/leche (1)

SULFAMIDA		Concentración en la leche con una concentración plas mática igual a 1
Sulfanilamida	10,08	1
Sulfametazina	7,70	0,708
Sulfasomidina	7,57	0,646
Sulfatiazol	7,23	0,478
Sulfametoxipiridazina	7,20	0,465
Sulfamerazina	6,98	0,366
Sulfadiazina	6,52	0,233
Sulfadimetoxina	6,32	0,193
Sulfafenazol	6,09	0,167
Sulfaisomizol	6,03	0,162
Sulfamonotoxina	5,94	0,159
Sulfisoxazol	5,00	0,129

†1) De HOJI K. Comunicación personal

TABLA III - 4 Concentración de la sulfamonotoxina en la leche y en el plasma hemático luego de infusión intramamaria de 50 ml. de solución al 10% (5 g).

	Sulfamida (mg/100 ml)		
	luego de 3 hrs.	luego de 6 hrs.	luego de 24 hrs
Leche del cuarto trado	----	64,1	0,2
Leche de los cuartos No tratados	----	0,4	0,4
Plasma sanguíneo	0,4	0,4	---

(2) De HOJI K. Comunicación personal

TABLA III - 5 Mínima concentración inhibiente (MIC) de algunas sulfamidas frente a *Escherichia coli* (3)

SULFAMIDA	MIC (en micromoles por Lt.)
Sulfanilamida	128
Sulfisoxazol	2,8
Sulfatiazol	1,5
Sulfafenazol	1,4
Sulfadiazina	1,2
Sulfamerazina	0,93
Sulfametazina	0,78
Sulfadimetoxina	0,77
Sulfamonometoxina	0,47

(3) Kruger - Tniemer y col. *Chemotherapia*, 10, 129-144, 1965/66

TABLA III - 6 Posología de ataque y de mantenimiento, e intervalos entre dosificaciones de algunas sulfamidas, en el bovino.

SULFAMIDA	Dosis de ataque (mg/Kg p.v)	Dosis de mantenimien to (mg/K p.v)	Intervalo entre dosis/hrs
Sulfanilamida	140	70	12
Sulfatiazol	210	70	8
Sulfadiazina	210	70	12
Sulfamerazina	210	70	12
Sulfaguanidina	400	200	12
Sulfizoxazol	140/220	--	24
Sulfaquinoxalina	150	50	24
Sulfafenazol	40/60	20/40	24
Sulfametoxipiridazina	40	20	24
Sulfadimetoxina	40	20	24
Sulfamonometoxina	40	20	24

TABLA III - 7 Relación porcentual de la posología de empleo en el bovino (Tabla III - 6) respecto a la DL 50 (Tabla III - I) en algunas sulfamidas.

SULFAMIDA	o/o de la dosis de ataque respecto a la DL 50	o/o de la dosis de mantenimiento respecto a la DL 50
Sulfanilamida	4,24	2,12
Sulfatiazol	3,50	1,16
Sulfadiazina	9,54	3,18
Sulfamerazina	8,40	2,80
Sulfametoxipiridazina	2,56	1,28
Sulfadimetoxina	0,25	0,125
Sulfamonometoxina	0,40	0,20

TABLA IV - 1

Espectro de actividad sobre microorganismos de interés veterinario de algunos antibióticos.

MICROORGANISMO	ANTIBIOTICO					
	Aminosina.	Bacitracina.	Eritromicina.	Kanamicina.	Heomicina.	Cloranfenicol.
Bac.anthraxis		+	+++	++		++
Cl.Botulinum		+	++			+
Cl.gan.gaseosas		++	+++			++
Corynobacterium	++	++	++			+++
Erysipelothrix			++			
E. Coli (a)	++			+++	++	++
Haemophilus			++			+++
Klebsiella				+++	+++	+++
Leptospira			+			
Listeria			++			++
Pasterurella			+			++
P.P.L.O.			+			+
Proteus (a)	++			+++	+++	++
Pseudomonas (a)				++	++	+
Rickettsia			++			++
Salmonella	++			+		++++
Shigella						+++
Estafilococos (a)	++	++	+++	++++	+++	+++
Estreptococos	++	+++	+++	++	++	++
Vibrio						+++

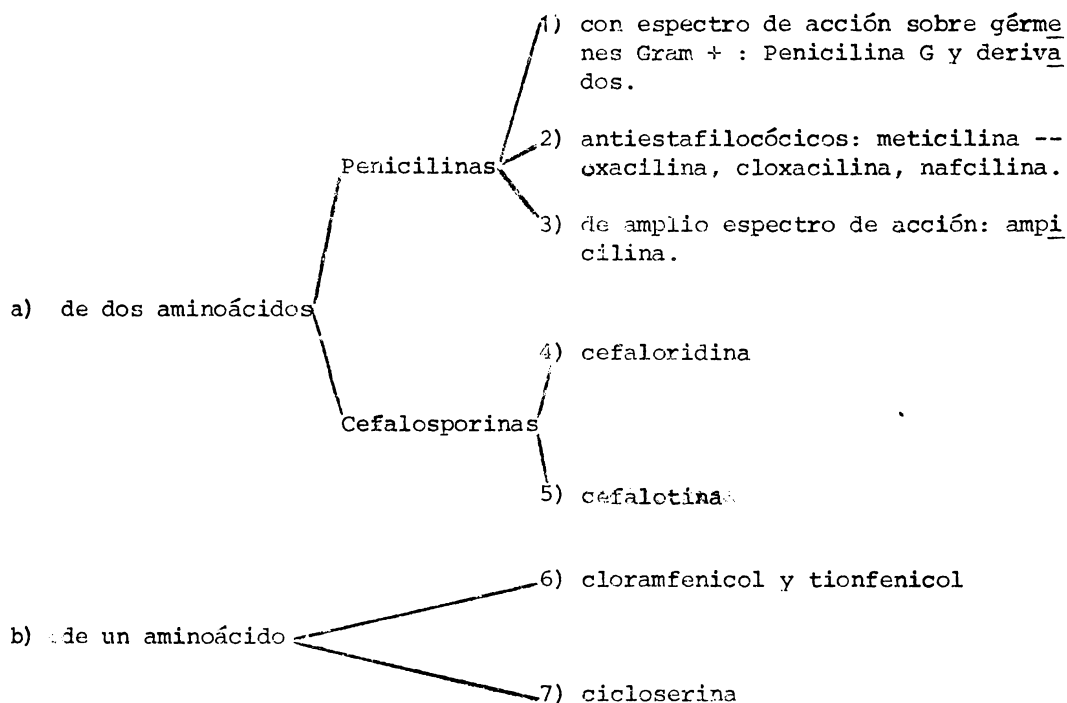
Continuación TABLA IV - 1.-

MICROORGANISMO	ANTIBIOTICO				
	Olenndo- micina	Tetraci- clina	Penici- lina	Estrep- tomicina	Espirami- cina
Bac. anthracis	+++	+++	+++	++	+++
Cl. botulinum	++	+	++		++
Cl. gan.gaseosas	+++	+++	++++		+++
Corynebacterium	++	++++	++	+++	++
Erysipelothrix		++	+++	+	+
E. Coli (a)		++		++	
Haemophilus	+	+++	+	++	+
Klebsiella		+++		++	
Leptospira	+	+++	++	+++	+
Listeria	++	++	++	++	
Pasteurella		+++			+++
P.P.L.O.		+++		++	
Proteus (a)		++		++	
Pseudomonas (a)		+		+	
Rickettsias	++	++++	++		++
Salmonella		++		+	
Shigella		+++	+	+++	
Estafilococos (a)	+++	++	++		+++
Streptococos	+++	++	++++	++	+++
Vibrio		+++		++	
Cl. welchii	+++	+++	++++		+++

(a) En el ámbito de las especies bacterianas existe una alta variabilidad - en la sensibilidad a los antibióticos, por lo cual los datos reportados son puramente indicativos y en la práctica es necesario recurrir al anti-biograma.

Clasificación química farmacológica de los antibióticos

Grupo A - Antibióticos derivados de los aminoácidos:



Grupo B. antibióticos polipeptídicos (básicos): Polimixina; colistina; colomicina; bacitracina; tirotricina.

Grupo C. antibióticos oligosacáridos (básicos): Estreptomina; Kanamicina; aminocidina; neomicina; paramomicina; gentamicina.

Grupo D. Antibióticos naftacénicos: Tetraciclinas; griseofulvina.

Grupo E. antibióticos macrólidos: Eritromicina; Espiramicina; carbomicina-(magnamicina); oleandomicina.

Grupo F. antibióticos poliélicos (antimicóticos y antiprotozoarios): Nistatina; Anfotericina B.

Grupo G. antibióticos aún no clasificados: Novobiocina; rifamicina; lincomicina.