

Nº 238
2E.V.



**HALLAZGOS PATOLOGICOS PRODUCIDOS POR LA
ADMINISTRACION DE SOBREDOSIS DE BACITRA-
CINA, VIRGINIAMICINA, NITROVIN Y CARBADOX
EN TILAPIA HIBRIDA (Oreochromis sp).**

Tesis presentada para la obtención del título de
Médico Veterinario Zootecnista
ante la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la
Universidad Nacional Autónoma de México

por:

RAQUEL ROMERO LOPEZ

Asesores: M.V.Z. María Estela Ana Auro de Ocampo
M.V.Z. Nuria de Buen de Argüero
M.V.Z. Jaime Campuzano Granados



México, D. F.

1992

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CONTENIDO.

	Pag.
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	15
LITERATURA CITADA.....	18

RESUMEN .

ROMERO LOPEZ RAQUEL. Hallazgos Patológicos Producidos por la Administración de Sobredosis de Bacitracina, Virginiamicina, Nitrovin y Carbadox en Tilapia Híbrida (*Oreochromis sp*). (Asesorada por: M.V.Z. María Estela Ana Auro de Ocampo, M.V.Z. Nuria de Buen de Argüero., M.V.Z. Jaime Campuzano Granados).

Para la obtención de una adecuada producción se ha intensificado la adición de diversas sustancias (Promotores de Crecimiento) con la finalidad de convertir con la máxima eficiencia kilos de alimento en kilos de animal producidos. Buscando que la adición implique un mínimo de riesgo. En la actualidad en Ictiología los estudios realizados al respecto son escasos. La finalidad del presente trabajo fue buscar los efectos patológicos producidos por algunos promotores de crecimiento. Para lo que se estructuró un bioensayo con 50 tilapias divididas en 5 grupos; a 4 de los grupos se les administraron promotores de crecimiento junto con el alimento de la siguiente forma: Grupo A Bacitracina zinc (200 ppm); Grupo B Virginiamicina (200 ppm); Grupo C Nitrovin (500ppm) y Grupo D Carbadox (300 ppm), se dejó el Grupo E como control (sin promotor de crecimiento). Después de 2 meses al no observarse mortalidad en los grupos de prueba se realizó un muestreo aleatorio de 5 peces por grupo para realizarles el estudio macroscópico y microscópico. En el primer estudio no se observaron cambios patológicos aparentes y en los cortes histológicos se observaron diversas lesiones (hiperplasia lamelar, calcificación en riñón y presencia de pigmento hemático en bazo, entre otras), las cuales no tuvieron relación con las sustancias utilizadas. Los datos obtenidos fueron analizados mediante la prueba exacta de Fisher, no observándose diferencia significativa entre el grupo control y los grupos de prueba. Por lo que se concluyó que a las dosis utilizadas no tuvieron influencia negativa en la condición de salud de los animales. .

INTRODUCCION .

Actualmente se buscan industrias altamente productivas y rentables siendo la piscicultura, una alternativa para satisfacer la creciente demanda de proteina de origen animal de buena calidad (3,5,28).

Para la obtención de una adecuada producción es necesario proporcionar una buena alimentación, lo que representa un elevado porcentaje de los costos totales de una explotación piscícola (3,6,17). Es por ello que en los últimos años se ha intensificado la adición de diversas sustancias con la finalidad de convertir con la máxima eficiencia kilos de alimento en kilos de animal producido (30).

De las sustancias más utilizados se encuentran aquellas que aceleran el crecimiento animal, denominados "Promotores de crecimiento "A" (2,3,7). De los cuales existe información de la problemática que implica el empleo de estos, provocando la discontinuación de algunos y la búsqueda de otros cada vez más efectivos, cuya utilización implique un mínimo de riesgos (1).

* Aspectos Farmacológicos del Uso de Promotores de Crecimiento en Bovinos: Ocampo, C.L. et al. Depto. de Fisiología y Farmacología: F.M.V.Z./ U.N.A.M. Coyoacán, D.F. C.P 04510 México.

En la actualidad se cuentan con 3 grupos fundamentales:
 A) Antibióticos; B) Hormonales; C) Sustancias sintéticas*
 (2,3,7).

A) Antibióticos. producidos por varias especies de microorganismos (Bacterias y Actinomicetos), suprimen el crecimiento de otros microorganismos e incluso pueden llegar a destruirlos (25).

En Mexico se emplea la Virginiamicina, Bacitracina Zinc al igual que la Oxitetraciclina y Lincomicina, las cuales se suministran en micromezclas para especies menores (aves y cerdos), siempre por debajo de los niveles terapeuticos (13,14,25).

B) Ergotrópicos hormonales o anabólicos. Los que se utilizan con mayor frecuencia con base a su actividad se clasifican en: Estrogénicos (Estradiol y Zeranol), Androgénicos (Testosterona, Acetato de Trembolona) y Progestágenos (Progesterona). Se considera que el efecto anabólico está dado por una reducción en la degradación de proteínas musculares, aumento en la síntesis proteínica e

* Aspectos Farmacológicos del Uso de Promotores de Crecimiento en Bovinos: Ocampo, C.L. et al. Depto de Farmacología y Fisiología, F.M.V.Z./ U.N.A.M., Coyoacán, D.F. C.P. 04510 México.

incremento en la conversión alimenticia aun no caracterizada (Eiseman et al., 1984)**.

C) **Substancias sintéticas o estimulantes no antibióticos**, son producidas artificialmente y poseen un efecto antimicrobiano, donde podemos mencionar a los isoácidos, derivados benzodiazepínicos, sulfato de cobre, derivados quinoxalínicos, metionina zinc, nitrofuranos y la inoculación de microorganismos ruminales (Collins, 1979; Crawford, 1979; Felix et al., 1980; Hahn y Abdo, 1979)**.

BACITRACINA: Es el más utilizado en aves, cerdos, bovinos y equinos producida por el Bacillus subtilis cepa tracy I, del cual se obtiene Bacitracina A, B, C y F. Siendo el tipo "A" el más utilizado en forma de sales (Bacitracina Zinc y Bacitracina metilendisalicilica). La Bacitracina Zinc es un polipeptido en polvo, soluble en agua, alcohol etílico y metílico, estable a un pH de 5 a 7 a temperatura de refrigerador, a temperatura ambiente pierde su actividad en dos semanas, el jugo gástrico no la destruye** (14,29,30).

Su absorción intestinal es casi nula, pero llega a pasar en pequeñas cantidades a sangre* (14). Sin embargo, es

* Aspectos Farmacológicos del Uso de Promotores de Crecimiento en Bovinos: Ocampo, C.L. et al. Depto de Farmacología y Fisiología, F.M.V.Z. / U.N.A.M., Coyoacán, D. F. C.P. 04510 México.

** Boletín Informativo del Grupo REKA, Atenco # 19 Fracc. La Perla, Naucalpan, Edo. de México.

importante señalar que la Bacitracina metilendisalicilica fue administrada a Truchas y Carpas observandose una alta absorción intestinal en comparacion con los mamiferos (10).

La Bacitracina es metabolizada y excretada en el riñón, los niveles sanguíneos se mantienen constantes en mamiferos hasta por 12 hrs, en Truchas hasta por 48 hrs después de su administración (10,30). Tiene efecto antimicrobiano principalmente sobre bacterias Gram (+) interviniendo en la síntesis de la pared bacteriana. En especial la Bacitracina Zinc aumenta los niveles de fosfatasa alcalina en la mucosa intestinal, ésta isoenzima se encuentra asociada con la absorción de nutrientes en el tracto gastrointestinal (29).

TOXICIDAD: Es nefrotóxica, produce proteinuria, hematuria, retención de nitrógeno. A dosis altas por vía intramuscular se absorbe rápidamente produciendo hipersensibilidad y convulsiones. Las reacciones secundarias incluyen anorexia, náuseas y dolor local (29,30). Los cambios morfológicos se localizan en el tracto digestivo donde se observan hemorragias, distrofias y necrosis (29,30)

VIRGINIAMICINA: Es un antibiótico producido por la cepa mutante de Streptomyces virginiae, polipeptido compuesto de dos factores : El "M" constituye el 60% y el "S" el 40%, los cuales actúan sinérgicamente. Su espectro bactericida es

sobre Gram (+), inhibiendo la síntesis de proteínas en los ribosomas. Se absorbe poco a nivel intestinal, poco soluble en agua, soluble en solventes orgánicos comunes, estable en premezclas, así como al someterse al proceso de granulación, estable en alimentos terminados (hasta por 3 años), estable en un pH de 7.

TOXICIDAD: Diversos estudios en distintas especies han resultado negativos*** (14,25).

MITROVIN: Producto desarrollado sintéticamente, pertenece al grupo de los nitrofuranos, polvo inodoro, estable si se conserva en lugar seco, soluble en alcoholes primarios y solventes orgánicos e insoluble en agua y éter (2). Su espectro es sobre bacterias Gram (-), su mecanismo de acción no está bien establecido, probablemente produzcan paro metabólico de la bacteria (5,25). Se absorbe poco por tracto gastrointestinal, se elimina por orina y en menor cantidad por excretas. Su biotransformación no ha sido bien estudiada, se sugiere que no es completa y un buen porcentaje se cataboliza.

TOXICIDAD: Por vía parenteral es altamente tóxico, se acumula en los tejidos y tiene efectos mutagénicos (4,27). Produce vómito, diarreas, sangrado gastrointestinal,

*** Boletín Técnico Informativo del Grupo REKA, Atenco No 9 Fracc. La Perla, Naucalpan, Edo de México.

eosinofilia, alteraciones motoras del ojo, neuritis periférica e hipersensibilidad (25).

CARBADOX: Es un miembro de la familia de los compuestos orgánicos sintéticos, químicamente clasificados como quinoxaleina-di-N-óxido. Es una sustancia cristalina, insoluble en agua, soluble en solventes orgánicos y estable en el alimento ***. Su principal efecto es sobre bacterias Gram (-), inhibe el catabolismo bacteriano, promueve lipogénesis y efectos anabólicos, activación de glándulas endócrinas (13,16).

TOXICIDAD: Retrasa el crecimiento y la recepción de alimentos en correlación con la dosis, se reporta que en ratones favorece la presencia de anomalías espermáticas y pérdidas posimplantación (1,10,22,24,26) y tiene efecto hepatocarcinogénico (8).

TILAPIA.

Características Generales:

La Tilapia, pertenece a la familia de los Ciclidos, mojarra de agua dulce originaria de África. En México hay especial interés por tres de estas especies que son : Oreochromis nilótica, O. mossambica, O. melanopleura. Se les

*** Laboratorios Pfizer. Boletín Técnico Informativo. 1985

considera peces de agua caliente, su rango óptimo es de 25 a 30°C , se adapta a cualquier tipo de agua aunque sea de mala calidad, resiste enfermedades, tiene un rendimiento de carne comestible elevado, gran aceptación comercial por su sabor y textura, no necesita de instalaciones complicadas, su manejo es fácil, presenta buena aceptación al alimento comercial y además tiene una gran capacidad reproductiva (1,9,21,28).

Por lo antes expuesto el presente trabajo tiene como finalidad determinar si existen cambios patológicos por el uso de dosis superiores a las recomendadas como promotoras de crecimiento, en aves cerdos y bovinos, por un periodo prolongado de Bacitracina Zinc, Nitrovin, Virginiamicina y Carbadox en peces, ya que se han reportado efectos de toxicidad con el uso de promotores de crecimiento en diferentes especies de animales domésticos (4,8,15,16,23,24,26).

HIPOTESIS.

El uso de Bacitracina Zinc, Virginiamicina, Nitrovin y Carbadox a dosis superiores a las recomendadas por un periodo prolongado producen cambios patológicos en diversos organos de la Tilapia Híbrida (Oreochromis sp.).

OBJETIVOS.

Administrar dosis superiores a las recomendadas de Bacitracina Zinc, Virginiamicina, Nitrovin y Carbadox, por un periodo prolongado, para posteriormente realizar el estudio macroscópico y microscópico de los organos, con la finalidad de determinar si existen cambios patológicos.

MATERIAL Y METODOS.

Se utilizaron 50 Tilapias hibridas, provenientes de la granja piscicola " El Rodeo " ubicada en el Estado de Morelos, las cuales fueron sometidas 7 dias a un periodo de adaptacion en acuario, durante el cual fueron desparasitadas con Praziquantel a razon de 35 miligramos por Kilogramo de Biomasa durante 3 dias, este fue administrado junto con el alimento.

Se dividieron en 5 grupos de 10 peces, cada grupo fue colocado en un acuario de 20 litros de capacidad, que contenia agua quimicamente dechlorada con tiosulfato de sodio, a una temperatura promedio de 18 C y un sistema de aereacion tipo Hagen+.

El manejo sanitario de los acuarios se realizo cada semana con cambio total de agua y cada tercer dia cambio parcial. A cuatro grupos se les proporcionaron los promotores de crecimiento y un grupo se dejó como control.

A los cuatro grupos de prueba se les suministraron los promotores de crecimiento durante 2 meses, de la siguiente manera:

+ Aereación Tipo Hagen, mantiene el Oxígeno disuelto entre 10 y 14 p.p.m.

GRUPO A) Dieta balanceada++ el 3 % de su biomasa adicionada con Bacitracina Zinc a razón de 200 p.p.m. en dos tomas al día.

GRUPO B) Dieta balanceada++ el 3 % de su biomasa adicionada con Virginiamicina a razón de 200 p.p.m. en dos tomas al día.

GRUPO C) Dieta balanceada++ el 3% de su biomasa adicionada con Nitrovin a razón de 500 p.p.m. en dos tomas al día.

GRUPO D) Dieta balanceada++ el 3% de su biomasa adicionada con Carbadox a razón de 300 p.p.m. en dos tomas al día.

GRUPO E) Dieta balanceada++ el 3% de su biomasa sin promotor de crecimiento (grupo control), en dos tomas al día.

Los animales que murieron durante el periodo de adaptación fueron substituidos, con la finalidad de mantener la biomasa del lote constante.

++ Dieta Balanceada: Preparada en el Depto. de Produccion Acuicola de la F.M.V.Z./ U.N.A.M., Segun el N.R.C. para Tilapia (1988).

Una vez iniciados los tratamientos, los animales fueron pesados cada quince días, para ajustar la ración alimenticia proporcionada y conforme murieron fueron substituidos e identificados, para no ser tomados en cuenta para la evaluación histológica. La identificación se realizó con tinta china infiltrada subcutáneamente con jeringa de insulina.

Después de dos meses al no observarse mortalidad en los grupos de prueba, se realizó un muestreo aleatorio de 5 peces por grupo. Los cuales fueron revisados macroscopicamente y sacrificados por corte de medula, posterior a esto se le efectuó un corte longitudinal en la pared abdominal, que iba del ano al itmo (unión de los opérculos) a la altura de branquias, un segundo corte que iba del ano al opérculo dorsalmente en forma semicircular, se realizó un tercer corte que iba del opérculo al itmo. Esto se hizo con el fin de dejar expuestas las vísceras. En cráneo se retiró piel, músculo y pared ósea para dejar expuesto el encéfalo.

Una vez hecho lo anterior los peces fueron depositados en frascos identificados que contenían formalina al 10% para que se fijaran y posteriormente se obtuvieran fragmentos de branquias, hígado, riñón, bazo, estómago, intestino, ojo y encéfalo, los cuales fueron procesados e incluidos en bloques de parafina para ser cortados a 4 micrómetros de

espesor y ser teñidos con la tecnica de rutina Hematoxilina-Eosina (12). En algunos casos se usaron tinciones especiales: P.A.S., VON KOSSA, Rojo Congo.

Los datos obtenidos en el estudio histologico fueron analizadas estadisticamente aplicando la Prueba Exacta de Fisher**.

** Los Datos se analizaron por Computadora con el Programa EPI INFO VERSION 5 (1990).

RESULTADOS.

Una vez que se realizó el muestreo aleatorio y la observación de los cortes histológicos de los 25 peces, se encontró que las lesiones presentes en todos los grupos fueron:

Hiperplasia lamelar y presencia de protozoarios en branquias, calcificaciones en riñón y presencia de pigmento hemático en bazo.

Además se encontraron otro tipo de lesiones, en forma independiente, como fueron: Infiltración de linfocitos y heterófilos en la submucosa con presencia de un protozoario en estomago. Intestino con heterófilos en submucosa y la presencia de protozoarios. Necrosis de la grasa peripancreática. Infiltrado de heterófilos en grasa periorbitaria, edema corneal y ganglioneuritis. Presencia de heterófilos perirrenales.

La distribución por grupos y la proporción de los hallazgos de éstas lesiones se especifica en el cuadro No 1.

Al analizar los datos obtenidos con la Prueba Exacta de Fisher no se encontró diferencia significativa entre los cuatro grupos de prueba y el grupo control.

CUADRO 1.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS.

ORGANO	LESION	GRUPO				
		A	B	C	D	E
BAZO	Presencia de pigmento hemático.	2/5	3/5	0/3	1/4	2/3
ESTOMAGO	Infiltración discreta en submucosa de linfocitos y heterófilos.	3/5	0/5	0/3	0/4	0/5
	Quiste parasitario.	1/5	0/5	0/3	0/4	1/5
INTESTINO	Heterófilos en submucosa.	1/5	0/5	0/3	0/4	1/5
PANCREAS	Necrosis peripaneocrítica.	1/5	0/5	0/3	0/4	0/5
RIÑON	Presencia de calcio.	5/5	5/5	2/3	2/3	4/4
	Heterófilos peritubulares.	0/5	0/5	0/3	0/4	1/4
BRANQUIAS	Hiperplasia de la punta de las lamelas.	4/5	4/5	3/4	2/4	5/5
	Mononucleares en la base.	5/5	2/5	0/4	0/4	0/5
	Estructuras parasitarias.	3/5	2/5	2/4	1/4	5/5
GLOBO OCULAR	Infiltración de heterófilos en grasa periorbitaria.	1/5	0/5	0/3	0/3	0/5
	Edema corneal.	0/5	0/5	0/3	1/3	0/5
	Ganglioneuritis.	1/5	0/5	0/3	0/3	0/5

FRECUENCIA / No. DE MUESTRA

DISCUSION.

De acuerdo con los resultados obtenidos del estudio microscopico y su analisis estadistico revelan que las lesiones no estuvieron relacionadas con la aplicacion de las sustancias sometidas a prueba. No observándose efectos tóxicos, en la tilapia, a dosis posologicas recomendadas como promotor de crecimiento de 200 ppm de Bacitracina zinc, 200 ppm de Virginiamicina, 500 ppm de Nitrovin y 300 ppm de Carbadox durante 2 meses. Además no se observó influencia negativa en la condición de salud de los peces. A diferencia de los datos encontrados en el trabajo preliminar sobre Virginiamicina donde se utilizaron 13 ppm, 30 ppm, 53 ppm y 173 ppm, y se reporta retraso en el crecimiento (11).

Por otro lado es importante señalar que la muestra analizada fue muy pequeña, por lo que se recomienda que para trabajos posteriores el número de animales sea mayor al que se utilizó en este trabajo. Y que el tiempo de utilización de los promotores de crecimiento sea por un periodo de tiempo mayor, ya que el Carbadox se considera como un producto de riesgo genetico, hay reportes de su efecto hepatocarcinogénico en ratones con una aplicación intraperitoneal y oral desde su nacimiento hasta un año (28), en este caso el trabajo se realizó con crias y no con alevines. En cerdos se menciona que a dosis de 10 mg/Kg produce retraso en el crecimiento y a 100 ppm durante 10

semanas retrasa el crecimiento y provoca deshidratación (29).

Es recomendable que se realicen estudios de cada uno de los promotores de crecimiento a diferentes dosis, tomando como máximas las dosis utilizadas en este trabajo y enfatizar sobre los datos de ganancia de peso, tamaño, metabolitos residuales y costo.

En cuanto a los hallazgos patológicos encontrados se puede decir que: Las branquias por su localización están expuestas a sufrir cambios por efectos de irritantes externos como metales pesados y pesticidas provocando hiperplasia lamelar (20), pero las prácticas sanitarias llevadas a cabo y la utilización de agua potable eliminan la posibilidad de una causa semejante. Sin embargo el encontrar protozoarios adheridos a las lamelas secundarias es una indudable causa de dicha lesión (18). Los parásitos encontrados son esporozoarios cuyo esquizonte está fuertemente adherido al epitelio lamelar por lo que el cambio de agua no les afectó y el hecho de encontrarlos en todos los lotes sugiere una parasitosis de origen, en el centro donador.

Existen varios factores que predisponen a la presencia de calcio en riñón como altas concentraciones de anhídrido carbónico en el agua, alimentos secos, raciones alimenticias mal balanceadas en cuanto a Ca^{++} y Mg^{++} , entre otras (20).

El agua con la que se cuenta en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M. es potable y presenta 143.2 ppm de Carbonato de calcio⁺, y en consecuencia producir la presencia de calcio en riñón. Los hallazgos pretratamiento indican que el agua de la granja piscícola "El Rodeo" aparentemente presenta características semejantes.

La manipulación de los peces en un ambiente seco como la que se llevo a cabo en este bioensayo puede producir una hipertensión por efecto de la presión opercular sobre vasos branquiales lo que conduce con frecuencia a hemorragias capilares y actividad de los macrofagos lo que explicaria la presencia de pigmento hemático en bazo (19).

Las lesiones incidentales pueden tener una causalidad variada como la reacción inflamatoria en estómago e intestino y el hallazgo de protozoarios en ambas localizaciones.

En peces la inflamación se caracteriza por su falta de especificidad y la presencia de heterófilos perirrenales, periorbitarias y la ganglioneuritis pueden deberse a varias causas (20). Las cuales en este caso no pudieron determinarse.

⁺ Determinada con el Reactivo AQUAMECK para Pureza de agua.

LITERATURA CITADA.

1.- Aramburu, L.C.: Evaluación de Dietas para Cerdos adicionadas con Glaquinox a 4 dosis diferentes en la Crianza Comercial. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. (1985).

2.- Camps, D.M.: Utilización de Promotores de Crecimiento en Dietas para Pollos de Engorda. Rev. Cubana de Cien. Avi. 10:1-7 (1985).

3.- Cervantes, F.M.A.: Efecto del Nitrovin en Crecimiento de Carpas (Ciprinus Carpio, var. carnunis). Tesis de Licenciatura. Fac. de Cien. Universidad Nacional Autónoma de Mexico. Mexico, D.F. (1991).

4.- Chreňo, O.: Vyhľadavanie mutagénne aktívnych metabolitov nitrovinu pomocou biologických testov. Biol. Chem. Vet. XXIII:241-249 (1987).

5.- De Naurrete, I.M.: Alimentación Básica y Desarrollo Agroindustrial. F.C.E. México 1977.

6.-Espinosa. de los M.J. y Labarto, U.: Nutrición Acuicola I. COACYT. (1987).

7.- Frydrych, Z. Heger, J., Ševčík, B.: Mechanismu působení stimulatorů růstu u monogastrických zvířat. Biol. Chem. Vet. XXIII:11-25 (1987).

8.- Gandalovicova, D. y Sykora, I.: Cyadox a Carbadox - multigenerční studiena Kryzach. Bio. Chem. Vet. XXII: 63-71 (1986).

9.- García, M.L.J.: Estudio de la Patología, Parasitología y Bacteriología en Tilapias: Oreochromis aureus y O. Mossambicus en la Laguna de Amela, Tecoman, Col. Tesis de Maestría en Ciencias Veterinarias. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F (1991).

10.- Hoy, T.; Horsberg, T.E. : Absorción an distribution of 14 C-Bacitracin in rainbow trout (Salmo gairdneri) after a single oral dose, as absorve by whole body autoradiography. Coll. Vet. Met. Oslo Norway. Farmacology and toxicology 64:261-265 (1989).

11.- Leo, A.S.: Estudio preliminar del efecto de la virginamicina como promotor de crecimiento en O. mossambicus (Peters 1852). Tesis de Licenciatura. Fac. de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. (1991).

12.- Luna, G. L.: Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute Of Pathology . Mc Graw-Hill. Third Edition (1988).

13.- Marotta, E. y Lagreca, L.: Empleo de antibióticos en la alimentación del cerdo y su influencia sobre la productividad. Vet. Arg. 11:14 (1985).

14.- Meder, V.S.: Revisión bibliográfica sobre los antibióticos promotores del crecimiento de los animales domésticos. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. (1981)

15.- Nwghomw, S.J : Poor growth, episodic paralysis and adenocortical injury in swins after accidental olaquinox overdosage. Vet.Rec. 29:554-555 (1986).

16.- Nastuneak, J.; Kolouch, F.Vaňová, L., Dvořák., Ševčík, B.: Sledovani trimesicni toxicity cyadoxu v porovnanis olachindoxem u laboratorniho potkana. Biol. Chem. Vet. XXII: 367-380 (1986).

17.- Prado, G.L. : Acuicultura Continental, Primera edición, Salvat Edit S.A. (1951).

18.- Reichenbach-Klinke, H.H.: Claves para el Diagnóstico de las Enfermedades de los peces. Acribia, España 1976.

- 19.- Ribelin, W.E. y Migaki, G.: The Pathology of Fishes. The University of Wisconsin 1975.
- 20.- Roberts, R.J.: Patología de los peces. Ediciones Mundi-Prensa, Madrid, 1981.
- 21.- Rubin, R.R.: La piscifactoria, cria industrial de los peces de agua dulce. Cia Edit. Continental 3a impresión, 1979.
- 22.- Šestáková, I. y Škarka, F. : Stanovení vezidví slovcenin chinoxalinove strucky po aplikaci stimulatoru typu chinoxalin 1-4-N-dioxido. Biol. Chem. Vet. XXIII: 445-465 (1987).
- 23.- Ševčík, B.; Straková, J.: Subchonické toxicita cs olachindoxu u prasat. Biol. Chem. Vet. XVIII: 211-221 (1982).
- 24.- Šrám, J.; Fernandez, S.R. y Kočíšova, J.: Dominantní letátní mutace u samic myši po perorální aplikaci cyadřu a olachindoxu. Biol. Chem. Vet. XXII: 29-35 (1986)

25.- Srám, R.J.; Fernández, S.R. y Kocisova, J.: Vliv dlouhodobé perorální aplikace Cyadoxu a Olachindoxu na frekvenci dominantních letálních mutací a abnormalit u myši. Biol. Chem. Vet.: 37-46 (1986).

26.- Sumano, L.H. y Ocampo, C.F. : Farmacología Veterinaria. McGraw-Hill 1988.

27.- Sykora, I. y Vortel, V.: Postnatální karcinogenní studie cyadoxu a carbadoxu. Biol. Chem. Vet., XXII: 53-62 (1986).

28.- Tejnora, J. Poláček, L, Pokorný, M., Škarka, P., Šestáková, J., Párová, J., Par, O.: Použití notrovinu u pstruhů duhových a Kapru. Biol. Chem. Vet. XV: 295-305 (1984).

29.- Van der Molen, E.J.: Pathological Effects of Carbadox in Pigs with Special Emphasis on the Adrenal. J. Comp. Path 98: 55-66 (1988)

30.- Velazquez, A.F.: Evaluación de la Bacitracina como promotor de crecimiento en Tilapia (Oreochromis sp.). Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. Mexico, D.F. (1991).