

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



"ANALISIS DE LA TOXICIDAD DE LA CICLOCIDINA EN ANIMALES DE LABORATORIO,
Y DE LA EFECTIVIDAD EN LA COLIBACILOSIS ENTERICA DE LOS LECHONES".

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

GLORIA ENA PULIDO ABREU

GUADALAJARA, JALISCO. 1983

A MIS PADRES

GRACIAS

MI AGRADECIMIENTO MUY ESPECIAL

SR. M.V.Z. ENEAS W. RENDON RUIZ.

A MI H. JURADO.

*Y A TODAS LAS PERSONAS QUE DE UNA MANERA
U OTRA CONTRIBUYERON A LA REALIZACION
DE ESTE TRABAJO.*

*"ANALISIS DE LA TOXICIDAD DE LA CICLOCIDINA EN ANIMALES
DE LABORATORIO. Y DE LA EFECTIVIDAD EN LA COLIBACILOSIS
ENTERICA DE LOS LECHONES".*

I N D I C E

I N D I C E

	PAG.
<i>CAPITULO I.-</i>	
<i>INTRODUCCION</i>	1
<i>CAPITULO II.-</i>	
<i>GENERALIDADES</i>	4
<i>CAPITULO III.-</i>	
<i>MATERIAL Y METODOS</i>	14
<i>CAPITULO IV.-</i>	
<i>RESULTADOS</i>	18
<i>CAPITULO V.-</i>	
<i>DISCUSION</i>	34
<i>CAPITULO VI.-</i>	
<i>RESUMEN</i>	38
<i>CAPITULO VII.-</i>	
<i>CONCLUSION</i>	40
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	41

CAPITULO I
I N T R O D U C C I O N

I N T R O D U C C I O N

La gran mortalidad que existe en los lechones, sobre todo en la primera semana de vida, implica una muy fuerte pérdida económica en las explotaciones porcinas, hoy en día.

Motivados por lo anterior, se han llevado y se están llevando a cabo muchas investigaciones y estudios para averiguar las causas más frecuentes de mortalidad en neonatos porcinos en México.

Son múltiples y muy diversas las causas de esta mortalidad, las cuales se engloban, en un complejo de enfermedades entéricas que comprenden un gran número de agentes causales, oportunistas secundarios y factores desencadenantes. No obstante, numerosos datos indican que la *E. coli* se encuentra con frecuencia implicada en los trastornos del tracto intestinal de lechones recién nacidos, así como en animales algo mayores, especialmente en la edad del destete (Sojka 1965, 1971).

La patogénesis de la Colibacilosis, es que ocurre principalmente durante la primera semana de vida, y, se caracteriza por la pérdida de líquido y electrolitos con las heces, lo que produce una marcada deshidratación que incluso puede desencadenar la muerte. Es característico de un bro

te de colibacilosis en lechones recién nacidos que no todas las camadas estén afectadas en un momento dado y que, frecuentemente, no todos los lechones de una camada estén afectados.

Esta enfermedad y todas las del tipo entérico, han sido tratadas con infinidad de antibióticos. Pero con el uso indiscriminado de los mismos, ha provocado un fenómeno de resistencia bacteriana, lo cuál ha estimulado al desarrollo de un gran número de agentes antibacterianos, en una tentativa para descubrir nuevos medicamentos que abarquen el más amplio espectro de organismos sensibles y que produzcan un mínimo de resistencia.

La gran variedad de mecanismos de resistencia, por lo que las bacterias pueden sobrevivir en ambientes hostiles ha complicado la tarea del investigador en una tentativa por producir nuevos agentes efectivos. Y la del clínico que trata de combatir la infección con los agentes que tiene a su alcance.

En el aspecto económico, que quizás sea el más importante, se han realizado varios estudios (SIVI 1970, Uru-churtu-Doportó UNAM 1973-74, Bergeland USA 1980) (5,14), y en todos estos se ha comprobado que la "Colibacilosis Entérica" es una de las enfermedades que más pérdidas económicas y de producción nos ocasiona cada año, lo cuál nos subraya la-

*necesidad de incrementar investigaciones relacionadas con es
te tema.*

CAPITULO II

GENERALIDADES

G E N E R A L I D A D E S .

La ciclocidina es un antibiótico experimental, - - constituido por un complejo químico, de estructura equimolecular, que incluye los siguientes quimioterápicos: ac. nalidixico, cloranfenicol y oxitetraciclina.

*Fórmula empírica: Pirrolidonometil tetraciclinato de ac. nalidixico.

*Descripción: La ciclocidina es un polvo de color café, poco soluble en agua, aumentando su solubilidad en propilenglicol, de sabor muy amargo, estable al calor y, considerándose hasta ahora con un mediano espectro de acción probándose "in vivo" y "in vitro".

*Espectro de acción.

- Gram negativos: *E. coli*, *Salmonella* spp. *pasteurella multocida* y hemolítica, *Bordetella bronchiseptica*, *Treponema hidysenteriae*.

- Gram positivos: *Sarcina lutea*, *stafilococos* spp, *streptococos* spp, *bacillus subtilis*.

* Tipo y Mecanismo de Acción: Se desconoce todavía mucho al respecto, puesto que la ciclocidina está, todavía - en fases de experimentación inicial.

* Administración y Dosis: Hasta ahora solamente se ha probado, administrándolo por vía oral, a una dosis terapéutica de 20 mg/kg de p.v en cerdos.

* *Absorción y Eliminación:* Al ser administrada por *vía oral*, la *ciclocidina*, es de esperarse que su absorción - varfe entre un 58 y 92%, (hipotéticamente) (1,4,10). Puesto- que de los tres componentes del complejo; la *oxitetraciclina* tiene un mínimo de absorción de 56%, *cloranfenicol* de 90% y *ac. nalidíxico* de 96%, administrados por *vía oral*. Y basados en que el producto es soluble en agua, (*ac. nalidíxico* no es - soluble en agua) y, que también lo es en *propilenglicol*, es- de esperarse que su absorción a nivel intestinal, sea de un- mayor porcentaje que el componente menos absorbible. (Dr. -- Rendón, comunicación personal).

Características generales de los antibióticos pre- cursores de la Ciclocidina.

Cloranfenicol: Este fué aislado por Paul R. Burk-- holder en 1947 por filtración del cultivo de *streptomyces ve nezuelae*. El *cloranfenicol* es un polvo cristalino, de sabor- muy amargo y considerablemente estable al calor. Es poco so- luble en agua y ligeramente soluble en *propilenglicol*.

Espectro de acción: Este es un antibiótico de am- plio espectro y abarca los siguientes microorganismos; *bacte rias gramnegativas*, *cocos gramnegativos* y *grampositivos*, *bac terias* y *esporobacilos grampositivos*, *actinomicetos*, *espiro- quetas* y *leptospiras*, *rickettsias* y *bedsonias*.

El cloranfenicol a concentraciones terapéuticas --

ejerce acción bacteriostática. Este inhibe la síntesis bacteriana de las proteínas. Las enzimas son insensibles al cloranfenicol, a excepción de las estererasas. Los esterres del cloranfenicol tienen que sufrir una hidrólisis enzimática para poder ejercer acción antibacteriana. La dosis recomendada por vía oral es de 25 a 50 mg por Kg de peso vivo.

Ac. Nalidixico.- Es un quimioterápico derivado naltiridínico, sintetizado por Lesher. Es un polvo cristalino, amarillo pálido, insoluble en agua o en alcohol etílico, soluble en cloroformo. Es absorbido en el tubo digestivo y excretado por vía renal.

Es activo "in vitro" contra gramnegativos, que suelen encontrarse en infecciones urinarias. No es útil en infecciones generales, probablemente porque su potencia antibacteriana disminuye considerablemente en presencia de plasma.

Es bactericida o bacteriostático según la concentración, sobre todo en afecciones urinarias producidas por el colibáculo proteus mirabilis, aerobacter aerogenes, klebsiella pneumoniae, shigella y salmonella. Las bacterias gram positivas son menos sensibles que gramnegativas. Esta droga es capaz de provocar resistencia bacteriana de alto grado. Se absorbe fácilmente por todas las vías, se distribuye por todos los tejidos especialmente en riñón. Se excreta rápida-

mente en la orina alrededor del 80% de la dosis administrada. Es una droga poco tóxica, sin embargo a veces puede producir vómito, molestias epigástricas, diarrea, cefalea, parestesias, dolores musculares,..etc.

Indicaciones terapéuticas: en pielonefritis, pielitis, cistitis agudas y crónicas especialmente las producidas por bacterias gramnegativas. Y también en diarreas agudas y crónicas por gramnegativos. La dosis recomendada es de 55 -- mg/kg de p.v.

Oxitetraciclina. - Esta fué obtenida por primera vez en 1949 por Kane, Finalay y Sobin a partir de streptomycetes rimosus. La oxitetraciclina es un polvo amarillo, cristalino de sabor amargo. La substancia es higroscópica se disuelve bien en etanol, pero es casi insoluble en los disolventes orgánicos.

Espectro de acción: El espectro de las tetraciclinas abarca numerosos grupos de gérmenes; cocos grampositivos y gramnegativos, la mayor parte de las bacterias gramnegativas como; e. coli y salmonelas, las grampositivas, los anaerobios, los bacilos esporilados y los actinomicetos, treponemas rickettsias, grupo de la psitacosis y protozoos; como toxoplasmas y trypanosomas.

La resistencia de los gérmenes gramnegativos (e. coli y salmonelas) ha aumentado mucho en los últimos años, a

causa de la transmisión de las plásmidas R y debido al empleo constante de las tetraciclinas como aditivo de los piensos. De igual modo se han hecho resistentes en mayor grado los estafilococos y estreptococos del cerdo y las aves. Los microorganismos resistentes a las tetraciclinas, sustituyen a veces la flora fisiológica que ha sucumbido a estos antibióticos y constituyen así un serio problema terapéutico.

Es frecuente que la oxitetraciclina se administre asociada a la furazolidona, el cloranfenicol, la cinc-bacitracina y las sulfamidas para ampliar el espectro de acción. La combinación con el cloranfenicol intensifica la actividad contra *e. coli* especialmente. (1,2,4,6).

La absoluta carencia de toxicidad es un ideal no alcanzado de un antibiótico, hasta ahora. Sin embargo, sí se puede pedir que exista un margen muy amplio entre la dosis mínima bactericida y la dosis mínima tóxica. Esto que es solamente una preferencia en muchas infecciones, es imperativo cuando se necesita alcanzar concentraciones altas de la droga en un sitio de difícil acceso. Así mismo, cuando se intenta tratar una infección por un germen de sensibilidad muy variable (*e. coli*, *proteus* y otros), es imperativo contar con un medicamento que se pueda dar en dosis varias veces superiores a la mínima recomendada.

Los medicamentos antimicrobianos, tienen una clasi

ficación de acuerdo con el mecanismo de su acción sobre el microorganismo correspondiente. En el caso de los precursores de la ciclocidina estos actúan de la siguiente manera: sobre la síntesis de proteínas; el cloranfenicol y la oxitetraciclina y sobre el ADN el ac. nalidixico. (1,2).

La colibacilosis es causada por la *E. coli*. Esta es una enterobacteria bastón gramnegativo oxidasa-, indol-, lactosa-, metil rojo, que crece con facilidad en medios de cultivo simples. Esta bacteria es uno de los habitantes más comunes de la flora intestinal de los animales de sangre caliente donde normalmente se establece en simbiosis con el hospedador sin causar daño.

La diarrea colibacilar, es una de las enfermedades más importante en los lechones. Su amplia distribución geográfica y elevada morbilidad la convierten en una de las enfermedades de mayor impacto económico para la porcicultura. (5,7).

El desarrollo de métodos confiables, ha permitido identificar un gran número de serotipos de *E. coli* en base a la presencia de 3 tipos de antígenos denominados; O, K, H. Los antígenos O de *E. coli* pueden distinguirse de la endotoxina y se encuentran localizados en la pared celular. Existen 153 grupos de antígenos O, que van del O1 al O157.

Los antígenos K son termolábiles e inhiben la aglutinación con sueros específicos anti-O. Se encuentran rodeando la célula a manera de envoltura, (a excepción del antígeno K88, de naturaleza protéica, que existe en forma de pelo o fimbria). Existen 99 antígenos K y van del K1 al K99.

También se reconocen 51 grupos de antígenos H o -- flagelares, denominándose H1 al H53. Son de naturaleza protéica, termolábiles y no todas las cepas de E. coli los poseen. (3,8,10,11).

Las enfermedades causadas por E. coli en cerdos, se pueden dividir en 3:

Diarrea neonatal

Diarrea colibacilar al destete

Toxemia colibacilar: Enfermedad del edema, Enteritis hemorrágica y shock en cerdos destetados.

La forma más común de infección por E. Coli en el lechón recién nacido, es la diarrea sin pruebas morfológicas de enteritis sin bacteremia, sin embargo, en los estadios finales de la enfermedad o como resultado de una invasión post mortem, puede haber invasión de otros tejidos aparte del intestino.

De manera característica los lechones nacen sanos y la enfermedad se insatura repentinamente a las 12 horas de haber nacido. Es posible que antes de que empiece la diarrea

mueran uno o dos lechones de la camada y que otros se encuentren moribundos; los demás muestran diversos grados de diarrea. Los lechones siguen mamando hasta muy poco antes de morir. Es posible que muera toda la camada pero generalmente - unos cuantos sobreviven y se recuperan totalmente. (Stevens-1963 a.b.) (3,7,9,10,11).

Bajo ciertas condiciones, algunas cepas de *E. coli* son capaces de desencadenar diarreas de recién nacidos. Usualmente esto se relaciona con la posesión, por parte de la bacteria de dos características:

- a) La posesión de estructuras superficiales, que permitan la citoadherencia (antígenos adhesivos K88, K99, 987P y 41).
- b) Las cepas que producen ésta, se denomina enteropositiva.

La *E. coli* enteropatógena (EPEC) no invade las células epiteliales, sino que evidentemente se adhiere a la mucosa superficial (Arbuckle, 1970, 1971, Bertschinger y cols. 1972). La adherencia a la superficie mucosa contribuye a superar la eliminación mecánica producida por la motilidad intestinal y, por ende, facilita la colonización del intestino delgado, condición esencial para que una cepa EPEC produzca diarrea.

En el caso de K88, se sabe que actúa sobre un re--

ceptor celular en el intestino que es una beta-galactosidasa. Dicho receptor se hereda en forma mendeliana simple, siendo dominante. Esto indica la posibilidad de la existencia de cerdos resistentes a la infección por carecer de receptor para la bacteria.

En efecto, dichos cerdos homocigotes recesivos han sido detectados. Además, se ha detectado que los lechones de más de 5 semanas de edad pierden espontáneamente sus receptores y de esta manera se vuelven resistentes a la diarrea colibacilar.

Dichos antígenos adhesivos son controlados por un episoma, de tal manera que con facilidad existen bacterias - por ej: K88 negativas ó K88 positivas dependiendo de si tienen o no el ADN episomal.

Aunque la colonización del intestino de los lechones es esencial para que las cepas produzcan diarrea, esa colonización no es suficiente, perse, para producirla. El organismo debe producir además enterotoxina para producir la diarrea. Se reconocen 2 tipos de enterotoxinas, de carácter proteínico:

- a) "ST" termo-estable (Smith y Halls, 1977) producida por todas las cepas enterotoxígenas de *E. coli* (Smith y Gyles 1970, b).
- b) "LT" termo-lábil (Gyles y Barnum, 1969; Smith y Gyles).

Algunos investigadores consideran que la diarrea - colibacilar resulta de la hipersecreción intestinal. Normalmente la absorción de las vellosidades es mayor que la secreción neta (Moon '978). (7,8,10,11).

CAPITULO III
MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

** Material Biológico*

- *Animales de laboratorio experimental (30)*
- *Animales de granja tipo comercial (415)*

** Material de Laboratorio*

- *Material completo para realizar estudios bacteriológicos*
- *Material completo para realizar estudios histopatológicos.*
- *Frascos*
- *Jeringas*
- *Etiquetas*
- *Báscula*
- *Jaulas*
- *Marcadores*
- *Hisopos*
- *Estuche de disección*
- *Propilenglicol*
- *Ciclocidina*
- *Agua bidestilada.*

M E T O D O L O G I A

TOXICIDAD.-

- Para evaluar la toxicidad se utilizaron 15 pollos y 15 ratones, los cuales se dividieron en 5 grupos de 3 c/u por especie.
- Ya divididos al azahar, se procedió a pesarlos e identificarlos a c/u, y ponerlos en condiciones de habitat adecuadas.
- Las dosificaciones que se administraron por vfa oral fueron a) 1280 mg. b) 64 mg. c) 320 mg. d) 160 mg. e) 40 mg. por kilogramo de peso vivo, respectivamente a cada grupo de ratones y pollos, siendo el último grupo usado a su vez también como testigo.
- El antibiótico se preparó disolviéndolo en agua bidestilada y propilenglicol, a una concentración de 25 mg/ml de solución, y, de esa manera administrarlo a los animales.
- Se les administró a todos los animales por vfa oral, la dosis precisa para c/u según su peso (tabla 1-2) durante 3 días. Alimentación, agua y vivienda completamente normal.
- Terminado el tratamiento de los 3 días, se pasaron a observación durante 10 días, para por medio del análisis clínico evaluar mejor los resultados.

- Terminado el plazo que se fijó para la observación clínica se procedió a sacrificarlos por medio del shock eléctrico, para practicarles la necropsia, y, posteriormente hacerles a los órganos recolectados. (bazo, riñón, hígado y encéfalo) un estudio histopatológico.

EFFECTIVIDAD.

- Para probar la efectividad se buscaron lechones en maternidad en diversas granjas del estado de Jalisco donde hubiese problemas entéricos.
- Se procedió a muestrear los animales con diarrea por medio de hisopos, recolectando muestras de heces fecales, para un posterior análisis e identificación del germen causal del trastorno.
- Ya en el laboratorio, las muestras se sembraron en caldo selenite y caldo tetracionato, para 24 horas después sembrar en medios específicos, para un diagnóstico más acertado.
- Se hicieron cultivos específicos para: salmonella, e. coli y klebsiella, los cuales fueron: verde brillante, EMB, SIM y maconque respectivamente.
- Y ya, con las cepas aisladas e identificadas se hizo un antibiograma para probar IN VITRO la eficacia de la cicloclidina.

- El antibiótico ciclocidina se preparó de diferente manera para evaluar la efectividad, que como se preparó el de toxicidad. El primero se hizo de la siguiente manera: 1 ml de propilenglicol, 3 ml de agua bidestilada y un gramo de ciclocidina, esto nos daba 5 ml del antibiótico, a una concentración del 10%, o sea 20 mg/ml.
- Ya con la ciclocidina así preparada y, con la identificación del germen se procedió a pesar e identificar los lechones, para posteriormente empezar a tratarlos.
- La dosis terapéutica experimental fue de 20 mg/kg de P.V. - la cuál se les dio a los lechones por vía oral durante 3 días continuos.
- Pasados los 3 días de tratamiento, se pasó a la evaluación del producto la cuál se hizo basándonos en la consistencia del excremento y en la apariencia general de los lechones, o sea por medio de una estricta evaluación clínica.
- Vale la pena mencionar que, aparte del tratamiento con el antibiótico se cuidó de que mejoraran las condiciones de manaje de los lechones como coadyuvante a obtener una mejor respuesta al tratamiento.
- Para obtener la evaluación final, se clasificaron por camadas, se sacó un peso promedio de las camadas, y de los resultados se sacó una media por granja, puesto que por razones obvias se dificultaba mucho sacar resultados individuales.

TABLA N°1

Tabla de Toxicidad Aguda de Ciclocidina en POLLOS.

Dosificación : 1280 mg/kg P.V.		
	Peso de los Animales	Dosificación
1	49.5 g	63.36 mg
2	57.1 g	73.08 mg
3	50.5 g	64.64 mg

Dosificación : 640 mg/kg P.V.		
	Peso de los Animales	Dosificación
4	46.5 g	29.76 mg
5	46.0 g	29.44 mg
6	49.0 g	31.36 mg

Dosificación : 320 mg/kg P.V.		
	Peso de los Animales	Dosificación
7	45.1 g	14.48 mg
8	45.8 g	14.65 mg
9	45.9 g	14.56 mg

Dosificación : 160 mg/kg P.V.		
	Peso de los Animales	Dosificación
10	44.0 g	7.04 mg
11	43.0 g	6.96 mg
12	45.0 g	7.20 mg

Dosificación : 40 mg/kg P.V. Testigo		
	Peso de los Animales	Dosificación
13	42.0 g	1.68 mg
14	38.5 g	1.54 mg
15	39.5 g	1.58 mg

TABLA N° 2

Tabla de Toxicidad Aguda de Cidocidina en RATONES

Dosificación : 1280 mg/kg P.V.		
	Peso de los Animales	Dosificación
1	15.0 g	19.2 mg
2	17.5 g	22.4 mg
3	20.0 g	25.6 mg

Dosificación : 640 mg/kg P.V.		
	Peso de los Animales	Dosificación
4	21.6 g	13.8 mg
5	14.5 g	9.2 mg
6	23.3 g	14.9 mg

Dosificación : 320 mg/kg P.V.		
	Peso de los Animales	Dosificación
7	14.4 g	4.6 mg
8	20.6 g	8.9 mg
9	16.5 g	5.2 mg

Dosificación : 160 mg/kg P.V.		
	Peso de los Animales	Dosificación
10	15.0 g	2.4 mg
11	18.5 g	2.9 mg
12	17.0 g	2.7 mg

Dosificación : 40 mg/kg P.V. Testigo		
	Peso de los Animales	Dosificación
13	20.0 g	0.8 mg
14	19.0 g	0.76 mg
15	16.5 g	0.66 mg

TABLA N° 3

Granja N° 1 AMECA JALISCO

Tratamiento de LECHONES con la Ciclocidina

Numero de la Camada	Numero de Lechones	Peso promedio de la Camada	Dosificacion	Dias/ Tratamiento
1	6	8 - 10 kg	20 mg/kg	4
2	8	9 - 10 kg	20 mg/kg	4
3	7	8 - 11 kg	20 mg/kg	4
4	7	1 - 2 kg	20 mg/kg	3
5	11	3 - 5 kg	20 mg/kg	3
6	11	3 - 6 kg	20 mg/kg	3
7	9	6 - 8 kg	20 mg/kg	3
8	8	2 - 4 kg	20 mg/kg	3
9	15	1.5 - 2 kg	20 mg/kg	3
10	7	4 - 6 kg	20 mg/kg	3
11	9	3 - 4.5 kg	20 mg/kg	3
12	11	1 - 3 kg	20 mg/kg	3
13	10	3 - 4 kg	20 mg/kg	3
14	8	5 - 7 kg	20 mg/kg	3
Total	14	127		

TABLA N° 4

Granja N° 2 ZAPOPAN JALISCO

Tratamiento de los LECHONES con la Ciclocidina.

Numero de Camada	Numero de Lechones	Peso promedio de la Camada	Dosis	Dias/Tratamiento
15	9	2 - 4 kg	20 mg/kg	3
16	8	2 - 4 kg	20 mg/kg	3
17	12	1.5 - 3 kg	20 mg/kg	3
18	8	4 - 6 kg	20 mg/kg	3
19	7	3 - 5 kg	20 mg/kg	3
20	9	4 - 6 kg	20 mg/kg	3
21	8	2 - 4 kg	20 mg/kg	3
22	8	2 - 4 kg	20 mg/kg	3
23	10	1 - 3 kg	20 mg/kg	3
24	8	2 - 6 kg	20 mg/kg	3
25	11	1 - 3 kg	20 mg/kg	3
Total	11	98		

TABLA N° 5

Granja N° 3 PASTA ZOOTECNICA COFRADIA U. DE G.

Tratamiento de los LECHONES con la Ciclocidina

Numero de Camada	Numero de Lechones	Peso promedio de la Camada	Dosis	Dias / Tratamiento
26	11	3 - 5 kg	20 mg/kg	3
27	15	3 - 5 kg	20 mg/kg	3
28	10	4 - 5 kg	20 mg/kg	3
29	10	6 - 8 kg	20 mg/kg	3
30	9	6 - 8 kg	20 mg/kg	3
31	8	4 - 7 kg	20 mg/kg	3
32	10	3 - 5 kg	20 mg/kg	3
33	16	2 - 4 kg	20 mg/kg	3
34	9	1.5 - 3 kg	20 mg/kg	3
Total	94			

TABLA N° 6

Granja N° 4 CAJITILAN JALISCO

Tratamiento de los LECHONES con la Ciclodina

Numero de Camada	Numero de Lechones	Peso promedio de la Camada	Dosis	Dias/Tratamiento
35	7	3 - 5 kg	20 mg/kg	3
36	7	5 - 7 kg	20 mg/kg	3
37	5	6 - 8 kg	20 mg/kg	3
38	8	2.5 - 6 kg	20 mg/kg	3
39	8	2 - 4 kg	20 mg/kg	3
Total	5	35		

TABLA N° 7

Granja N° 5 STA. CRUZ DEL VALLE JALISCO

Tratamiento de los LECHONES con la Ciclocidina

Numero de Camada	Numero de Lechones	Peso promedio de la Camada	Dosis	Dias/Tratamiento
40	8	3 - 5 kg	20 mg/kg	3
41	8	6 - 8 kg	20 mg/kg	3
42	8	6 - 8 kg	20 mg/kg	3
43	8	4 - 8 kg	20 mg/kg	3
44	9	5 - 7 kg	20 mg/kg	3
45	10	2 - 4 kg	20 mg/kg	3
46	9	2 - 4 kg	20 mg/kg	3
Total				

CAPITULO IV.

R E S U L T A D O S

TABLA N° 8

Resultados

Análisis Histopatológico de las Muestras recolectadas de RATONES y de POLLOS de engorda al probar toxicidad aguda.

Dosis	Bazo		Higado		Riñon		Encefalo	
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	Normal	Anormal	Normal	Anormal
40 mg	+	-	+	-	+	-	+	-
160 mg	-	+	-	+	-	+	+	-
320 mg	-	+	-	+	-	+	+	-
640 mg	-	+	-	+	-	+	+	-
1280 mg	-	+	-	+	-	+	+	-

TABLA N° 9

Principales lesiones, del estudio hitopatológico realizado a las muestras de los POLLOS de engorda, y RATONES.

160 mg/kg de P.V.

BAZO.- Atrofia de módulos del bazo, congestión esplécnica.

HIGADO.- Necrosis focal hepática, congestión hepática.

RIÑON.- Congestión renal y nefrosis.

320 mg/Kg de P.V.

BAZO.- Congestión esplécnica.

HIGADO.- Congestión hepática, necrosis focal hepática transtorno leve del metabolismo graso.

RIÑON.- Nefrosis.

640 mg/kg de P.V.

BAZO.- Congestión esplécnica, atrofia de nodulos del bazo.

HIGADO.- Congestión hepática, degeneración celular hepática, leve transtorno del metabolismo graso.

RIÑON.- Necrosis coagulativa congestión renal.

1280 mg/kg de P.V.

BAZO.- Congestión esplécnica, atrofia de nodulos del bazo.

HIGADO.- Congestión hepática, degeneración celular y necrosis coagulativa.

RIÑON.- Congestión renal, necrosis coagulativa, circulación sanguínea renal alterada.

TABLA N° 10

Resultados de los Estudios Bacteriologicos

Granja N° 1	E. Coli
Granja N° 2	Salmonella
Granja N° 3	E. Coli
Granja N° 4	E. Coli
Granja N° 5	E. Coli

Sensibilidad a Ciclodina : ANTIBIOGRAMA

Escherichia Coli	xxxx
Salmonella	xx

TABLA N° II

Resultados

Granja N°1 AMECA JALISCO

Efectividad de la Ciclocidina en los LECHONES tratados.

Promedio general por granja

Estudio Bacteriologico E. Coli

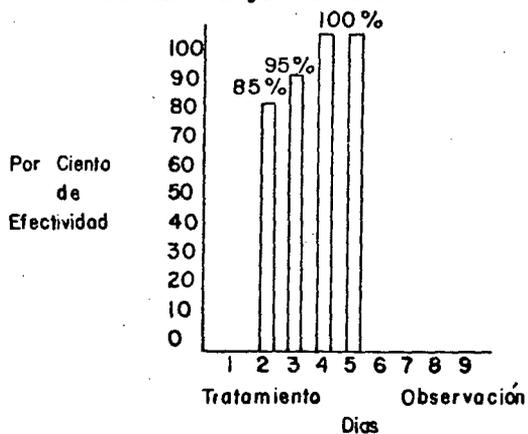


TABLA N° 12

Resultados

Granja N° 2 ZAPOPAN JALISCO

Efectividad de la Ciclocidina en los LECHONES tratados

Promedio general por granja

Estudio Bacteriologico : Salmonella

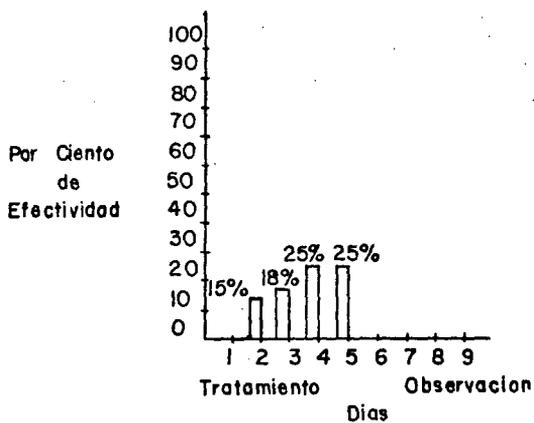


TABLA N° 13

Resultados

granja N° 3 PASTA ZOOTECNICA COFRADIA U. DE G.

Efectividad de la Ciclocidina en los LECHONES tratados.

Promedio general por granja

Estudio Bacteriologico E. Coll

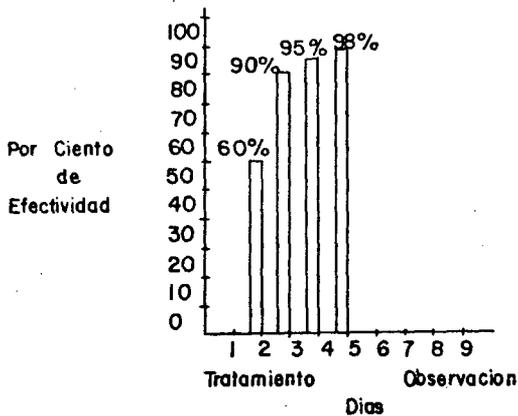


TABLA N° 14

Resultados

Granja N° 4 CAJITILAN, JALISCO

Efectividad de la Ciclocidina en los LECHONES tratados
Promedio general por granja
Estudio Bacteriologico E. Coli

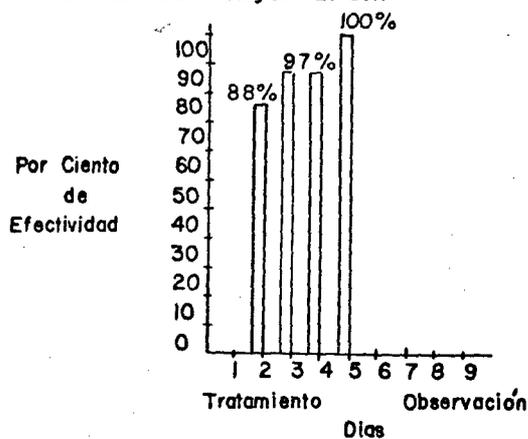


TABLA N° 15

Resultados

Granja N° 5 STA. CRUZ DEL VALLE, JALISCO

Efectividad de la Ciclocidina en los LECHONES tratados

Promedio general por granja

Estudio Bacteriologico E. Coli

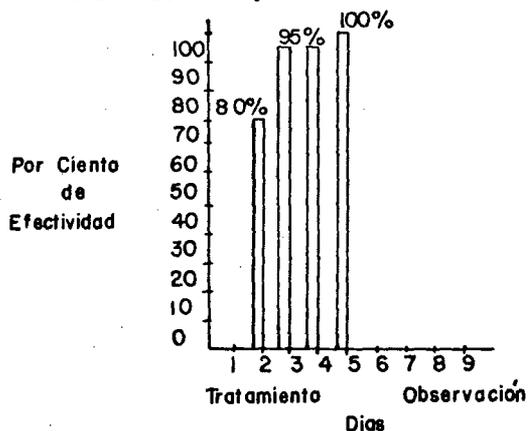
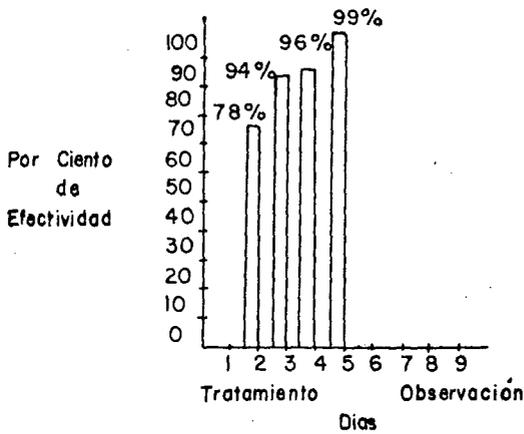


TABLA N° 16

Resultados

Efectividad total de la Ciclocidina en LECHONES
tratados con COLIBACILOSIS ENTERICA.



CAPITULO V
D I S C U S I O N

D I S C U S I O N

Las dosificaciones que se utilizaron, para probar la toxicidad, las cuáles fueron de 1280 mg, 640 mg, 320 mg, 160 mg y 40 mg/kg de p.v de la ciclocidina. Las cuales se eligieron así, basándonos en las dosificaciones terapéuticas de los antibióticos precursores, las cuales ya son ampliamente conocidas. (Tablas 1-2). Las dosis utilizadas para probar toxicidad son de 50 a 60 veces más altas que las recomendadas, lo cuál es muy significativo para probar la toxicidad de un compuesto.

Los resultados obtenidos de ésta prueba (Tablas 8- y 9), y como clínicamente tampoco hubo problemas, esto nos indica que la dosis letal está muy por encima de las que se probaron. Lo cuál nos da un margen de seguridad muy amplio.

Los órganos que se decidió recolectar para hacerles un estudio histopatológico fueron: hígado, riñón; puesto que estos intervienen de manera directa en el sistema metabólico, en el anabolismo y catabolismo del organismo, el bazo, este juega un papel importante en el sistema inmunológico y reticuloendotelial del organismo, y, el encéfalo con el objeto de observar si no se presentó algún trastorno más serio, provocado principalmente por el ac. nalidíxico, puesto que los antibióticos cloranfenicol y oxitetraciclinas, por toxicidad no producen problemas en sistema nervioso central.

En los resultados del estudio histopatológico, se empezaron a presentar síntomas de toxicidad a la dosificación de 160 mg/kg de p.v (Tablas 8 y 9). Esto se debe en primer lugar; a que los antibióticos que forman el complejo químico de la cicloclidina, actúan no solamente en estructuras que posee la célula bacteriana, sino también en estructuras que posee la célula del mamífero (síntesis protéica, ADN). Y en segundo lugar, que a altas dosis producen diversos trastornos orgánicos, como son: atrofia de nódulos del bazo (cloranfenicol), necrosis coagulativa del riñón, degeneración grasa del hígado (oxitetraciclina) (Tabla # 9). Y a pesar de esto, la cicloclidina se puede considerar un antibiótico seguro, puesto que la dosis experimental utilizada de 20 mg/Kg de p.v. queda muy por debajo de la dosis de 160 mg/kg de p.v.

Al probar la toxicidad del antibiótico experimental en ratones y aves y, como dijimos anteriormente no fue letal en ninguno de los casos, nos brinda una gran seguridad al utilizarlo tanto en mamíferos como en aves.

La dosis terapéutica que se seleccionó fue de 20 mg/kg de p.v., basados también en las dosis terapéuticas de los antibióticos precursores. Suponiendo que el complejo químico de la cicloclidina funcionaría a las mismas dosis, lo que en efecto así fue.

Puesto que como es un antibiótico en vías de expe-

rimentación, se desconoce la mayoría de sus efectos. (Comunicación personal, Dr. Eneas Rendón R.)

En todas las granjas en las cuales se probó la ciclocidina en los lechones se observa que en el primer día se obtenía una respuesta parcial (Tablas 11, 12, 13, 14, 15). Esto se debe a la cantidad de bacterias que el antibiótico tiene que combatir. Y, porque en un lapso tan corto de tiempo el organismo no tiene una respuesta antigénica adecuada, ya que hay que recordar que las bacterias son eliminadas por los macrófagos y no por los antibióticos, lo que explica también el porqué la administración y duración del tratamiento de 3 días (Tablas 3, 4, 5, 6, 7).

Se piensa que la aplicación de un antibiótico durante tres días es muy poco para esperar obtener una respuesta adecuada, al combatir alguna enfermedad, en efecto así es. Pero este trabajo se hizo así, porque en la práctica, son muy pocos los tratamientos de antibióticos que se llevan a cabo adecuadamente, o sea de 5 a 7 días, por factores muy muy diversos, al responsable de la terapia.

Al probar la sensibilidad de la ciclocidina, por medio de un antibiograma los resultados fueron: de buena eficacia contra *E. coli* y de muy baja contra *Salmonella*. Esto se debe quizás, a que no hay una gran sensibilidad por especie de la salmonella al antibiótico (Tabla # 10).

Al utilizarlo en los lechones que presentaban un cuadro entérico de colibacilosis, la efectividad varió de un 85 a 100%, y se empezaron a observar resultados a las 24 horas de iniciado el tratamiento (Tablas 11, 13, 14, 15, 16). Estos resultados nos muestran que es un buen antimicrobiano, sin desechar la idea, de que como es un antibiótico nuevo, - las bacterias no le conocen, y no han creado ningún tipo de resistencia contra la ciclocidina.

Al evaluar la efectividad clínica total de la ciclocidina, en la colibacilosis, vemos una respuesta inicial de un 78% incrementándose a un 99% a los 5 días (Tabla # 16). Lo cuál lo hace más conveniente, porque suspendido el tratamiento, siguió dando una respuesta progresiva, por lo que se puede considerar un antibiótico de acción prolongada.

Al probarlo in vivo contra salmonelosis, nos dio - muy baja respuesta en todas las camadas tratadas. (Tabla # 12) Esto se puede explicar por la baja dosificación de 20 mg/kg. de p.v que se utilizó. Y, además las salmonellas son bacterias más difíciles de erradicar en problemas entéricos, comparados con *E. coli*, aunque ésta sea más común. Los resultados in vivo, coinciden con los resultados obtenidos in vitro, que mostraron que, salmonella tiene una baja sensibilidad a este antibiótico. Además debemos recordar que en el caso de salmonella la terapia debe hacerse, con dosis más elevadas - y, con un tratamiento de más de 3 días.

CAPITULO VI
R E S U M E N

R E S U M E N

La ciclocidina es un antibiótico, formado por un complejo químico de estructura equimolecular, siendo sus componentes precursores, moléculas de los antibióticos: ac. nalidixico, cloranfenicol y oxitetraciclina. Se considera de amplio espectro, probándose "in vivo" y "in vitro".

Se efectuó un análisis de la toxicidad de la ciclocidina, en 15 pollos y 15 ratones, dándoles varias dosificaciones (40, 160, 320, 640 y 1280 mg/Kg de p.v), a cada grupo de tres animales por especie.

Se pudo apreciar que la ciclocidina no fue tóxica-clínicamente, ni letal a las dosis utilizadas. Los animales se observaron 10 días después del tratamiento, el cuál fue--de 3 días. Terminado el plazo se sacrificaron los animales, se les practicó la necropsia, y un posterior análisis histopatológico ^{de} ~~el~~ hígado, bazo, riñón y encéfalo, órganos en los que se observaron lesiones de toxicidad a los 160 mg/kg de p.v.

Se realizó un estudio sobre la efectividad de la ciclocidina en la colibacilosis entérica de lechones, en diversas granjas del estado de Jalisco. Se trataron 415 lechones, de los cuales el 23.6% padecían salmonelosis y el 76.4% restante, padecían colibacilosis, esto se diagnosticó aislan-do el germen en laboratorio. Ya identificado el germen cau--

sal, se procedió a tratarlos con lciclocidina durante 3 --
días, con una dosis diaria de 20 mg/kg de p.v, administrado--
por vía oral.

Terminado el tratamiento, se evaluaron los resultados clínicamente, se sacaron los porcentajes de efectividad --
de cada granja por día, sacando una media por granja, las --
cuales oscilaron de un 85 a un 100%, y después una media to--
tal por todas las granjas, que presentaban el problema de colibacilosis, obteniendo un resultado que osciló de un 78 a --
un 99% de recuperación, lo cuál nos revela que la ciclocidi--
na tiene un buen índice terapéutico en el tratamiento de la--
colibacilosis entérica de los lechones. Obteniendo también --
en el tratamiento de la salmonelosis de los lechones muy ba--
jo porcentaje de efectividad, el cuál fue de un 25%.

CAPITULO VII

C O N C L U S I O N

C O N C L U S I O N

- 1.- *La ciclocidina utilizada a la dosis experimental de 20 - mg/kg de p.v. da un amplio márgen de seguridad entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica. El cual puede ser - bien empleado, tanto en aves como en mamíferos.*
- 2.- *A la dosis de 160 mg/kg de p.v se presentaron las prime- ras lesiones de toxicidad, a nivel histopatológico en: - hígado, riñón y bazo.*
- 3.- *Al utilizar la ciclocidina en el tratamiento de la coli- bacilosis entérica, se observó una respuesta a las 24 -- horas de iniciado el tratamiento.*
- 4.- *El porcentaje de efectividad que se obtuvo al final del- tratamiento en la colibacilosis, osciló de un 78 a un -- 99%.*
- 5.- *En el caso de salmonelosis, no tiene eficacia adecuada a la dosis de 20 mg/kg de p.v. ya que el porcentaje de re- cuperación fué muy bajo.*

B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

- 1.- *Ama Drug Evaluations, Editorial American Medical Association, Cuarta edición, 1980.*
- 2.- *M.C. Bryant, Antibióticos y su control mediante el laboratorio, Editorial el Manual Moderno, págs. 28-42. 1976.*
- 3.- *oth Andrés, Farmacología Médica, Edit. Interamericana, - págs. 477-493, 1977.*
- 4.- *John S. Glosby, Encyclopedia of antibiotics, Editorial - Wiley, segunda edición, págs. 433. 1979.*
- 5.- *López Alvarez José, Ciencia Veterinaria, Vol. I. Esche-- richia Coli: Mecanismos de patogenicidad. UNAM págs. 1- 28. 1976.*
- 6.- *Merchant y Packer, Bacteriología y Virología Veterina--- rias, Edit. Acribia, págs. 285-323. 1975.*
- 7.- *Pulido García Ma. del Socorro, Hallazgos bacteriológicos en 150 casos de diarrea infantil y su sensibilidad a an-- tibióticos. Tesis para presentar examen profesional. Uni versidad Autónoma de Guadalajara. 1974.*
- 8.- *Ramírez Neoochea Ramiro, C. Pijoan, Diagnóstico de las - enfermedades del cerdo, Primera edición, págs. 213-227 y 485-491.*

- 9.- Romero López R.M. *Seroagrupación de cepas patógenas de Escherichia coli aisladas de lechones de la granja experimental "Zapotitlán" de la UNAM. Tesis de licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot. de la Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. 1975.*
- 10.- Rusell R. Miller, David J. Greenblatt, *Drug Therapy Reviews*, Edit. Elsever, volumen 2, págs. 77. 1979.
- 11.- Sánchez García F.F.J. *Mortalidad de lechones: II estudio bacteriológico en lechones enfermos de la granja Zapotitlán. Tesis de licenciatura, Fac. de Med. Vet. y Zoot. - UNAM, México, D.F. 1975.*
- 12.- Sojka W.J. *Colibacilosis entérica en cerdos, Porcivama*, año 6. Vol. VI, No. 67. págs. 31-49.
- 13.- Sojka W.J. *Colibacilosis entérica en cerdos. Memorias del primer curso latinoamericano de enfermedades gastrointestinales del cerdo, Escuela Nacional de Estudios profesionales "Cuautitlán" UNAM, INIP, Asociación Latinoamericana de médicos veterinarios especialistas en cerdos. 1979.*
- 14.- Uruchurtu A y Doporto J.M. *"Mortalidad de lechones" Estudio recapitulativo, Veterinaria, México 6, 96-106. 1975.*
- 15.- William B. Pratt, *Chemotherapy of infection, Oxford University*, págs. 215-221. 1977.