

7:80

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia



"EVALUACION FARMACOLOGICA DE UNA PREPARACION
ANTISEPTICA A BASE DE PLATA METALICA"

T E S I S

Que para obtener el título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a

LANDY BEATRIZ ESCALANTE BORREGUIN

Asesores: M.V.Z. Luis Ocampo Camberos

M.V.Z. René Rosiles Martínez



México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	<u>Página</u>
Resumen	i
Introducción	1
Material y Metodos	4
Resultados	13
Discusión	23
Conclusiones	26
Literatura Citada	27

EVALUACION FARMACOLOGICA DE UNA PREPARACION ANTISEPTICA
A BASE DE PLATA METALICA.

Escalante Borreguín Landy Beatriz.

Asesores: M.V.Z. Luis Ocampo Camberos
M.V.Z. René Rosiles Martínez

RESUMEN:

En el presente trabajo se evaluó la eficacia y seguridad de un antiséptico a base de plata metálica adsorbida en caolín, en ratas, perros, gatos y conejos. El efecto antiséptico de esta preparación se probó a nivel cutáneo para ver el tiempo de cicatrización y su efecto inhibitor del crecimiento bacteriano, mediante -- las pruebas de eficacia, con sus respectivas fases histológica y bacteriológica, pudiéndose deducir de estas pruebas que este antiséptico redujo la población de Stafilococcus aureus en un 75% con respecto al testigo -- en heridas contaminadas experimentalmente y que coadyuvó a la cicatrización al mantener una herida aséptica, reduciendo de este modo, el tiempo de cicatrización con respecto al testigo; favoreciendo una cicatriz de primera intención con un tejido de granulación reducido.

Por lo que respecta a la inocuidad del antiséptico se -- corrieron pruebas de seguridad mediante la exposición aguda y crónica (con una duración de 4 meses) así -- como la prueba de absorción subcutánea, realizándose -- la evaluación de estas pruebas mediante las observaciones de los signos clínicos, citología hemática, estudio postmortem macro y microscópico de órganos (hígado, riñón y pulmón) y espectrofotometría, utilizando los métodos de la Rodanina y de la Dithyzona; no detectándose alteraciones en las constantes fisiológicas, ni signos -- de argiria en mucosa gingival y ocular, así como niveles indeseables de plata en los órganos mencionados, así mismo en las pruebas de toxicidad de tipo agudo no se detectó ningún efecto indeseable hasta la aplicación de una -- dosis de 500 mg/kg.

continúa:

Las pruebas de absorción indicaron que el antiséptico no se absorbió quedando depositado en el area de aplicación.

Por lo anterior se concluye que, el producto a valorar resultó ser eficaz en un 75% comparado con el testigo en su poder antiséptico, además de resultar inocuo a la dosis terapéutica, debido a su escasa absorción y a sus efectos locales, presentando por ende un amplio margen de seguridad.

30/ Agosto/84.

INTRODUCCION:

Dentro de la gran cantidad de fármacos que existen en la actualidad, probablemente el grupo de los antisépticos y desinfectantes es el más ampliamente utilizado, ya que ambos matan o evitan el crecimiento de microorganismos, aunque la palabra antiséptico se emplea básicamente para las sustancias que son aplicadas a los tejidos, y desinfectantes para compuestos que se aplican a los objetos [1]. En algunos casos se emplea el término germicida para referirse a cualquiera de los dos.

Como agentes quimioterapéuticos los fármacos antiinfecciosos locales se pueden utilizar interna o externamente, limitándose la aplicación interna a membrana mucosas donde por lo general estos compuestos no se absorben. Los antisépticos se emplean en áreas restringidas reduciendo de esta manera las posibilidades de reacciones tóxicas o lesiones tisulares cuando éstos se aplican a tejidos [5] .

Estas sustancias en muchas ocasiones no matan o destruyen a las bacterias sino que solo inhiben su multiplicación o la velocidad de su crecimiento; en este caso su efecto es bacteriostático en lugar de bactericida, así mismo muchos de estos agentes son de gran valor en el tratamiento de infecciones locales generalmente resistentes a tratamientos sistémicos [5] .

Por lo general los antisépticos se aplican a los tejidos para suprimir o prevenir infecciones bacterianas, sin embargo, si se utilizan a concentraciones muy altas pueden irritar e incluso necrosar un tejido normal o interferir en el proceso de cicatrización [5] .

El poder evaluar la actividad antibacteriana de los antisépticos a sido siempre muy problemático, a tal grado que hasta el momento solo un pequeño grupo de estos compuestos a sido estandarizado adecuadamente; y muchas de estas sustancias o preparados no han sido probados bajo

las condiciones de su uso actual.

Al valorar un antiséptico es deseable tener por lo menos dos tipos de información:

- 1.- Su capacidad para ejercer un efecto inhibitorio o bactericida sobre los microorganismos [eficacia].
- 2.- La inocuidad del mismo sobre los tejidos y el resto del individuo.

Los compuestos a base de plata metálica se encuentran agrupados entre los metales pesados y comparten con ellos la propiedad de formar complejos estables con los grupos amino, imidazol, fosfato, carboxilo y sulfidrilo. Estos compuestos tienen acción astringente que ejercen al desnaturalizar la proteína de los insectos celulares cuando se aplican en pequeñas cantidades en grandes cantidades tienen un efecto cáustico o bien un efecto amortiguado (los coloides), sin embargo, la rápida y fácil adherencia de los iones de plata a los grupos activos de las proteínas hace que éstos no se absorban [2].

En el organismo el cloruro presente en los líquidos tisulares precipita la plata convirtiéndola en cloruro de plata y plata metálica.

El efecto bacteriostático que tienen algunos compuestos de plata, se debe a que al penetrar la plata en el organismo y combinarse el ión argéntico con los grupos sulfidrilo, carboxilo, fosfato o amino, forman proteínato de plata del cual se desprenden iones de plata poco a poco contribuyendo de esta manera a la acción bacteriostática prolongada [2].

Estas características de precipitación de cloruros por proteínas han hecho que sea restringido el uso de estos productos a base de plata en lesiones extensas, sobre todo en quemaduras, pues aumenta la pérdida de cloruros ya producida de antemano por lesión en los tejidos y el peligro de una hipocloremia y necrosis por precipita-

ción de proteínas celulares, además de la presencia de argiria debida al depósito de compuestos de plata absorbibles [3].

El producto que aquí se valora, formulado a base de plata metálica presupone poca ionización, por lo que no precipita al cloruro ni a las proteínas [2], pero sí posee un gran poder bacteriostático, debido a sus propiedades oligodinámicas [es activo en pequeñas cantidades]; ya que al penetrar la plata finamente dividida en contacto con la superficie de la herida o con la mucosa, se producen procesos catalíticos entre la secreción y el metal que determinan una oxidación continua de la plata, el óxido de plata así formado se disuelve en pequeñas cantidades produciendo su efecto oligodinámico.

Para este efecto oligodinámico de la plata se han propuesto varias teorías [6], aunque no se dilucidado su mecanismo de acción.

Tomando en cuenta la literatura acerca del producto a valorar y con base en lo descrito anteriormente sobre el mismo, el principal objetivo del presente trabajo es el de evaluar la efectividad y seguridad del compuesto Argostop* sobre heridas contaminadas experimentalmente, y sus posibles niveles de acumulación en tejidos y lesiones en órganos.

* Lab. Biochemie de México, S.A. de C.V.

MATERIAL Y METODOS

En el presente trabajo se efectuaron las siguientes pruebas:

1.- PRUEBAS DE EFICACIA:

- a) Fase bacteriológica.
- b) Fase histológica.

2.- PRUEBAS DE SEGURIDAD:

- a) Exposición aguda.
- b) Exposición crónica
- c) Absorción

- Por medio de:
- 1.- Evaluación clínica
 - 2.- Evaluación histológica
 - 3.- Espectrofotometria [titulación de plata en órganos].

Paralas pruebas de eficacia y seguridad se utilizó el producto comercial Argostop*, con la siguiente fórmula:

Argostop - polvo - spray [con lidocaína].

por cada 11 g.:

Caolín con 5% de plata-----	85 g.
Peróxido de benzoilo-----	1.5 g.
Caolín -----	8.5 g.
Clorhidrato de lidocaína -----	5.0 g.

Se utilizaron en total cuatro especies de animales]: perros, gatos, conejos y ratas que se subdividieron en lotes [cuadros 1,2,3 y 4] para efectuar por separado cada una de las pruebas.

* Lab. Biochemie de México, S.A. de C.V.

CUADRO 1

DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LAS PRUEBAS DE EFICACIA EN SU FASE BACTERIOLOGICA.

LOTE	ANIMAL	IDENTIFI_ CACION.	TRATAMIENTO
1	PERRO	A1	una vez al dia
	PERRO	B1	una vez al dia
2	PERRO	A2	dos veces al dia
	PERRO	B2	dos veces al dia
3	PERRO	A3	tres veces al dia
	PERRO	B3	tres veces al dia
4	CONEJO	A1	una vez al dia
	CONEJO	B1	una vez al dia
5	CONEJO	A2	dos veces al dia
	CONEJO	B2	dos veces al dia
6	CONEJO	A3	tres veces al dia
	CONEJO	B3	tres veces al dia

Esta prueba tuvo una duraci3n de 10 dias.

DISEÑO EXPERIMENTAL PARA LAS PRUEBAS DE EFICACIA EN SU FASE HISTOLOGICA.

CUADRO 2

LOTE	ANIMAL	IDENTIFICACION
1	PERRO	A
	PERRO	B
	PERRO	C
2	CONEJO	A
	CONEJO	B
	CONEJO	C

CUADRO 3

DISEÑO EXPERIMENTAL UTILIZADO EN LAS PRUEBAS DE SEGURIDAD DURANTE LA EXPOSICION AGUDA.

LOTE	No. DE animales	ESPECIE	DOSIS mg/kg
1	5	RATA	100
2	5	RATA	200
3	5	RATA	300
4	5	RATA	400
5	5	RATA	500

CUADRO 4

DISEÑO EXPERIMENTAL UTILIZADO EN LAS PRUEBAS DE EXPOSICION CRONICA DURANTE LAS PRUEBAS DE SEGURIDAD.

LOTE	ESPECIE	IDENTIFICACION
1	CANINO	A
	CANINO	B
	CANINO	C
	CANINO	D
2	FELINO	A
	FELINO	B
	FELINO	C
	FELINO	D
3	ROEDOR	A
	ROEDOR	B
	ROEDOR	C
	ROEDOR	D

Esta prueba tuvo una duraci3n de cuatro meses con la aplicaci3n diaria de plata por via oral a dosis ligeramente mayores a la dosis terap3utica.

PRUEBAS DE EFICACIA.

En este estudio se valoraron las características terapéuticas de la plata metálica para comprobar la efectividad del producto como bactericida y como acelerador de la cicatrización.

Para la evaluación del primer parámetro [como bactericida] se utilizaron dos especies de animales: Conejos y perros, procediendo de la siguiente manera: se formaron seis lotes, cada uno con dos animales, del lote uno al tres se utilizaron seis perros machos de edad variable y del cuatro al seis, seis conejos machos Nueva Zelanda de 1½ kg c/u. [cuadro 1] a los cuales se les depiló la región dorsolumbar a ambos lados de la columna vertebral en una zona de aproximadamente 10cm², practicando posteriormente una incisión de 3 cm² en ambas zonas, interesando únicamente piel y tejido celular subcutáneo, hasta visualizar aponeurosis muscular; a continuación se inoculó una suspensión de Staphylococcus aureus, 108UFC/ml aisladas del caso clínico No. 946 en el laboratorio de bacteriología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. La aplicación del producto se efectuó de la siguiente manera:

Lotes 1 y 4 una sola aplicación al día

Lotes 2 y 5 dos aplicaciones al día

Lotes 3 y 6 tres aplicaciones al día [cuadro 1].

Para iniciar el tratamiento se esperó hasta encontrar una reacción exudativa inflamatoria franca.

Las aplicaciones del medicamento se hicieron agitando fuertemente el envase que contenía el spray, inclinandolo ligeramente y efectuando la atomización a una distancia aproximada de 15 cm. en forma circular cubriendo la herida solo en uno de los lados incididos.

El tratamiento antes mencionado tuvo una duración de 10 días durante los cuales se tomaron muestras de la herida para determinar el crecimiento bacteriano, por medio de

hisopos estériles, los cuales se llevaron al laboratorio de bacteriología de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M.; las muestras procedían de las heridas tratadas y de las no tratadas, para comprobar si aún existían las bacterias inoculadas anteriormente o se habían contaminado las lesiones con otras bacterias diferentes.

Con la finalidad de obtener la mayor información posible sobre la efectividad del compuesto, se procedió a realizar un estudio bacteriológico el cual consistió en lo siguiente:

La cepa de Staphylococcus aureus se enfrentó en tres formas al producto en prueba.

- 1.- Se utilizó un cultivo de Stafilococcus aureus de 4h en un ml. de caldo infusión de cerebro y corazón [c.I.C.C.], más 0.02ml. de Argostop.
- 2.- Impregnación de trozos de papel filtro con el Argostop procediendo a efectuar el antibiograma en placa.
- 3.- Impregnación de una caja de cultivo con Argostop, previa siembra con Stafilococcus aureus.

Para determinar el segundo parámetro [como coadyuvante de la cicatrización], se utilizaron dos lotes de animales uno con tres perros de diferente edad y otro con 3 conejos machos Nueva Zelanda de 1½ kg respectivamente; [cuadro 2], a todos los animales se les depiló la región dorsolumbar, lavando la zona con abundante agua y jabón, luego se procedió a hacer una incisión de aproximadamente 2 cm. en ambos lados aplicando el tratamiento solamente en uno de los lados incididos, en este caso el lado izquierdo del animal.

El tratamiento tuvo una duración de 10 días durante los cuales se observó el proceso de cicatrización para lo

cual cada tercer día se tomaron muestras de la piel de las zonas lesionadas, tanto de la zona a la que se le aplicó tratamiento como de la que no fue tratada, estas muestras fueron enviadas al departamento de patología de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M. para valorar el grado de cicatrización por medio de cortes histológicos, valorando el tejido de granulación.

PRUEBAS DE SEGURIDAD:

TOXICIDAD AGUDA.- En este estudio se utilizaron 5 lotes con cinco ratas cada uno cepa Wistar machos de 250 g c/u [cuadro 3] , a los que se les administró el argostop por vía oral, valiéndose de una sonda esofágica, la plata metálica se disolvió en agua destilada y se administró en las siguientes concentraciones: 100, 200, 300, 400 y 500 mg/ ml, respectivamente a cada uno de los lotes, con la finalidad de observar posibles signos de toxicidad a dichas concentraciones.

TOXICIDAD CRONICA.- Esta prueba se llevó a cabo en tres especies de animales; roedores , caninos y felinos, formándose con ellos tres lotes de cuatro animales cada uno [cuadro 4], administrándoseles la plata metálica por vía oral en cantidades ligeramente mayores que la dosis terapéutica por un período de cuatro meses consecutivos, habiéndose mantenido a los animales en condiciones higiénicas constantes y bajo alimentación balanceada propia para cada una de las especies en experimentación [cuadro 4 Durante el curso de esta prueba se realizó la evaluación del estado de salud por medio de los siguientes parámetros;

1.- Signos clínicos por órganos y sistemas

2.-Estudio post mortem de órganos tanto macro como microscópicamente.

3.- Titulación de plata en órganos [hígado, riñón, pulmón], por espectrofotometría siguiendo el método de la Rodanina y de la Dithizona [8].

ABSORCION SUBCUTANEA.- Esta prueba se efectuó con el fin de comprobar si el producto se absorbía por via cutánea, ya que esta es la via en la que se utilizará el producto [Argostop].

Para ello se utilizó un lote de seis ratas hembras cepa Wistar de 250g c/u a las que se les practicó una incisión de una longitud aproximada de 3 cm involucrando únicamente piel, posteriormente se debridó una mayor parte de piel del tejido adyacente por medio de disección blanda dejando un área de exposición de 25 cm² [5 x 5] sobre la cual se aplicó el producto, roceándolo abundantemente a una distancia de 15 cm de la herida, en forma circular hasta cubrir totalmente el área de exposición. A continuación se suturó la herida dejando a los animales sin ninguna maniobra durante tres dias a partir de los cuales se fueron sacrificando de dos en dos cada tercer dia para hacer observaciones macroscópicas sobre el grado de absorción del producto, así mismo se colectaron órganos para su posterior titulación de residuos de plata mediante las técnicas ya mencionadas.

RESULTADOS

PRUEBAS DE EFICACIA.- Fase bacteriológica: En el cuadro cinco se puede observar el tipo de bacterias que se aislaron de las lesiones tratadas y las no tratadas con Argostop, pudiendo notarse que después de la inoculación con Stafilococcus aureus, se aisló el mismo en dos de los seis conejos inoculados en las heridas con tratamiento y únicamente a los dos días posteriores a su inoculación, no detectándose ya a los cuatro días; sin embargo, en las heridas sin tratamiento, se aisló el Stafilococcus aureus en cuatro de los seis conejos inoculados hasta el fin del tratamiento; así mismo en los lotes de perros, se aisló la bacteria de las heridas sin tratamiento en cinco de los seis animales inoculados, mientras que en las heridas tratadas se aisló solamente en dos de los seis animales inoculados, no detectándose ya al cuarto día del tratamiento [cuadro 6].

Con respecto a la aplicación 1, 2, y 3 veces al día de Argostop, se vio que el aislamiento del Stafilococcus aureus en las heridas tratadas coincidía con la aplicación de Argostop una vez al día, no observándose ninguna diferencia entre la aplicación de dos y tres veces al día.

Fase histológica.- En el estudio histológico practicado en cortes transversales de piel de las heridas tratadas y no tratadas se encontró que las muestras que se designan como heridas cerradas [cuadro 7] , el tejido de granulación estaba ausente, y en la línea cicatricial no se observaron folículos pilosos, en las que se refieren con labios abiertos , la línea cicatricial estaba poblada con fibrocitos y fibroblastos, y en el centro hacia el borde libre de la zona cicatricial, se observaron neutrófilos formando una capa que limitaba al foco de necrosis superficial y al tejido profundo.

En el caso de los labios entreabiertos, las capas eran las mismas, aunque la capa más externa en lugar de costra de queratina presentaba un foco de necrosis rodeada de neutrofilos y tejido de granulación, así mismo al comparar las heridas nó tratadas con las que recibieron tratamiento, se encontró que la reacción inflamatoria del tejido de granulación era mayor, así como más abundante la infiltración de neutrófilos en las heridas sin tratamiento. [cuadro 7].

En el caso de la observación de los cortes de piel en los perros, la reacción fue similar a la de los conejos, al referirse a heridas cerradas o abiertas; pero en este caso al mencionar heridas inflamadas, implica gran actividad circulatoria como es el caso de hiperemia y edema, [cuadro 8].

PRUEBAS DE SEGURIDAD:

Toxicidad aguda.- Durante esta prueba nó se encontró ningún signo de intoxicación a ninguna de las dosis empleadas, [cuadro 9], no fué posible utilizar dosis más altas en virtud de que a dosis de 500 mg por kg se saturó la solución.

Toxicidad crónica.- En los exámenes clínicos no se observaron cambios significativos, en el peso corporal de los animales, ni en las constantes fisiológicas, tampoco se observaron cambios significativos, ni de argiria en la mucosa gingival ni en la conjuntiva ocular [cuadro 10], los animales siguieron comiendo y efectuando sus funciones normales.

Al exámen espectrofotométrico no se encontraron residuos de plata cuando se utilizó el método de la rodanina, [8] el cual posee un rango de sensibilidad para detectar resíduos de plata hasta de 6ppm [cuadro 11]; con la finalidad de poder detectar concentraciones de plata inferiores a las captadas por el método anterior, se procesaron

varias muestras al azar siguiendo el método de la Dithizona [8], el cual tiene una sensibilidad par la detección de plata de 3 pmm. nó observándose en ninguna de las muestras residuo alguno, [cuadro 11].

Absorción subcutánea.- En las necropsias de las 6 ratas se pudo observar macroscópicamente que el producto a valorar [Argostop], se encontraba depositado en el área de aplicación utilizada en esta prueba; en las muestras de órganos tituladas por el método de la Dithizona, nó se observó residuo alguno. [cuadro 12].

CUADRO 5
MICROORGANISMOS AISLADOS EN LA PIEL DE CONEJOS ANTES
Y DESPUES DE LA INOCULACION DE STAFILOCOCCUS AUREUS
Y TRATADOS CON ARGOSTOP.

IDENTIFICACION DE LOS CONEJOS	LESIONES CON TRATAMIENTO			LESIONES SIN TRATAMIENTO		
	DIAS POSTERIORES A LA INOCULACION					
	0	2	4	0	2	④
A1	1,2	④	2	2,1	④	1
B1	1,2	④	2	2,1	④	④
A2	1,3	3	1,3	1,3	④	④
B2	1,3	3	1,3	1,3	④	④
A3	2	2	2	2	④	④
B3	2	2	2	2	④	1

- CLAVE: 1.- Streptococcus spp
 2.- Stafilococcus epidermidis
 3.- Micrococcus spp
 ④- Stafilococcus aureus

CUADRO 6

MICROORGANISMOS AISLADOS EN LA PIEL DE PERROS ANTES Y DESPUES DE LA INOCULACION CON STAFILOCOCCUS AUREUS Y CON TRATAMIENTO CON ARGOSTOP.

IDEN- TIFI- CACION	LESIONES CON TRATAMIENTO			LESIONES SIN TRATAMIENTO		
	DIAS POSTERIORES A LA INOCULACION					
	0	2	4	0	2	④
A1	1,3	4	3	1,3	④	④
B1	2,3	4	3	2,3	④	④
A2	1,2	2	2	1,2	④	④
B2	1,2	2	2	1,2	④	④
A3	3,2	3	3	3,2	④	④
B3	3,1	3	3	3,1	④	1

CLAVE:

- 1.- Streptococcus spp.
- 2.- Stafilococcus epidermidis
- 3.- Micrococcus Spp.
- ④- Stafilococcus aureus

cuadro 7

**EVALUACION CLINICA DEL PARAMETRO DE CICATRIZACION EN
LOS LOTES DE CONEJOS DURANTE LAS PRUEBAS DE EFICACIA.**

Dias del tratamiento	identificación	heridas sin tratamiento	heridas con tratamiento
1	A	labios de la herida abiertos completamente,	heridas con labios cerrados
	B	totalmente abiertos	cerrados
	C	cerrados	cerrados
2	A	cerrados	abiertos con bordes secos.
	B	abierto, coagulo.	abierto seco.
	C	abierto, coagulo	abiertos, secos
3	A	TOMA DE MUESTRAS entreabierto	TOMA DE MUESTRAS abiertos secos
	B	entreabierto	abiertos secos.
	C	entreabierto secos.	
4	B	cerrados	cerrados
	C	cerrados	cerrados
5	B	secos, entreabiertos.	cerrados cicatriz
	C	entreabiertos	cerrados cicatriz.
6	B	MUESTRA DE PIEL secos, entrecerrados.	MUESTRA DE PIEL cicatriz.
	C		
7	C	húmedos, entreabiertos	cicatriz
8	C	secos, cerrados	cicatriz
9	C	secos entrecerrados	cicatriz
10	C	MUESTRA DE PIEL	MUESTRA DE PIEL.

CUADRO 8
EVALUACION CLINICA DE LA CICATRIZACION EN LOS LOTES DE PERROS DURANTE
LAS PRUEBAS DE EFICACIA,

dias del tratamiento	identificación	heridas sin tratamiento	heridas con tratamiento.
1	A	labios de la herida completamente abiertos.	cerrados
	B	abierta	abierta.
	C	abierta	abierta.
2	A	abierta	abierta'
	B	cerrada	cerrada.
	C	entrecerrada	entrecerrada
3	A	abierta, bordes inflamados.	cerrada
	B	abierta, inflamada.	cerrada poca inflamación.
	C	cerrada, hiperémica inflamada	cerrada poca inflamación.
4	A	MUESTRAS DE PIEL	MUESTRAS DE PIEL
	B	cerrada, a la presión gran cantidad de pus.	cerrada, poca inflamación
	C	cerrada, a la presión pus.	cerrada poca inflamación.
5	B	sigue infectada	cerrada cedió la inflamación.
	C	gran cantidad de pus	cerrada cedió la inflamación.
	B	sigue infectada	cerrada
6	C	sigue infectada	cerrada, costra.
	B	MUESTRAS DE PIEL	MUESTRAS DE PIEL
7	C	sigue infectada	cerrada completamente.
	C	cerrada y húmeda	cerrada
8	C	cerrada y húmeda	cerrada
9	C	cerrada	cerrada
10	C	MUESTRAS DE PIEL	MUESTRAS DE PIEL.

CUADRO 9

EVALUACION DE LA MORTALIDAD EN RATAS MACHOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE ARGOSTOP A DIFERENTES DOSIS POR VIA ORAL.

LOTES DE 5 RATAS c/u	mg/kg de peso	No. de vivos	No. de muertos.
1	100	5	0
2	200	5	0
3	300	5	0
4	400	5	0
5	500	5	0