

## Principios de la terapéutica antibacteriana: consideraciones clínicas y farmacológicas para la selección de un antibiótico

Carlos Luna Tortós<sup>1\*</sup>

1 Profesor de Farmacología y Terapéutica Animal y Fisiología Animal. Doctor de la Cátedra de Farmacología y Toxicología. Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional.

### ABSTRACT

The use of antibacterial drugs in veterinary medicine is not restricted to the treatment of bacterial and protozoan diseases, but involves the prevention of these diseases, and it includes the use as animal growth promoters. Notwithstanding, its irrational use as therapeutic agents carries serious problems, like drug inefficiency, persistent and chronic infections, economical loss, and the development of premature antibacterial resistance. This paper intend to show practical criteria to be applied when an antimicrobial therapy should be administered, in order to optimize antibiotic use, and to diminish the presentation of those previously mentioned problems.

**Keywords:** *Antibiotics, antibiotic selection, prudent antibiotic use.*

### RESUMEN

Los antibióticos en medicina veterinaria no solamente se usan para el tratamiento de las enfermedades de origen bacteriano y protozoárico, sino que abarca su prevención, así como la promoción del crecimiento e incremento de la producción animal. No obstante, el uso irracional y mal fundamentado de los antibióticos como agentes terapéuticos conducen a problemas severos, como la ineficacia de los medicamentos, la persistencia de la infección que lleva a la cronicidad, las pérdidas económicas en el hato y el desarrollo prematuro de la resistencia bacteriana, entre otros. Este artículo pretende mostrar en forma práctica los criterios que se deben emplear al elegir un antibiótico, con el fin de optimizar su utilización y disminuir la probabilidad de que se presenten los problemas antes mencionados.

**Palabras claves:** *Antibióticos, elección de antibióticos, uso racional de los antibióticos.*

### Abreviaturas

DCF: Dilute carbon fuchsin.

RAB: Riesgo de los residuos antimicrobianos.

OTC: Oxitetraciclina.

CMI: Concentración mínima inhibitoria.

SNC: Sistema nervioso central.

---

Recibido: 27 de setiembre del 2005

Aceptado: 03 de abril del 2008

\* Autor para correspondencia: carlos76@costarricense.cr o caluna@tihohannover.de

## INTRODUCCIÓN

El aislamiento de la penicilina a partir del fermento producido por hongos del género *Penicillium* abrió las puertas para la modernización de la medicina en materia de enfermedades de origen bacteriano. Desde entonces en adelante, resultaba sumamente esperanzador saber que así como el salvarsán, era capaz de combatir las espiroquetas causantes de la sífilis, las penicilinas podrían salvar muchas vidas humanas afectadas por infecciones bacterianas. De esta forma, la ventaja que estos pequeños parásitos en algunas ocasiones lograban frente a sus hospedadores podía ser eliminada o reducida aportando nuevas armas en favor de este.

Sin embargo, no se tardó mucho tiempo para que la ciencia supiese que los microorganismos no estarían dispuestos a perder la guerra tan fácilmente y que serían capaces de alcanzar modificaciones que les permitiesen continuar en la lucha por colonizar los tejidos de los organismos superiores.

El fenómeno de la resistencia antimicrobiana sucede, entonces, desde que se empezaron a utilizar los antimicrobianos, en una suerte de ciega obediencia a la ley de causa y efecto (Frazier, 2002).

### Utilidad de los antibióticos

Desde su aparición, los antibióticos han sido utilizados principalmente

para el tratamiento específico de las enfermedades bacterianas. Sin embargo, la efectividad y el espectro de acción de ciertos grupos se extienden contra algunos protozoarios como las coccidias y las giardias, contra las riquetsias y, más recientemente, contra las enfermedades neoplásicas.

Por otra parte, este grupo de agentes quimioterapéuticos ha mostrado su efectividad en la prevención de las enfermedades, puesto que logra eliminar las poblaciones bacterianas antes de que ellas puedan colonizar y causar enfermedad en los tejidos animales.

Además, se demostró su capacidad para regular la flora normal gastrointestinal de los animales, para sintetizar elementos nutritivos, así como para controlar la proliferación de la flora patógena, principio que permitió su implementación como agentes promotores del crecimiento y mejoradores de la producción (Barton, 2000).

En síntesis, se puede mencionar que estos fármacos tienen como usos principales (Barton, 2000):

- El tratamiento, el control y la profilaxis de enfermedades causadas por bacterias y por algunos protozoarios.
- Promotores del crecimiento y mejoradores de la producción.

## Uso de los antibióticos como agentes profilácticos y como promotores del crecimiento y la producción

En los últimos años se ha despertado una gran preocupación en Europa y en los Estados Unidos por el desarrollo y la transmisión de factores de resistencia antibacteriana entre los patógenos de personas y animales. Algunos investigadores han demostrado la transmisión de bacterias resistentes de importancia zoonótica de los animales al ser humano (Fey *et al.*, 2000; Threlfall *et al.*, 1993; Wall *et al.*, 1995), así como la transmisión de genes que codifican para factores de resistencia a los antibióticos entre diferentes especies de bacterias (Hunter *et al.*, 1993). Los fenómenos anteriores se han relacionado, en el campo de la medicina veterinaria, con el uso masivo de antibióticos y el uso simultáneo de estos fármacos en medicina veterinaria y humana. El fenómeno de desarrollo de la resistencia cruzada y la resistencia múltiple<sup>1</sup>, no obstante, es sumamente complejo (Frazier, 2002). Algunas de las preocupaciones que se han reportado son: a) que el uso profiláctico de los antibióticos presenta dos problemas básicos, los cuales son: el tipo de antibiótico usado y la falta de definición sobre la duración del tratamiento; b) la utilización como

promotores del crecimiento y la producción de aquellos antibióticos que también se usan en medicina humana (Barton, 2000). Aunque el objetivo principal de este artículo no es discutir estas aplicaciones de los antibióticos, pues es un tema extenso que merece una consideración particular, sí es importante recalcar que los problemas actuales de resistencia antibacteriana tienen que ver con el uso indiscriminado de estos medicamentos, tanto en la medicina humana, como en la medicina veterinaria de especies productivas y de compañía. Por lo tanto, atribuir exclusivamente el origen del problema al uso como promotores del crecimiento y la producción es tener una visión simplista de una problemática con múltiples causas.

## Tratamiento de las enfermedades de origen bacteriano

En este artículo interesa tratar el tema concerniente al uso terapéutico de los antibióticos. Tradicionalmente, el uso de los antibióticos en el tratamiento de las enfermedades bacterianas, obedece a la necesidad de combatir este tipo de enfermedades. Desgraciadamente se ha recurrido a una utilización constante, muchas veces irracional, ofreciendo una mayor presión de selección sobre las poblaciones bacterianas, y dando lugar a un desarrollo de resistencia antimicrobiana, en algunos casos muy precoz. Por otra parte, el uso sin fundamentación terapéutica lleva a la ineficacia aparente de los diferentes

<sup>1</sup> Resistencia cruzada se refiere al desarrollo de resistencia a los antibióticos de uso en humanos y en animales. La resistencia múltiple se refiere a mecanismos de resistencia contra antibióticos químicamente disímiles.

compuestos, en la que subyace la falta de conocimiento de los principios de este tipo de quimioterapia.

Existen, pues, dos comunes y muy negativos efectos del uso irracional de los antibióticos: la ineficacia o baja efectividad del medicamento y el aumento de la resistencia antibacteriana.

¿Qué significa el uso irracional de los antibióticos? Para contestar esta pregunta es suficiente observar algunos ejemplos cotidianos:

1. En las farmacias es común observar que los clientes describen un cuadro de enfermedad tratando de que el farmacéutico o el veterinario, según corresponda, establezca un "diagnóstico" y le prescriba algún medicamento. Es lo más común que tal persona se sienta más segura si la receta incluye algún antibiótico.
2. En el área de la producción pecuaria, muchos ganaderos utilizan indiscriminadamente los antibióticos, aun cuando no saben cuál es la causa de la enfermedad y, peor todavía, en casos en que no se justifica su uso, por ejemplo en diarreas de origen parasitario o por desbalances en la dieta, heridas leves o superficiales (Luna, 2002).
3. Existe la tendencia entre muchos cirujanos de emplear antibióticos después de una cirugía, aun cuando esta es menor y se han observado todas las medidas de asepsia respectivas.
4. En la práctica clínica, se indican antibióticos ante enfermedades como

parasitosis, micotoxicosis, colitis inespecíficas, diarreas alimentarias, rinitis simple, heridas superficiales no contaminadas, secreciones oculares, etc., sin haberse determinado la causa.

En el campo de la terapéutica antimicrobiana se pueden mencionar dos formas básicas en que se pueden emplear estos medicamentos de una forma racional: a) ante un diagnóstico específico de la enfermedad (tratamiento específico); b) ante una enfermedad que se sospecha de origen bacteriano, pero sin contar con el diagnóstico específico (tratamiento inicial).

**La terapia específica** es, sin duda alguna, la forma más racional de emplear un medicamento, pues se utiliza el antibiótico que haya mostrado efectividad *in vitro* e *in vivo* contra la enfermedad que se enfrenta. El resultado *in vitro* está dado por la identificación y la prueba de sensibilidad reportada por el laboratorio de referencia. Los datos de la actividad *in vivo* se conocen a partir de los reportes de la literatura médica, en que se discute sobre su eficacia contra el agente que se aisló. Estos datos, sin embargo, no siempre sustituyen a los datos obtenidos *in vitro*. Sin embargo, este método tiene la gran desventaja de que se debe esperar por los resultados del laboratorio antes de establecer una terapia específica. Esto hace que el médico de campo casi siempre deba recurrir previamente a la terapia inespecífica inicial.

**La terapia inespecífica inicial** no quiere decir, que los medicamentos se utilicen irracionalmente. Desde un punto de vista crítico, aquella se refiere al método de tratamiento en el que se emplean los criterios farmacológicos y diagnósticos para seleccionar el antibiótico que mejor responda a las necesidades presentes en ese momento. Toda terapia inicial debe estar sujeta al cambio que luego exija un tratamiento específico.

Ahora bien, la utilización de criterios racionales y objetivos son fundamentales para la efectividad de una terapia inespecífica inicial. En este punto se debe mencionar que la experiencia debe ser entendida de una forma sana, de manera que no se diga que "por simple experiencia este es el antibiótico de elección", sino que "por experiencia, los criterios diagnósticos y farmacológicos son estos o aquellos y, en consecuencia, el antibiótico de elección es X".

Es evidente que la utilización de criterios objetivos lleva a un mayor éxito en este tipo de tratamiento. ¿Cuáles son esos criterios? Los hay en dos niveles: criterios o consideraciones diagnósticas y criterios farmacológicos.

Es aquí donde entran en juego los principios de la **farmacología clínica**. El objetivo crucial de esta ciencia es proveer bases racionales y científicas para la terapéutica. La farmacología clínica veterinaria es una ciencia que pretende integrar el conocimiento de

la patofisiología y los conceptos fundamentales de la farmacología, con el fin de proveer una base racional para la terapia de los pacientes. Se alimenta de la medicina interna y se fundamenta en la observación de los pacientes tratados, en contraposición con la mera obtención de datos teóricos o experimentales (Adams, 1995). En este sentido, el abordaje del tema se pretende realizar desde la perspectiva de la farmacología clínica, integrando criterios clínicos y farmacológicos.

### Consideraciones diagnósticas

Este aspecto corresponde a un abordaje de la medicina interna. En primer lugar, es fundamental delimitar, en la medida de lo posible, el sistema u órgano implicado. Queda claro que en algunos procesos el padecimiento es generalizado (*e.g.*, erliquiosis, septicemias). Sin embargo, la mayoría de los procesos infecciosos tienen una ubicación específica (*e.g.*, piel, sistema respiratorio o gastrointestinal). También se debe determinar si un proceso infeccioso aparentemente delimitado a un sistema o tejido puede diseminarse hacia otras regiones anatómicas (*e.g.*, hemofilia en bovinos).

En segundo lugar, se debe establecer un diagnóstico diferencial. La lista diferencial debe ser exhaustiva. Con base en ella se debe observar si entre los posibles diagnósticos se encuentra alguna o varias enfermedades que son causadas por bacterias, o bien, si estos

microorganismos pueden afectar en forma secundaria. Como es sabido en la medicina interna, el siguiente paso es utilizar los procedimientos diagnósticos para llegar a un diagnóstico presuntivo o al definitivo, si es posible.

Es importante resaltar que el principio del uso racional de los antibióticos es determinar la *presencia* de un agente infeccioso y su *involucramiento* en el proceso nosológico (Hirsh y Chung, 1999). Para lograr este objetivo se debe realizar un abordaje sistemático del problema y establecer un diagnóstico presuntivo inicial y, finalmente, un diagnóstico definitivo.

El **diagnóstico presuntivo** de una enfermedad de origen bacteriano se basa en los siguientes aspectos: a) los datos clínicos; b) los datos retrospectivos (*e.g.*, registros del hospital o clínica, reportes en la literatura médica) y c) la experiencia basada en datos válidos, por ejemplo, el historial del paciente o de la finca, casos anteriores similares con diagnóstico definido (Hirsh y Chung, 1999).

Los datos clínicos aplicables para determinar si hay agentes infecciosos involucrados en una enfermedad, que han sido sugeridos por The Infection Control Committee at the Veterinary Medical Teaching Hospital, University of California, son los siguientes (Hirsh y Chung, 1999):

- Fiebre.
- Leucocitosis.

- Inflamación localizada.
- Tipo de componentes de la muestra.
- Evidencia radiológica.
- Fibrinógeno sérico elevado.

Si se sospecha en el diagnóstico presuntivo que la causa puede ser bacteriana, entonces se debe preguntar: ¿Cuáles son las bacterias comúnmente implicadas? ¿Cómo es su comportamiento en el paciente? ¿Cuál es su virulencia? ¿Son oportunistas o patógenos primarios?

Para responder esas preguntas se deben conocer la flora normal oportunista y los agentes patógenos comunes de cada especie animal. Es algo que parece obvio, pero es fundamental para el médico veterinario, pues las bacterias que afectan un determinado tejido de una especie animal no siempre son las mismas que afectan a otra. Por ejemplo, en el caso de las heridas de piel en equinos debe tomarse en cuenta a los clostridios, especialmente el *Clostridium tetani*, pero este patógeno no es tan común en la piel del canino. Existen diferencias entre la flora normal oportunista que se aloja en los diferentes sistemas orgánicos de las diferentes especies animales (Quinn *et al.*, 1999). Si se conoce la flora oportunista que habita el sitio anatómico implicado, se puede sospechar cuáles agentes secundarios pueden estar involucrados en un proceso morboso. Algunos autores han reportado estos datos en especies animales domésticas y silvestres (Hirsh y Chung, 1999; Quinn *et al.*, 1999).

Esta información constituye una valiosa herramienta para la toma inicial de decisiones con respecto al uso de antibióticos. Algunas enfermedades causadas por bacterias pueden ser tratadas de manera objetiva utilizando los datos clínicos y retrospectivos. Por ejemplo, se sabe que la asociación entre *Bordetella bronchiseptica*, flora normal oportunista y cepas de *Pasteurella* productoras de toxinas AR<sup>+</sup>, causa la enfermedad rinitis atrófica de los cerdos. Aun sin aislamiento bacteriano se puede presumir objetivamente que estos microorganismos están implicados en la patología (Quinn *et al.*, 1999).

El **diagnóstico definitivo o específico** debe apoyarse en los resultados del análisis de las muestras, obtenidos mediante: a) tinciones directas y/o microscopía de contraste de fases y b) aislamiento e identificación del agente por métodos más complejos, por ejemplo, pruebas bioquímicas (Hirsh y Chung, 1999).

Para llegar al diagnóstico definitivo el clínico puede contar con una serie de herramientas en su consultorio, principalmente las técnicas de tinción directa. Algunas de ellas permiten demostrar agentes patógenos en forma específica. Por ejemplo, la técnica de "Dilute Carbon Fuchsin" (DCF) permite identificar *Campylobacter fetus*, *Serpulina hyodisenteriae* y *Fusobacterium necrophorum* (Quinn *et al.*, 1999). La técnica de Gram permite realizar una primera categorización de las bacterias tanto por la coloración

(Gram positivas o negativas), como por su morfología (*e.g.*, cocos, bacilos), lo que constituye una valiosa información para la toma inicial de decisiones. El uso de técnicas rápidas de tinción directa en la clínica o el consultorio brinda información rápida y barata para iniciar la antibioterapia, en caso de ser necesaria. Si se considera la posibilidad de que esté presente uno o varios agentes resistentes, o bien, si no se tienen resultados preliminares satisfactorios, se deben enviar muestras al laboratorio para obtener los datos del cultivo y el antibiograma (Quinn *et al.*, 1999). Algunos autores han reportado las técnicas que se pueden aplicar en el campo o en el consultorio (Hirsh y Chung, 1999; Quinn *et al.*, 1999). En algunas patologías siempre se recomienda enviar muestras al laboratorio, debido a que pueden estar presentes varios agentes infecciosos o porque es muy frecuente la presencia de bacterias resistentes a los antibióticos (*e.g.*, piodermas y otitis en caninos).

Es importante resaltar que aunque se demuestre la presencia de un agente en el proceso infeccioso, no necesariamente es la causa de la enfermedad, por lo que para determinar si está involucrado se deben cotejar los resultados laboratoriales con los datos retrospectivos científicos y clínicos en relación con la enfermedad (Hirsh y Chung, 1999).

Dichosamente, la mayoría de agentes causantes de enfermedad se conocen para los diferentes sistemas de las especies de



animales domésticos. Una buena fuente de información permite acceder a criterios objetivos e información válida para comparar con los resultados del laboratorio. En algunos casos el diagnóstico es más sencillo que en otros, pero el éxito siempre va a depender de cuán cerca se esté de este, lo demás es mera coincidencia.

Sin duda alguna, parte de las ventajas al aplicar los principios de la medicina interna es elegir de manera acertada las muestras para llegar a un diagnóstico específico. La prueba de sensibilidad antibacteriana deberá conducir al reemplazo o a la confirmación "*a posteriori*" del antibiótico seleccionado inicialmente.

Una vez que se cuenta con el diagnóstico específico o con una lista confiable del diagnóstico diferencial y se ha determinado la presencia y el involucramiento de bacterias en la enfermedad, es importante preguntar: ¿Es realmente necesario el tratamiento con antibióticos? No toda enfermedad en que estén implicadas las bacterias debe ser tratada con estos medicamentos. Un ejemplo claro son las diarreas en los terneros, donde se puede establecer en muchos casos una causalidad viral con complicaciones bacterianas, pero que una vez instaurado un tratamiento de soporte adecuado, el animal es capaz de solventar el problema sin utilización de los antibióticos (Dolz y Jiménez, 1998). Las infecciones bacterianas oportunistas no siempre requieren del empleo

de antibióticos, sino, y principalmente, de la causa subyacente a la enfermedad. Por otra parte, no siempre es necesario tratar agresivamente con antibióticos las infecciones secundarias. Un ejemplo es un tipo de pioderma en caninos conocida como "manchas calientes", en las que el prurito puede ser la causa de la enfermedad, ocurriendo una complicación bacteriana secundaria. En este caso específico, un lavado inicial con un antiséptico y una crema con un esteroide y un antibiótico local (neomicina), eliminan la necesidad de administrar un antibiótico en forma sistémica (Scott *et al.*, 2001).

En síntesis, la terapia inicial se basa en el abordaje diagnóstico, la aproximación al diagnóstico y en el conocimiento sobre los microorganismos más probablemente implicados en el proceso infeccioso.

Como se mencionó anteriormente, no sólo es importante identificar la especie bacteriana implicada, sino también su virulencia y su patogenicidad. El clínico debe determinar en lo posible las alteraciones del ambiente implicadas en la infección. Esto significa que se debe saber si hay pus, sangre, moco, intervención con los mecanismos de defensa del animal, ruptura de las barreras de defensa naturales o pérdida de la función del tejido implicado (Hirsh y Chung, 1999; Quinn *et al.*, 1999). Tales consideraciones no solamente son importantes para instaurar una terapia conjunta paliativa o regenerativa,



sino sobre todo, porque algunas de estas alteraciones del microambiente de la infección también intervienen en la efectividad de los antibióticos. Por ejemplo, los aminoglicósidos pierden su actividad en medios anaerobios, ya que requieren de transporte activo mediado por oxígeno para ingresar a la bacteria. Además, estos fármacos se inactivan en presencia de pus (Sumano y Ocampo, 1997). El cambio de acidez puede alterar la efectividad de los medicamentos. La pérdida de la función de los tejidos implicados (*e.g.*, la fibrosis) limita la llegada del antibiótico en concentraciones adecuadas. El daño en las defensas del hospedador limita la efectividad de los antibióticos bacteriostáticos, pues dependen de la integridad del sistema inmune para eliminar las bacterias (Barton, 2000).

### Seleccionando el antibiótico

Una vez establecido el diagnóstico presuntivo o el definitivo, se cuenta con una lista de microorganismos que pueden estar o de hecho están implicados en la infección. Si se considera que es necesario el uso de la antibioterapia, el siguiente paso es determinar los antibióticos que son efectivos para ese caso particular. Cuando se cuenta con la prueba de sensibilidad, la lista está dada por el reporte del laboratorio. En algunas ocasiones el clínico debe trabajar en conjunto con el técnico del laboratorio para sugerir eventualmente algún antibiótico que deba ser incluido en la prueba de sensibilidad.

En el caso de contar sólo con un diagnóstico, pero no se tienen datos específicos de sensibilidad, se debe elaborar una lista de los antibióticos que puedan ser efectivos, tomando como base lo mencionado en las referencias médicas, por ejemplo, la lista de sensibilidad indicada por Quinn y colaboradores (1999) y los datos retrospectivos de la clínica, el hospital o del hato. Con respecto a estos, es relevante resaltar que los registros del hato permiten tomar decisiones prontas y acertadas en relación con el uso de antibióticos, lo cual es particularmente importante en la terapia de la mastitis en fincas lecheras.

En este punto se dispone de una lista de causas posibles o específicas y una lista correspondiente de antibióticos que se podrían administrar. A esta se le puede llamar una **selección inicial**, y está basada en alguno o varios de los siguientes criterios: el diagnóstico presuntivo, la identificación del agente, el test de sensibilidad, los registros de sensibilidad, los datos retrospectivos y científicos, los reportes de la literatura médica, la experiencia basada en datos válidos.

¿Es cualquier antibiótico de la lista igualmente eficaz contra la enfermedad implicada? De hecho no siempre es así. Por lo tanto, el siguiente paso es realizar una **selección final** del medicamento basada en los criterios farmacológicos (farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad, interacciones

farmacológicas, alteraciones fisiopatológicas y anatomopatológicas) que afectan los medicamentos, residuos en los alimentos de origen animal y resistencia antibacteriana, principalmente.

### **Criterios farmacológicos**

La lista de antibióticos disponibles puede ser muy halagadora. No obstante, a menudo se enfrentan problemas asociados con uno u otro medicamento, que obligan a pasarlos a un segundo plano o a descartarlos definitivamente.

La primera consideración que se tome en cuenta para la selección del medicamento va a depender, en gran medida, del concepto particular sobre el uso y abuso de los antibióticos. Por ejemplo, si se tienen claras preocupaciones sobre el fenómeno de la resistencia antibacteriana y la velocidad de su ocurrencia, se va a considerar, ante todo, evitar que ocurra resistencia contra los mejores medicamentos. Es decir, en el caso de una terapia inicial no se va a recurrir como primera opción a los antibióticos de última línea o de reserva. Por otra parte, si la principal preocupación es la efectividad de la terapia, esa va a ser la primera consideración que se tome en cuenta para seleccionar el antibiótico. Lo más recomendado sería seleccionar un antibiótico que no sea de reserva, pero que sea altamente efectivo para un caso particular.

A continuación se describen en un orden práctico las diferentes consideraciones

farmacológicas para seleccionar el antibiótico en un caso específico.

### **Sensibilidad**

Si se cuenta con la prueba de sensibilidad, obviamente se deben ubicar en primer plano aquellos antibióticos a los que las bacterias son *sensibles*. En segundo lugar, a los que muestran *sensibilidad parcial* y se deben descartar aquellos fármacos a los que las bacterias se reportan *resistentes*.

Si no se cuenta con la prueba de sensibilidad, para la terapia inicial se deben ubicar en primer plano los antibióticos reportados u observados previamente como los más efectivos contra las bacterias que se sospechan implicadas en el proceso.

Aunque no es tan frecuente, en algunas ocasiones ninguno de los antibióticos probados en el laboratorio resulta "sensible", es decir, el agente aislado es parcialmente sensible o resistente a todos los que se ensayaron. En estos casos se debe instaurar la terapia con un medicamento de parcial efectividad, observando muy bien los demás criterios farmacológicos que adelante se comentan, pero además, es conveniente pedir al laboratorio que realice nuevamente la prueba con otro tipo de antibiótico. En tal caso, se debe sugerir el antibiótico que cumpla con los criterios farmacológicos, en relación con el agente aislado y con el tipo de infección y el lugar anatómico en que

se ubica. Además, se debe considerar el uso de combinaciones medicamentosas con actividad sinérgica, disminuir el intervalo de administración o aumentar la dosis del antibiótico, usar técnicas de administración intralesión, utilizar antisépticos (cuando es posible), entre otros. Es conveniente, en este sentido, contar con una lista de antibióticos que se utilicen en reemplazo de los más comunes. Por ejemplo, la tilosina se puede emplear en casos de resistencia a las penicilinas (Sumano y Ocampo, 1997).

Una vez realizado este breve análisis, se deben aplicar los siguientes criterios farmacológicos para cada uno de los medicamentos seleccionados.

### **Absorción y vías de administración**

¿Cuál o cuáles son las vías de absorción del medicamento? ¿Cuál es la vía más efectiva para su absorción, que provea mayor biodisponibilidad? Al responder estas preguntas se logra optimizar el uso del medicamento, pues, en la medida de lo posible, se ha de utilizar la vía que permita una mayor absorción para alcanzar mayores concentraciones séricas del medicamento.

En este punto, es importante considerar que no siempre la aplicación directa sobre el sitio de infección es la manera más efectiva de combatirla. Por ejemplo, las cefalosporinas administradas de forma parenteral alcanzan altas

concentraciones en el tejido mamario, pero bajas concentraciones en la leche. Esto permite una alta tasa de curación de mastitis reduciendo el riesgo de los residuos antimicrobianos (RAB) en la leche. Por vía intramamaria, las cefalosporinas no tienen mayor rango de curación si se compara con la vía parenteral, pero sí aumenta la ocurrencia de RAB en la leche (Sumano y Ocampo, 1997). La oxitetraciclina (OTC) presenta alta distribución en el útero cuando se administra por vía parenteral y es altamente efectiva por esta vía en casos de endometritis leves de las vacas (Sumano y Ocampo, 1997).

La vía de administración también debe considerarse cuando se decide el tipo de manejo que va a recibir el paciente. Por ejemplo, si va a ser tratado por el propietario, se debe procurar que se le indique la presentación del medicamento más apropiada para asegurar su administración correcta. No siempre el propietario está dispuesto a utilizar medicamentos inyectables. Un perro agresivo difícilmente puede ser medicado por vía parenteral por el propietario. Un paciente internado, por el contrario, puede recibir su dosis de antibióticos por vía intravenosa, si así se requiere.

Cuando se administra un medicamento por la vía oral, se deben considerar algunas variables de interés. Entre ellas, la dosis ingerida, la presencia de vómito antes o después de la administración, la inactivación por el pH

gástrico, la disolución adecuada del medicamento en el contenido intestinal (especialmente, las formas farmacéuticas sólidas), la integridad de la mucosa gastrointestinal y de los procesos de absorción, la inactivación por el hígado (metabolismo de primer paso), entre los principales (Adams, 1995).

El medicamento debe ser ingerido en su totalidad, por lo tanto, juega un papel preponderante su palatabilidad. Una ingesta inferior a la debida conlleva a una subdosificación. Las presentaciones de medicamentos masticables o comestibles puede reducir el riesgo de que el animal no los vaya a ingerir.

Por otra parte, un medicamento que solamente está disponible en tabletas, por ejemplo, la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, debe ser descartado para pacientes que presenten serias alteraciones orales, esofágicas o gastrointestinales que impidan utilizar esta vía (*e.g.*, vómito, megaesófago).

El desarrollo de nuevas formas de presentación de los medicamentos constituye una estrategia de mercadeo que favorece la terapéutica, pues permiten que el propietario pueda ser fácilmente entrenado para medicar responsablemente a sus animales, lo cual es crítico para la efectividad de la antibioterapia.

Es importante resaltar que en la prueba de sensibilidad se podrían reportar antibióticos a los que se muestra sensibilidad, pero que no se utilizan en forma

sistémica debido a su toxicidad (*e.g.* neomicina), o bien, que no se absorben por la vía oral, como es el caso, de la bacitracina zinc (Adams, 1995; Boothe, 2001; Plumb, 1999).

## Distribución

La segunda consideración importante, de hecho lo es tanto que podría ser la primera, es la distribución del medicamento en el tejido implicado y en concentraciones iguales o superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI). Es decir, no es suficiente con llegar al sitio de infección, sino que debe hacerse en la concentración adecuada (Boothe, 2001; Sumano y Ocampo, 1997).

Este es un aspecto crucial para asegurar la eficacia de la terapia. Algunos grupos de antibióticos tienen una distribución más general que otros. Sin embargo, lo que interesa es llegar a los tejidos implicados, excepto si la infección es generalizada.

Las fluoroquinolonas, las cefalosporinas y las sulfonamidas tienen una amplia distribución en los diferentes órganos y sistemas, atraviesan las barreras placentaria y hematoencefálica y la membrana sinovial. Por el contrario, los aminoglicósidos, medicamentos altamente hidrofílicos, no pueden penetrar en estos tejidos. Las penicilinas no llegan en concentraciones suficientes al sistema nervioso central (SNC), pero puede aumentar su concentración en

estos tejidos en caso de inflamación de las meninges (Adams, 1995; Boothe, 2001; Maddisson y Church, 2002).

Es muy importante tomar en cuenta que algunos procesos patológicos pueden alterar la distribución de los medicamentos y, en consecuencia, afectar negativamente las concentraciones alcanzadas en el sitio de la infección. Ejemplos de estas alteraciones son la hipoalbuminemia, las alteraciones del flujo sanguíneo en el sitio de inyección, las hepatopatías, entre otras (Boothe, 2001).

En síntesis, no todos los antibióticos pueden arribar a los sitios de infección en concentraciones suficientes que logren eliminar la infección. Por lo tanto, es sumamente necesario conocer la afinidad de los diferentes grupos de antibióticos hacia los distintos tejidos u órganos.

En general, los antibióticos más lipofílicos tienen una mayor capacidad de atravesar las membranas celulares, lo contrario ocurre con aquellos hidrofílicos (Adams, 1995).

De la lista de antibióticos a los que se muestra sensibilidad, se deben seleccionar aquellos que pueden llegar al sitio de infección en concentraciones mayores a la CMI.

### **Metabolismo**

El principal órgano que interviene en el metabolismo de los medicamentos

es el hígado. Sin embargo, en este proceso pueden intervenir otros órganos como los pulmones y sistemas enzimáticos en diversos tejidos. Es importante tomar en cuenta que las alteraciones en los órganos o tejidos que intervienen en el metabolismo de los antibióticos pueden afectar su concentración. En general, cuando el metabolismo está disminuido (*e.g.*, inmadurez hepática, hepatopatías) pueden aumentar las concentraciones de los fármacos, lo cual es importante considerar cuando se utilizan medicamentos potencialmente más tóxicos. En estos casos, se deben seleccionar agentes que no sufran metabolismo por las rutas alteradas, o bien, modificar la posología (*e.g.*, aumentar el intervalo de administración, disminuir la dosis). Por el contrario, cuando el metabolismo está aumentado, se debe disminuir el intervalo de dosificación o aumentar la dosis del antibiótico. Esta última situación suele presentarse cuando el paciente recibe fármacos que aumentan la actividad enzimática hepática, como el fenobarbital (Boothe, 2001; Maddisson y Church, 2002).

### **Eliminación**

La principal observación al respecto es evitar, en lo posible, los medicamentos cuya vía de eliminación esté afectada. Si esto no es factible, se recomienda modificar la posología para evitar o disminuir la toxicidad del medicamento. Además, la eliminación disminuida de medicamentos puede prolongar la

persistencia de sus residuos en la leche y la carne de los animales tratados, en cuyo caso, se debe aumentar el período de retiro (Adams, 1995; Sumano y Ocampo, 1997).

### **Estabilidad e interacciones en el microambiente de la infección**

Este aspecto se había mencionado previamente, se refiere a la estabilidad del antibiótico en el sitio de la infección. La eficacia de algunos medicamentos puede verse afectada por las alteraciones del microambiente. Las penicilinas son efectivas en condiciones anaerobias, mas no lo son los aminoglicósidos ni los aminociclítos (Sumano y Ocampo, 1997). La presencia de detritos puede afectar algunos antibióticos, sobre todo aquellos con alta afinidad a las proteínas, disminuyendo la fracción libre de antibiótico, pero las fluoroquinolonas son muy estables en estos medios (Boothe, 2001). La formación de tejido de granulación y fibrosis en el sitio afectado limita seriamente la penetración del medicamento. Este es un serio obstáculo en el caso de los abscesos, los antibióticos más lipofílicos pueden penetrar mejor el tejido de granulación (Boothe, 2001).

### **Toxicidad**

Aun cuando se disponga de una lista de medicamentos esperanzadora, su toxicidad puede conducir al descarte de algunos. La toxicidad debe ser observada en relación con el paciente

particular. Por ejemplo, no tiene igual impacto un medicamento nefrotóxico como la gentamicina en un perro adulto saludable, que en otro con deshidratación, nefritis, shock o fallo cardiaco. Probablemente se pueda prescribir en el primer caso, pero no se puede prescribir o se debe modificar la posología en las otras situaciones. Algunos medicamentos que suelen utilizarse en las pruebas de sensibilidad no tienen utilidad sistémica, debido a su toxicidad (*e.g.*, neomicina).

En general, se debe saber cuáles son los órganos de choque, en cuanto a la toxicidad del medicamento se refiere (Adams, 1995) y determinar, en la medida de lo posible, si el paciente en cuestión tiene un riesgo aumentado en ese órgano, tal que justifique la exclusión del medicamento de la lista.

Entre las principales consideraciones, con respecto a la toxicidad, están (Adams, 1995; Boothe, 2001):

- Medicamentos con toxicidad renal y/o hepática en pacientes jóvenes, ancianos o con enfermedades de esos órganos.
- Medicamentos nefrotóxicos en pacientes con enfermedades que causan disminución del flujo sanguíneo renal y del volumen de filtrado glomerular (*e.g.*, shock, falla cardiaca congestiva, deshidratación severa, piómetra).
- Medicamentos cuya vía de metabolización y/o de eliminación están

afectadas. Para estos casos, se puede considerar la modificación de la posología antes de excluir el antibiótico de la lista.

- Medicamentos que pueden causar daños irreversibles en un órgano o tejido. Por ejemplo, comúnmente las fluoroquinolonas causan daño permanente del cartílago articular de los animales jóvenes (cachorros o potros).

Se recomienda contar con una lista de medicamentos opcionales para el tratamiento de algunas patologías en pacientes que no toleran ciertos medicamentos. Por ejemplo, se recomiendan las cefalosporinas de III y IV generaciones contra la salmonelosis de los animales jóvenes y de los niños, en los que no se puede utilizar las fluoroquinolonas. Similares opciones se pueden obtener para pacientes con hepatitis, riesgo o daño renal, etc.

El tener a mano este tipo de herramientas permite asegurar el éxito de la terapia y sugerir al laboratorio de referencia los antibióticos que deben ser incluidos en la lista de sensibilidad.

Además, en algunas ocasiones los efectos adversos pueden ser reducidos si se modifica un factor de riesgo asociado. Por ejemplo, la doxiciclina es irritante para la mucosa gástrica y uno de sus efectos colaterales es el vómito. Pero si en vez de utilizar el jarabe se administran grageas con protección gástrica se reduce mucho la presentación de este cuadro adverso.

## Integridad del sistema de defensas

Cuando las defensas del hospedador pueden estar afectadas (*e.g.*, malnutrición, enfermedades crónicas, cáncer, leucemia felina, inmunodeficiencia felina, erliquiosis canina, vejez, neonatos, fallo en la ingesta de calostro, período de lactancia) se deben preferir los antibióticos bactericidas sobre los bacteriostáticos. La efectividad de los antibióticos bacteriostáticos está limitada por la integridad del sistema inmunológico, que en última instancia es el encargado de eliminar las bacterias (Hirsh y Chung, 1999; Quinn *et al.*, 1999). Si se presenta un caso en el que los únicos antibióticos reportados como eficaces son bacteriostáticos, existen tres opciones: 1) transformar un antibiótico bacteriostático en una combinación bactericida (*e.g.*, no usar sulfonamidas solas, sino combinadas con trimetoprim); 2) eliminar la causa subyacente de la inmunosupresión, aunque no siempre es factible o cronológicamente práctico; 3) utilizar una terapia inmunomoduladora (*e.g.*, interferón, derivados bacterianos), aunque no siempre es efectiva; o bien, combinar estas opciones (Boothe, 2001; Maddisson y Church, 2002).

## Interacciones medicamentosas

Todo factor que impida la completa absorción del fármaco, limite su arribo al torrente sanguíneo, altere la fracción activa en la sangre o los tejidos, aumente la



tasa de metabolización o de eliminación del medicamento, contribuirá a disminuir la CMI en el tejido infectado. Por lo tanto, también contribuirá a disminuir o anular la efectividad del medicamento.

Se pueden mencionar como ejemplos medicamentos que pueden precipitar "*in vitro*" (esto es, en la jeringa, la bolsa de suero, el frasco del producto, etc.) cuando se administran por vías parenterales (e.g., la metoclopramida puede precipitar varias sustancias), o "*in vivo*" cuando se administran por vía oral, como el caso, de las tetraciclinas que se precipitan con los antiácidos (Mealey, 2002).

Las combinaciones de fármacos pueden ser contraproducentes. Algunos medicamentos pueden alterar la absorción o el metabolismo de los antibióticos. Por ejemplo, el sucralfato puede disminuir la biodisponibilidad de las fluoroquinolonas hasta en un 90%, mientras que la teofilina puede disminuir el metabolismo hepático de las fluoroquinolonas (Mealey, 2002). El fenobarbital puede incrementar el metabolismo hepático de la doxiciclina (Mealey, 2002), lo cual es un factor muy importante por considerar en pacientes caninos epilépticos que se presentan con erliquiosis. La información sobre este tipo de interacciones medicamentosas en animales de compañía ha sido revisada ampliamente por diversos autores (Boothe, 2001; Mealey, 2002).

Es relevante tener a mano una tabla de interacciones medicamentosas y

consultar este aspecto en los libros de referencia antes de instaurar una terapia. Si se enfrenta un caso en el que se deben utilizar varios fármacos para el manejo del paciente y se cuenta con varias opciones de antibióticos, es necesario elegir aquel que no presente interacciones con los demás fármacos empleados. De lo contrario, se deben modificar los factores que pueden llevar a tal interacción. Por ejemplo, el sucralfato altera la absorción de las fluoroquinolonas. Si estos antibióticos son la única opción terapéutica, lo ideal sería dosificarlos por vía parenteral. La cimetidina altera el metabolismo de una gran cantidad de fármacos. Si se necesita instaurar una antibioterapia, sería más prudente utilizar ranitidina o famotidina como anti-H<sub>2</sub>, que la cimetidina. Como los anteriores, existen muchos ejemplos de interacciones con antibióticos, por lo que es muy importante observar este aspecto para asegurar la efectividad de la terapia (Boothe, 2001; Mealey, 2002).

Es importante recordar las interacciones farmacodinámicas entre antibióticos, puesto que se debe evitar la combinación de agentes que tengan efectos contraproducentes. Por ejemplo, las sulfonamidas y las tetraciclinas no deben ser combinadas con penicilinas ni con fluoroquinolonas, pues existe interferencia farmacodinámica que lleva a la disminución de la efectividad de ambos medicamentos (Sumano y Ocampo, 1997). Por el contrario, algunas combinaciones de antibióticos

pueden ser sumamente eficaces, puesto que existe un sinergismo de potenciación (penicilinas y aminoglicósidos), sinergismo de sumación (oxitetraciclinas y sulfonamidas contra infecciones respiratorias y gastrointestinales), se reduce la toxicidad (combinación de distintas sulfonamidas) o se disminuye la ocurrencia de resistencia, como en el caso de la combinación de las sulfonamidas y las diaminopirimidinas (Adams, 1995; Sumano y Ocampo, 1997).

### **Posología, facilidad de administración y costo del medicamento**

Estos son aspectos relevantes que se relacionan con el factor farmacocinético anterior. La facilidad o dificultad de dosificar adecuadamente un antibiótico puede ser un criterio importante para algunos casos. Por ejemplo, si se debe elegir entre dos medicamentos, uno de ellos se suministra cada 6 horas (qid) y el otro, cada 24 horas (sid) por vía parenteral, y el paciente implicado es un perro agresivo o un bovino de carne en un sistema extensivo, es probable que se prefiera el segundo antibiótico.

En este sentido, la selección debe orientarse hacia el medicamento cuyo intervalo y dosis de administración sean los más aptos para asegurar que va a ser administrado adecuadamente, con el fin de alcanzar y mantener los niveles de concentración mínimos en el tejido implicado.

La dosis es un factor primordial. De acuerdo con la vía de administración se debe dosificar adecuadamente para permitir los niveles requeridos en la sangre y en el tejido infectado. Es crucial establecer un intervalo de administración conforme a lo determinado por los estudios fármaco-clínicos para mantener la constancia de estos niveles de concentración mínimos. Si se altera la dosis o el intervalo de administración se incurre en niveles diferentes a la CMI. Si tales niveles son inferiores, ocurre replicación bacteriana, poca efectividad del antibiótico, cronicidad de la infección y recidivas, entre otros (Adams, 1995; Boothe, 2001; Maddison y Church, 2002).

El costo del producto es un factor que no se debe olvidar, pues algunos antibióticos pueden representar un costo muy elevado para algunos propietarios de mascotas o productores pecuarios. Aunque en medicina veterinaria el balance costo-beneficio es importante, cuando se requiere restablecer la salud de los animales, los beneficios pueden ser muy obvios, aunque el medicamento sea costoso, siempre que se logre el cometido y no exista un pronóstico desfavorable. No obstante, eso significa que se deben observar todos los factores necesarios, de manera que se asegure la eficacia de la terapia.

## Residuos de antibióticos en los alimentos de origen animal

Esta es otra limitante para el uso de antibióticos en los animales de abasto. En estos pacientes, se debe dar prioridad a los fármacos que no produzcan residuos en la leche o los huevos para consumo humano, que el período de retiro de la leche sea muy corto (no se recomienda que sobrepase las 96 horas, porque es más difícil que el productor lo respete) o que el período de espera para enviarlo al matadero sea el más corto posible. Se deben descartar los antibióticos que produzcan residuos en los huevos para consumo humano, o que los residuos se mantengan por largo tiempo en la leche, como es el caso de la espiramicina y la penicilina benzatínica (Luna, 2002).

La inobservancia de este factor puede tener serias repercusiones. Unas de tipo ético, pues se está provocando la contaminación de alimentos para el ser humano. Otras de tipo económico, ya que la detección de residuos de antibióticos en la leche, carne o huevos puede implicar serias sanciones económicas para el productor o el exportador de estos alimentos (Luna, 2002).

## Resistencia

Como se mencionó en la introducción de este artículo, la resistencia antibacteriana es un proceso de selección natural, que se desarrolla a partir del estímulo de la exposición

al fármaco. La presión de selección se refiere a la magnitud de tal estímulo ejercido sobre la población de seres vivos, que en este caso son agentes patógenos. Por naturaleza existen bacterias que son más resistentes a los diversos medicamentos.

Los medicamentos de última línea están constituidos por aquel grupo de agentes activos contra los patógenos más peligrosos. Entendiendo esa peligrosidad en relación con su virulencia, patogenicidad y resistencia natural a los antibióticos. Por ejemplo, las especies de *Salmonella*, *Pseudomonas*, estafilococos dorados, entre otros, son generalmente resistentes a la mayoría de los fármacos. En los seres humanos y en los animales, las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de III y IV generaciones son las más activas contra la salmonelosis. Las primeras se utilizan en personas y animales adultos, mientras que las segundas, en los jóvenes. Por lo tanto, estos se consideran grupos de antibióticos de última línea (British Veterinary Association, 1998; Federal Veterinary Association, 1999).

Desde este punto de vista, si se cuenta con varias opciones de tratamiento, lo ideal es emplear como primer recurso los antibióticos que no sean de última línea. Es preferible, además, que el medicamento seleccionado no pertenezca a un grupo muy utilizado en la antibióticoterapia de seres humanos ni que se induzca la resistencia cruzada con estos.

En general, los antibióticos de reserva o de última línea de tratamiento se indican cuando se cuenta con un diagnóstico definitivo y con una prueba de sensibilidad que respalde su uso como única opción terapéutica.

En este sentido, sería ideal que en cada país o región se establezca un sistema de información sobre los principales antibióticos usados en seres humanos y establecer una lista objetiva de antibióticos de reserva, tanto para humanos como para animales.

### **Recopilación de datos y selección final del antibiótico**

Una vez realizada esta selección de los medicamentos, se dispondrá de los fármacos más indicados para el o los pacientes. El fin último de la selección es utilizar el fármaco que muestre efectividad contra el o los agentes involucrados, que sea realmente administrado y que alcance la concentración requerida en el sitio de la infección, sin detrimento de la salud del animal ni de la salud pública.

### **Conclusiones**

Los antibióticos son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados en medicina veterinaria con fines terapéuticos, profilácticos y como promotores del crecimiento y la producción. Son de gran ayuda para proteger la salud animal y promover la producción de alimentos de origen animal.

El uso inadecuado o irracional de los antibióticos puede tener repercusiones negativas en la salud de los animales (*e.g.*, infecciones crónicas no curadas, diseminación de la infección), en la productividad del hato (costos elevados, baja en la producción, diseminación de agentes patógenos resistentes) y en la salud pública (resistencia antibacteriana, residuos de antibióticos). Con el fin de disminuir estos impactos negativos, es importante utilizar racionalmente los antibióticos.

El uso racional de los antibióticos con fines terapéuticos se basa en demostrar la presencia y el involucramiento de agentes infecciosos en el proceso nosológico, lo cual se logra al aplicar los principios de la medicina interna, los datos clínicos y retrospectivos y la experiencia basada en datos válidos, así como los resultados del laboratorio, los cuales, a su vez, deben ser cotejados con los datos referentes a la enfermedad en cuestión.

La selección inicial de los antibióticos se basa en los datos retrospectivos clínicos y científicos que apoyan su utilización contra los agentes determinados, así como los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Para llegar a la selección final del medicamento, se deben aplicar los criterios farmacológicos, tales como la posología y facilidad de administración, los criterios farmacocinéticos (administración, distribución, metabolismo y

eliminación), farmacodinámicos (mecanismo de acción), la toxicidad, las alteraciones del microambiente de la infección, la integridad del sistema de defensas, las alteraciones fisiopatológicas y anatomopatológicas que interfieren en la disponibilidad del antibiótico en el sitio de infección y las interacciones medicamentosas. Además, es importante observar algunos criterios que se relacionan con consecuencias negativas de los antibióticos en la salud pública, la economía del sistema de producción y con aspectos de corte ético, tales como la persistencia de sus residuos en los alimentos de origen animal y el desarrollo de resistencia cruzada y resistencia múltiple.

El fin último de la selección es utilizar el fármaco que muestre efectividad contra el o los agentes involucrados, que sea realmente administrado y que alcance la concentración requerida en el sitio de la infección, sin detrimento de la salud del animal ni de la salud pública.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, R. 1995. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 8<sup>th</sup> edition. Iowa State University Press, Ames. USA.
- Barton, M. 2000. Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. *Nutrition Research Reviews*. 13:279-299.
- Boothe, D.M. 2001. *Small animal clinical pharmacology and therapeutics*. WB Saunders Company.
- British Veterinary Association. 1998. General guidelines on the use of antimicrobials. *Veterinary Record*. 143, 20:565-66.
- Bundestierärztekammer- BTK (Federal Veterinaries' Association) and Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten der Länder-ARGEvet (Working Group of Chief Veterinary Officers of the Länder). 1999. Guidelines on the prudent use of antimicrobial veterinary drugs. *Deutschers Tierärzteblatt*, december. Annex 2.
- Dolz, G., Jiménez, C. 1998. Curso de microbiología aplicada MEV-301, sección Virología. Universidad Nacional, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina Veterinaria (Material no publicado).
- Fey, P., Safranek, T., Rupp, M., Dunne, E., Ribot, E., Iwen, P., Bradford, P., Angulo, F., Hinrichs, S. 2000. Ceftriaxone - resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. *The New England Journal of Medicine*. April: 1242-49.
- Frazier, D. 2002. Appropriate use of antimicrobials in dogs. *The Veterinary CE Advisor, Supplement to Veterinary Medicine*. August: 1-18.

- Germany Interministerial Working Group. 1999. Antimicrobial resistances. Report of an Interministerial Group, Germany. Annex 1.
- Hirsh, D., Chung, Y. 1999. Veterinary Microbiology. Blackwell Science Inc.
- Hunter, J.E., Hart, C.A., Shelley, J.C., Walton, J.R., Bennett, M. 1993. Human isolates of apramycin-resistant *Escherichia coli* which contain the genes for the AAC(3)IV enzyme. *Epidemiology and Infection*. 110:253-259.
- Luna, C. 2002. Descripción del manejo de fármacos en hatos lecheros artesanales de la zona de Santa Cruz de Turrialba. Tesis de Licenciatura en Medicina Veterinaria. Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional. Heredia, Costa Rica.
- Maddisson, J., Page, S., Church, D. 2002. Small animal clinical pharmacology. WB Saunders Company.
- Mealey, K. 2002. Clinically significant drug interactions. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 24, 1:10-22.
- Plumb, D. 1999. Veterinary Drug Handbook. Third Edition, CD-ROM.
- Quinn, P., Carter, M., Markey, B., Carter, G. 1999. Clinical veterinary microbiology. Mosby. London, UK.
- Scott, D., Miller, W., Griffin, C. 2001. Muller and Kirk's small animal dermatology. 6<sup>th</sup> Edition. WB Saunders Company.
- Sumano, H. y Ocampo, L. 1997. Farmacología Veterinaria. 2da. edición. McGraw Hill-Interamericana Editores, S.A. de C.V. México, D.F.
- Threfall, E.J., Rowe, B., Ward, L.R. 1993. A comparison of multiple drug resistance in salmonellas from humans and food animals in England and Wales, 1981 and 1990. *Epidemiology and Infection*. 111:189-197.
- Wall, P.G., Morgan, D., Lamden, K., Griffin, M., Threfall, E.J., Ward, R., Rowe, B. 1995. Transmission of multi-resistant strains of *Salmonella typhimurium* from cattle to man. *Veterinary Record*. 136:591-592.