



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

CONCENTRACIONES TISULARES DE LA  
MEZCLA ACIDO NALIDIXICO-GENTAMICI-  
NA (3.5:1) EN POLLO DE ENGORDA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
P R E S E N T A I  
MARTIN RODOLFO TORRES ROJO

Asesores: M.V.Z. José de Jesús Gómez Sánchez  
M.V.Z. Héctor Sumano López M.V.Z. Lilia Ana Páez García



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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 está 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

RESUMEN	I
INTRODUCCION	II
MATERIAL Y METODOS	IV
RESULTADOS	VIII
DISCUSION	IX
CUADROS	XI
FIGURAS	XV
LITERATURA CITADA	XX

## RESUMEN

Martín R. Torres Rojo: CONCENTRACIONES TISULARES DE LA MEZCLA ACIDO NALIDIXICO GENTAMICINA (3.5 : 1) EN POLLO DE ENGORDA.

(Bajo la dirección de José de Jesús Gómez Sánchez, Hector Sumano L. y Lilia Ana Páez García)

Se realizó un estudio en el que se identificaron los patrones de distribución de la mezcla ácido nalidixico-gentamicina (3.5:1) en pollo de engorda, utilizando 60 pollos de engorda de 5 semanas de edad para realizar las determinaciones de las concentraciones tisulares posteriores a la administración de 1 ml de la mencionada mezcla, que corresponden a una dosis de 32 mg/kg la que fue inoculada por vía subcutánea, se les sacrificó en doce tiempos diferentes los cuales fueron: 15 min., 30 min., 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 16 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días y 5 días para obtener órganos clave como son: pulmón, riñón, tráquea, bazo e hígado; los cuales se procesaron por un método microbiológico de valoración antimicrobiana con el fin de conocer la concentración del antibiótico. Por otra parte, se llevaron a cabo 36 determinaciones de la mezcla para conocer su cinética. De particular importancia resultó el hecho de que a las 16 horas post-inoculación en tráquea y pulmón los niveles fueron de 8.76 y 6.9 microgramos/ml, respectivamente, los cuales sin embargo persisten un tiempo relativamente corto, lo que nos indica que tal combinación es menos útil para infecciones de vías respiratorias que para infecciones localizadas en hígado, bazo y riñón.

## INTRODUCCION.

La explotación intensiva del pollo de engorda en nuestro país exige la utilización de antibióticos y mezclas de éstos para evitar que se reduzcan los márgenes de ganancia a la presentación de una enfermedad (7).

Normalmente, se ha calculado que durante las ocho semanas que dura la crianza se requiere de por lo menos dos veces la utilización de antibióticos para la reducción de enfermedades como la colibacilosis y crónica respiratoria entre otras. Dentro de las opciones antibióticas con que se cuentan destacan por su frecuencia de uso la kanamicina, la tilosina, la lincomicina y el cloranfenicol (1). Recientemente se han estudiado en nuestro país en forma separada las características farmacocinéticas de la gentamicina y del ácido nalidíxico (3,9,10,11).

Estos dos antibacterianos, gozan de un buen prestigio en el manejo de infecciones de parvada aún antes de identificar el agente causal. La gentamicina pertenece al grupo de los aminoglucósidos y posee las siguientes características: es un antimicrobiano con mayor actividad en pH alcalino, se considera de acción bactericida es hidrosoluble, termoestable y no requiere de refrigeración para lograr su estabilidad farmacéutica (3,4). Actúa en contra de algunas bacterias gram positivas susceptibles como Staphilococcus aureus, Streptococcus pyogenes y fecalis, también tiene acción sobre bacterias gram negativas como Escherichia coli, Salmonella, Shigellas y Pseudomona aeruginosa.

Su acción antimicrobiana se basa en la inhibición de la síntesis protéica al unirse a la porción 30s ribosomal, provocando una lec-

tura errónea y permitiendo así la malformación de proteínas (11). Su eliminación es rápida a través de riñón y vesícula biliar, puede ser ototóxica y nefrotóxica principalmente. Por otro lado, el ácido nalidíxico que originalmente se lanzó al mercado como antiséptico urinario (7,9) y que hoy en día se considera como antimicrobiano de primera elección en el tratamiento de salmonelosis localizada intestinalmente y antes de que se inicie la fase septicémica (4,12).

Los principales textos de farmacología veterinaria mencionan el uso de este agente quimioterapéutico para afecciones gastrointestinales (1,12). Sin embargo, la mezcla de ácido nalidíxico con gentamicina se ha utilizado con resultados aparentemente superiores a su uso por separado, dicha eficacia motivó la formulación en proyecto con la proporción ácido nalidíxico 25 g y gentamicina 7.0 g/litro. \*

En el buen uso de una mezcla antibiótica es imprescindible reconocer las concentraciones tisulares que se alcanzan en órganos clave como son: hígado, pulmón, tráquea, bazo y riñón, determinando así al mismo tiempo si la eficacia demostrada empíricamente corresponde a resultados farmacológicos confiables.

En el cuadro 1 se representa la relación de la concentración mínima inhibitoria in vitro del ácido nalidíxico y la gentamicina por separado para varios patógenos.

Con estas consideraciones en mente, resulta congruente proponer un estudio en el que se identifiquen los patrones de distribución de la mezcla ácido nalidíxico-gentamicina mencionada, en pollo de engorda, en una de las edades más críticas dentro del ciclo de su producción, la cual se considera es: de la cuarta a la sexta semana de edad (1,7)

\* Laboratorios AVIMEX S.A. de C.V.

**HIPOTESIS.**

La mezcla ácido nalidíxico-gentamicina (3:5:1) se distribuye en concentraciones consideradas mínimas inhibitorias en los siguientes órganos: hígado, pulmón, tráquea, bazo y riñón.

**OBJETIVO.**

Evaluar las concentraciones ácido nalidíxico-gentamicina en hígado pulmón, tráquea, bazo y riñón.

**MATERIAL Y METODOS.**

El experimento consta de dos etapas fundamentales:

**1) CONSTRUCCION DE LA CURVA DE CALIBRACION.**

Se siguió el procedimiento establecido por Bennet et al. (2). modificado de acuerdo a material y equipo existente en nuestro país:

**a) Limpieza de la placa.**

Se utiliza una placa de vidrio resistente al calor de 20 X 20 cm y 5 cm de altura, la cual posee una tapa esmerilada, se lim pia la placa haciendo un primer lavado con alcohol- acetona, se flamea y esteriliza por lo menos 24 horas antes de usarse.

**b) Preparación del agar base.**

Se preparan 200 ml de agar Muller-Hinton estéril y se vacían en la placa de vidrio sobre la superficie totalmente plana. Se incuba en la estufa durante 24 horas a 37 grados centígrados para que se co pruebe que está libre de germenos patógenos.

c) Preparación del germen de prueba e inoculación del agar.

Se utiliza una cepa patógena de Escherichia coli positiva a la prueba de colicina, con capacidad de causar mortalidad en pollos de 3 días de edad, en un lapso de 12 horas post-inoculación. La bacteria se resiembr a 24 horas antes de su uso en tubos inclinados de Agar Infusión Cerebro Corazón para obtener bacterias viables el día de la preparación del agar inoculado. Posteriormente se hacen diluciones bacterianas de la siguiente manera: en unos tubos se colocan 2.6 ml de solución salina fisiológica y se añade el lavado de bacterias que generalmente es de 0.2, 0.3 o 0.4 ml y se agitan, al mismo tiempo se utiliza un espectrofotómetro Bausch & Lomb a 530 nm de longitud de onda de luz visible.

En un matrás Erlenmeyer se preparan 100 ml de Agar Infusión Cerebro Corazón y se deja enfriar. Se toma una pipeta serológica con 5 ml de la suspensión bacteriana ajustada a un 65% de transmitancia para agregarse al matrás, se homogeniza perfectamente con el medio, posteriormente se vacía y extiende sobre la superficie del agar base y se deja solidificar.

d) Colocación y llenado de los penicilindros.

En la superficie del agar inoculado se colocan 20 penicilindros que deben estar equidistantes 3 cm uno de otro; utilizando una micropipeta se llena cada uno con 250 microlitros de los sueros sanguíneos de las aves a analizar.

e) Soluciones estandar de ácido nalidíxico y gentamicina.

A partir de la preparación farmacéutica que contiene 25 g

y 7.0 g / litro de ácido nalidíxico y gentamicina respectivamente se obtienen por medio de diluciones, las siguientes concentraciones: 3, 4, 7, 8, 10, 16, 32, 70, 128 y 256 microgramos / mililitro (6), usando matraces volumétricos de 10 ml, una micropipeta y solución Buffer de fosfatos estéril.

Las 10 diluciones servirán para 6 penicilindros por concentración, se obtiene el promedio y así se construye la curva de calibración (Figura No. 1 ).

f) Lectura y determinación de las concentraciones.

Se realiza después de 24 horas de incubación a 37 grados centígrados midiendo con un vernier el diámetro de los halos de inhibición del crecimiento bacteriano. Ya que se han medido los diámetros de los halos de inhibición y las 6 replicas de cada una de las 10 concentraciones han sido evaluadas se obtiene el promedio de cada concentración; se grafican los 10 puntos en papel semilogaritmo de tres ciclos, transcribiendo los valores de los diámetros de los halos de inhibición en el eje de las (Y) y por otro lado los valores de las concentraciones del antibiótico en el eje de las (x), determinando así los 10 puntos que se unen por una línea recta.

2) DETERMINACION DE LA CINETICA DEL ACIDO NALIDIXICO Y GENTAMICINA.

A) Vía de administración subcutánea.

a) Se utilizarón 60 pollos de engorda de 5 semanas de edad, los cuales se dividieron en 12 grupos de 5 animales cada grupo, se inyectaron por vía subcutánea 1 ml de la preparación farmacéutica inyectable de ácido nalidíxico y gentamicina

## VII

que contiene 25 g y 7.0 g / litro de principio activo, que equivale a una dosis de 32 mg / Kg de peso, se colectaron en cajas de petri los órganos: hígado, bazo, tráquea, riñón y pulmón ; a los siguientes tiempos: 15 min, 30 min, 1 hr., 2 hr., 4 hr., 8 hr., 16 hr., 24 hr., 2 días, 3 días, 4 días y 5 días post - inoculación.

- b) Las muestras se refrigeraron para que posteriormente fueran maceradas utilizando 6 ml de solución de PBS en morteros previamente esterilizados. Una vez obtenido el macerado se centrifugaron a 2000 rpm, durante 25 minutos obteniéndose el sobrenadante para que las muestras así preparadas se utilizaran para realizar la valoración del contenido antibiótico tisular.

Para determinar la concentración desconocida del antibiótico o suero problema se sigue el mismo procedimiento para valorar el antibiótico y los resultados de las zonas de inhibición se traspolan a la gráfica para localizar la concentración a la que corresponde (11).

- B) Vía de administración endovenosa.

- a) Se utilizaron 36 aves de las mismas características las cuales se dividieron en 12 grupos de aves cada uno, se les inyectó 1 ml de la mezcla vía endovenosa por la vena radial; a las aves se les sangró a los mismos doce tiempos y la concentración de la mezcla en suero se determinó conforme al mismo método modificado por Bennet et al. (2, 11).

## VIII

Con la graficación de las concentraciones se determinaron los valores:  $C_0$ = Concentración plasmática máxima,  $V_c$ = Volumen de distribución área,  $Cl_t$ = Depuración total,  $\text{Alfa}$ = Constante de distribución,  $\text{beta}$ = Constante eliminación,  $T_{1/2}$ = Vida media plasmática,  $K_{12}$  = Constante de distribución,  $K_{21}$ = Constante de redistribución.  $K_{el}$ = Constante de eliminación,  $A$ = Valor extrapolado a tiempo cero,  $B$ = Valor de eliminación extrapolado a tiempo cero. Finalmente con estos datos se hizo una comparación de la cinética medicamentosa entre las dos vías de administración utilizadas por separado (2, 12).

### RESULTADOS.

Se llevaron a cabo un total de 60 determinaciones de las concentraciones tisulares de la mezcla ácido nalidíxico-gentamicina (3.5:), posteriores a la administración por vía subcutánea a una dosis de 32 mg/kg de peso.

En el cuadro 2. Se presentan los valores medios y la desviación estandar. En la figura 2-A a 2-F se presenta a manera de histograma los mismos valores.

Por otro lado, se llevaron a cabo 36 determinaciones de la mezcla ácido nalidíxico-gentamicina (3.5:1), que corresponde a una dosis de 1 ml/kg. En el cuadro 3. Se presentan los valores obtenidos y en la figura 3. Se ajusta la curva a un modelo de dos compartimentos.

En el cuadro 4 se presentan los datos cinéticos de dichas determinaciones y en ese mismo cuadro se presentan los datos obtenidos en estudios previos de la cinética del ácido nalidíxico y la gentamicina por separado.

#### DISCUSION.

La determinación de la cinética del ácido nalidíxico-gentamicina aplicados en forma conjunta resultó ser notablemente diferente a la que mostraron tanto la gentamicina y el ácido nalidíxico por separado (10, 11).

A su vez y como se puede apreciar en el cuadro 4, la cinética de estos productos demostro similitud, lo que permitio considerar una cinética compatible para su administración conjunta. Uno de los aspectos mas notables fue que el volumen de distribución área determinado mediante la actividad antibacteriana (2), fue de 1.66 l/kg lo que corresponde a un 43.24 % menor que el de la gentamicina y 47.33 % menor al del ácido nalidíxico.

Esto significa que la mezcla tiende a quedarse en mayor proporción que sus componentes por separado en el plasma. Sin embargo, se logran concentraciones notablemente elevados en los organos clave. Como se puede apreciar en la figura 2-A de particular importancia resulta el hecho de que no solamente el riñón alcanza concentraciones mínimas inhibitorias si no que a partir de las 16 horas se lo -

lograron niveles de 8.76 y de 6.9 microgramos/ml del fluido que se obtuvo en tráquea y pulmón respectivamente, sin embargo estas concentraciones solo duran hasta el día 3 en caso del pulmón y día 2 en caso de la tráquea. Es posible que bajo estas condiciones la combinación presentada en este ensayo sea menos útil para infecciones de vías respiratorias que para infecciones localizadas en los órganos estudiados.

Esto es compatible con la tendencia a utilizar ambos fármacos en infecciones de todo tipo (10, 11), ya que por su parte la gentamicina se ha utilizado en el control, prevención y tratamiento de la colibacilosis (3, 7), al igual que el ácido nalidixico (8, 13)

La constante de eliminación ( $K_{el}$ ) y la velocidad de depuración ( $Cl_t$ ), indican que la mezcla de estos fármacos tienden a eliminar se con mayor rapidez que sus componentes por separado lo que resulta de su menor volumen de distribución, pero el valor de la concentración plasmática máxima logrado y los valores de A y B sugieren que el medicamento es útil tanto para enfermedades en fase de bacteremia (5,7,13). Como para las infecciones en tejidos blandos.

Es posible concluir en este ensayo que las observaciones clínicas de campo de su gran eficacia.\* Son compatibles con su cinética y que las vías de distribución, absorción y excreción están íntimamente equilibradas y parecen ser compatibles.

\* M.V.Z. Bernardo Lozano D. Gerente General Laboratorios Avimex S.A.

Cuadro 1. RELACION DE LA CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA IN VITRO DEL ACIDO NALIDIXICO Y GENTAMICINA PARA VARIOS PATOGENOS.

BACTERIA	GENTAMICINA	ACIDO NALIDIXICO
<u>Staphilococcus aureus</u>	0.5- 1 µg/ml	128 µg/ml
<u>Streptococcus fecalis</u>	8 µg/ml	- - -
<u>Escherichia coli</u>	0.5 µg/ml	2 µg/ml
<u>Pseudomona aeruginosa</u>	2- 4 µg/ml	- - -
<u>Pasterella multocida</u>	8-12 µg/ml	- - -
<u>Salmonella spp</u>	1 µg/ml	- - -

( Adaptado de Burrows, 1980 ).

CUADRO 2. Medias y desviaciones estandar de las concentraciones tisulares de la mezcla ácido nalidixico-gentamicina (3.5:1) después de la aplicación subcutánea de 1 ml/ave. (expresado en microgramos/ml).

TIEMPO POST-INOCULACION DE LA MEZCLA ACIDO NALIDIXICO-GENTAMICINA (3.5:1)												
ORGANO	15min	30min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	16 hr	1 día	2 días	3 días	4 días	5 días
<u>BAZO</u>												
$\bar{X}$	0	0	0	0	0	0	7.220	10.780	15.162	12.70	7.140	0
DS (s)	0	0	0	0	0	0	0.178	0.657	0.876	0.670	0.219	0
<u>HIGADO</u>												
$\bar{X}$	0	0	0	0	0	6.98	10.18	14.560	20.100	16.480	7.30	0
DS (s)	0	0	0	0	0	0.17	0.268	0.804	0.821	0.931	0	0
<u>PULMON</u>												
$\bar{X}$	0	0	0	0	0	0	6.9	12.40	19.120	13.72	0	0
DS (s)	0	0	0	0	0	0	0.223	0.821	0.849	0.657	0	0
<u>RIRON</u>												
$\bar{X}$	0	0	0	0	0	6.9	10.3	14.20	29.74	16.140	6.9	0
DS (s)	0	0	0	0	0	0	0	0	2.25	0.760	0	0
<u>TRAQUEA</u>												
$\bar{X}$	0	0	0	0	0	0	8.760	7.06	2.76	0	0	0
DS (s)	0	0	0	0	0	0	0.357	0.219	3.779	0	0	0

CUADRO. 3 Medias y desviaciones estandar de las concentraciones plasmáticas de la mezcla ácido nalidixico-gentamicina (3.5:1), después de aplicación endovenosa de 1 ml/kg. (expresado en microgramos/ml).

ANIMAL	TIEMPO POST-INOCULACION DE LA MEZCLA ACIDO NALIDIXICO-GENTAMICINA (3.5:1)											
	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	16 hr	24 hr	2 días	3 días	4 días	5 días
AVE 1	31	20	10.5	6.5	4.0	3.9	3.2	0	0	0	0	0
AVE 2	32	20	11	7.0	4.2	3.2	3.2	0	0	0	0	0
AVE 3	30	18.5	10	6.0	4.1	4.3	4.1	0	0	0	0	0
$\bar{X}$	31	19.5	10.5	6.5	4.1	3.8	3.5	0	0	0	0	0
DS (s)	0.816	0.70	0.44	0.40	0.08	0.454	0.424	0	0	0	0	0

CUADRO 4. Valores cinéticos de la gentamicina, ácido nalidíxico y mezcla ácido nalidíxico gentamicina por separado en pollo de engorda ajustados a un modelo de 2 compartimentos.

METODO	VALOR GENTAMICINA	V. AC. NALIDIXICO	V.GENTAM.- AC.NALID.
Co= GRAFICO	165 ug/ml	2 ug/ml	45 ug/ml
$V_c = \frac{\text{Dosis total Inyectada}}{C_o}$	0.045 l	1.2 l	0.025 l
$V_d(\text{AVC}) = \frac{C_o}{A/\alpha + B/\beta} \cdot B$	3.7 l/kg	3.38 l/kg	1.66 l/kg
$Cl_t = V_d_{\text{AVC}} \times \beta$	0.161 ml/min/kg	0.012 ml/min/kg	0.1178 ml/min/kg
alfa= Tangente del áng. de distribución	1.4 h <sup>-1</sup>	0.95 h <sup>-1</sup>	0.378 h <sup>-1</sup>
beta= Tangente del áng. de eliminación	0.043 h <sup>-1</sup>	0.003 h <sup>-1</sup>	0.71 h <sup>-1</sup>
T <sub>1/2</sub> d= GRAFICO	12 minutos	12 minutos	15 minutos
T <sub>1/2</sub> e= GRAFICO	7 horas	7 hr, 50 min.	5 hr, 30 min.
$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{el}$	0.920 h <sup>-1</sup>	0.553 h <sup>-1</sup>	0.1023 h <sup>-1</sup>
$K_{21} = \frac{(A\beta + B\alpha)}{A + B}$	0.363 h <sup>-1</sup>	0.391 h <sup>-1</sup>	0.1163 h <sup>-1</sup>
$K_{el} = \frac{\alpha \times \beta}{K_{21}}$	0.16 h <sup>-1</sup>	0.0087 h <sup>-1</sup>	0.2304 h <sup>-1</sup>
A = GRAFICO	60 ug/ml	1.18 ug/ml	30 ug/ml
B = GRAFICO	3.5 ug/ml	0.82 ug/ml	5.2 ug/ml

FIG. 1. RECTA DE CALIBRACION DE LAS CONCENTRACIONES DE ACIDO NALIDIXICO-GENTAMICINA

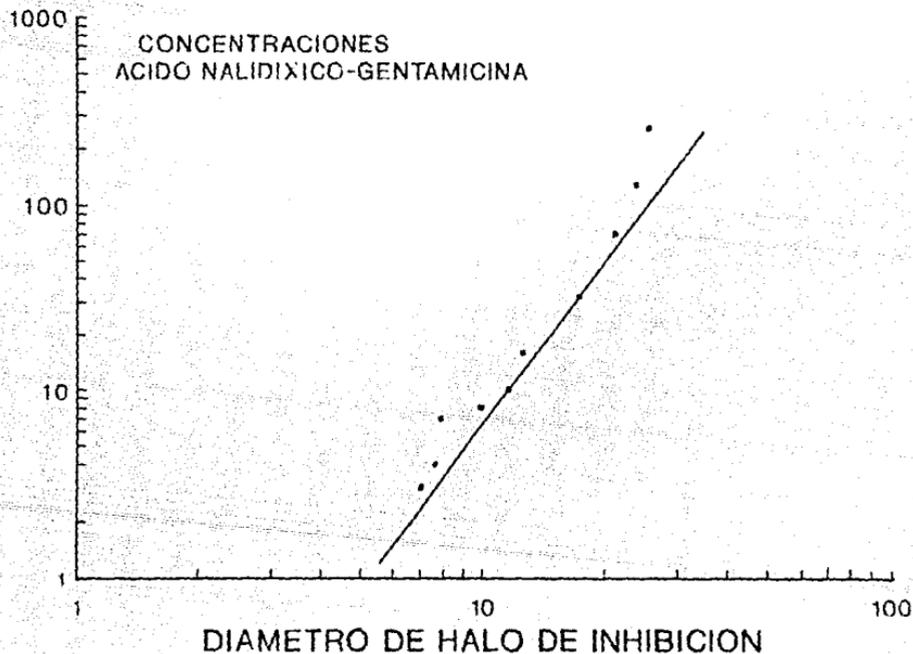


FIG. 2-A. MEDIAS DE CONCENTRACIONES TISULARES DE  
ACIDO NALIDIXICO-GENTAMICINA (3.5:1)

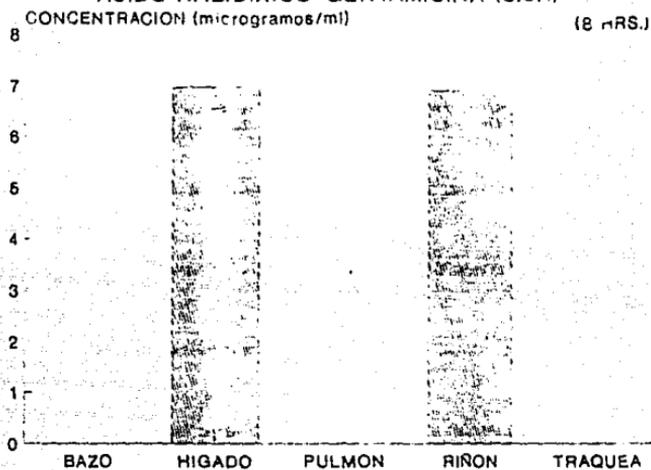


FIG. 2-B. MEDIAS DE CONCENTRACIONES TISULARES DE  
ACIDO NALIDIXICO-GENTAMICINA (3.5:1)

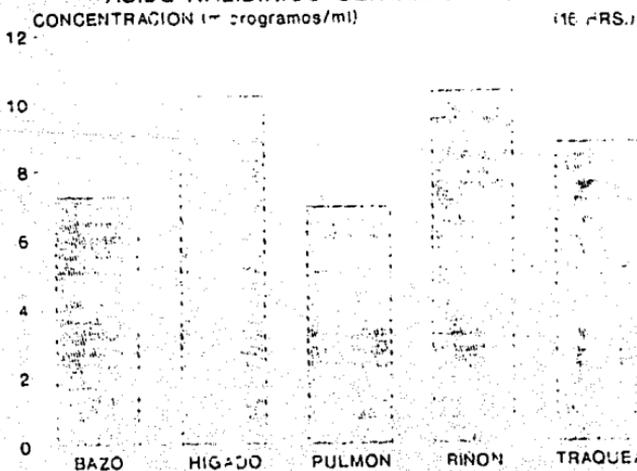


FIG. 2-C. MEDIAS DE CONCENTRACIONES TISULARES DE ACIDO NALDIXICO-GENTAMICINA (3.5:1)

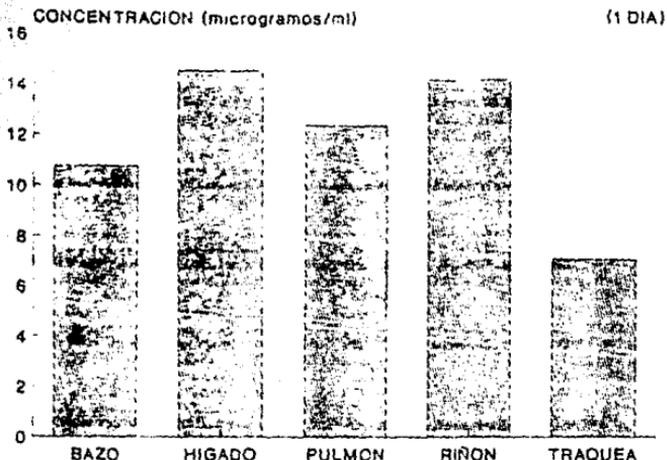


FIG. 2-D. MEDIAS DE CONCENTRACIONES TISULARES DE ACIDO NALIDIXICO-GENTAMICINA (3.5:1)

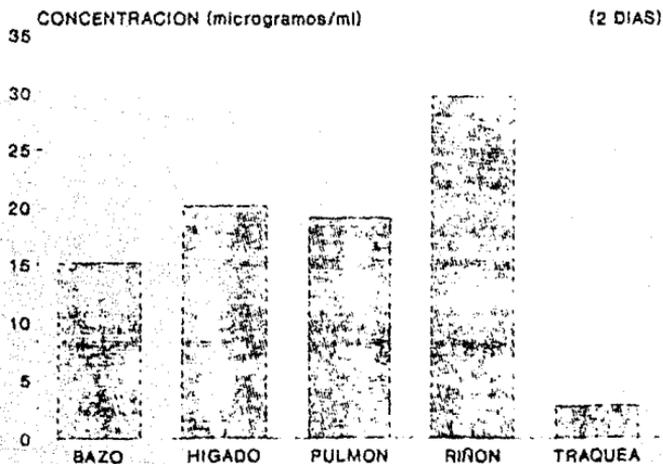
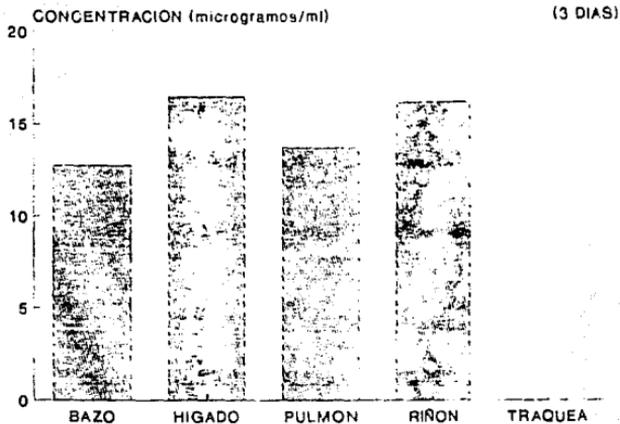
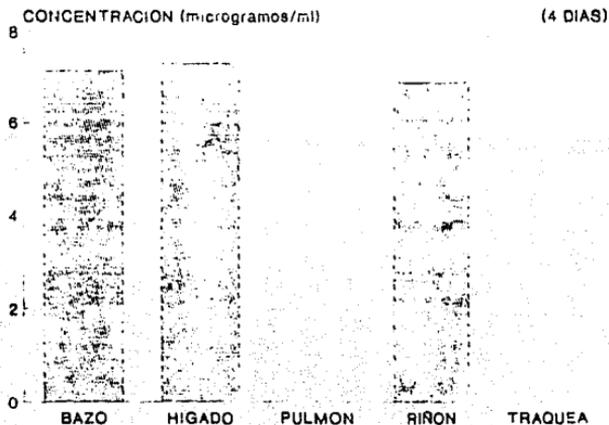


FIG. 2-E. MEDIAS DE CONCENTRACIONES TISULARES DE  
ACIDO NALIDIXICO-GENTAMICINA (3.5:1)FIG. 2-F. MEDIAS DE CONCENTRACIONES TISULARES DE  
ACIDO NALIDIXICO-GENTAMICINA (3.5:1)

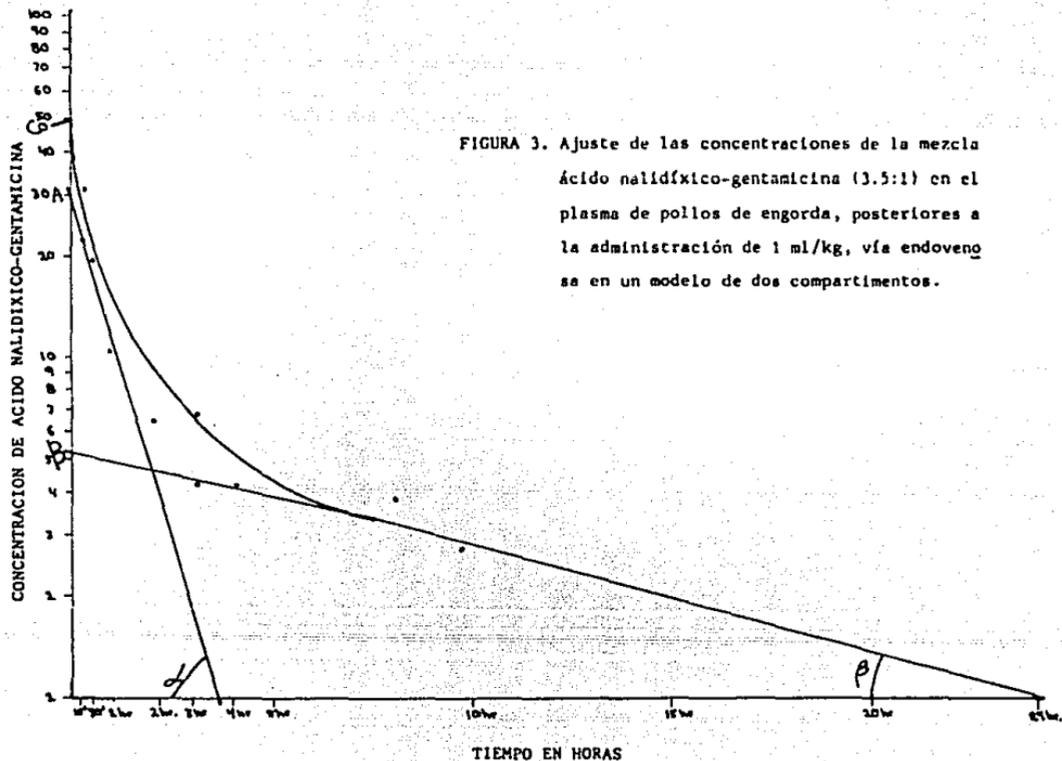


FIGURA 3. Ajuste de las concentraciones de la mezcla ácido nalidíxico-gentamicina (3.5:1) en el plasma de pollos de engorda, posteriores a la administración de 1 ml/kg, vía endovenosa en un modelo de dos compartimentos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Baggot, J.D. : Principles of drug disposition in domestic animals. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1977.
2. Bennet, J.V., Brodie, J.L., Benner, E.J. and Kirby, W.N.: Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. Appl. Microbiol. 14: 170 - 177, 1966.
3. Bird, J.E., Miller, K.W., Larson, A.A. and Duke, G.E. : Pharmacokinetics of gentamicin in birds of prey. Am. J. Vet. Res., 44: 1245-1247, 1983.
4. Boot, N.H. and McDonald, L.D. : Veterinary pharmacology and therapeutics. 5th. ed. Iowa State Press. Iowa, 1982.
5. Burrows, G.E.: Systemic antibacterial drug selection and dosage. The bovine pract. 15: 108 - 110, 1980.
6. Comisión Revisora Permanente de la Farmacopea Nacional: Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 4a. ed., Dirección General de Control de Alimentos Bebidas y Medicamentos, D.F., 1974.
7. Gómez, J.J., Mosqueda, A. y Ocampo, L. : Terapéutica avícola, Mendoza e Hijos, México, D.F. , 1987.
8. Goss, W.A. , Deitz, W.H. and Cook, T.H. : Mechanism of action of nalidixic acid on Escherichia coli. J. Bacteriol., 88: 1112-1118, 1964.
9. Goth, A.: Farmacología Médica. 9a. ed. Compañía Editorial Continental, S.A. México, 1979.
10. Marban, C.E., Sumano, L.H., Paéz, G.A.L.: Aspectos farmacocinéticos del ácido nalidíxico en pollos de engorda. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, México, 1989.

11. Rebollo, F.M., Sumano, L.H., Paéz, G.A.L. : Aspectos Farmacocinéticos de la gentamicina en pollos de engorda. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. , 1989.
12. Sumano, H. y Ocampo, L.: Farmacología veterinaria. McGraw - Hill, México, D.F. , 1988.
13. Wolfson, I.S. and Hooper, D.C. : Fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action and resistance and spectra of activity in vitro. Ag. Chemother., 28: 581 - 586, 1985.