

87
201



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES DE CUAUTITLAN



ESTUDIO PRACTICO DE LA UTILIDAD DEL ACIDO NALIDIXICO INYECTABLE EN LA TERAPEUTICA AVIAR

DIRECTORES DE TESIS:

M.V.Z. AGUSTIN ARJURO RAMIREZ VAZQUEZ

M.V.Z. ARIEL ORTIZ MORALES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Médico Veterinario Zootécnista

P R E S E N T A

JOAQUIN VAZQUEZ MALDONADO

MEXICO, D. F.

1990.

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 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.

CONTENIDO

I.-	RESUMEN
II.-	INTRODUCCION
III.-	MATERIAL Y METODOS
IV.-	EXPOSICION O RESULTADOS
V.-	DISCUSION
VI.-	CONCLUSIONES
VII.-	RECOMENDACIONES
VIII.-	BIBLIOGRAFIA

I.- RESUMEN

El presente trabajo tuvo la finalidad de estudiar y evaluar la utilidad del ácido nalidixico en su presentación inyectable como un recurso mas dentro de la terapéutica avícola.

El producto se probó en cinco granjas de engorda situadas en diferentes puntos del área metropolitana y se desafió contra diversos padecimientos (colibacilosis, streptococosis, E.R.C.).

El total de aves tratadas con ácido nalidixico fue de 20,860 y sus edades fluctuaron de los cuatro días de nacidas a las seis semanas.

Primeramente se efectuaron pruebas de toxicidad para calcular la dosis letal 50% (DL-50) de modo que se tuviera un margen de seguridad en las dosificaciones, así como de observar la toxicidad real del producto en las aves.

Después se procedió a realizar las diferentes pruebas terapéuticas a las dosis recomendadas, con la posterior evaluación de los animales, tanto antemortem como postmortem.

Se pudo concluir que el ácido nalidixico inyectable al 2.5% es un quimioterápico de gran utilidad en el tratamiento de ciertas enfermedades frecuentes en las granjas avícolas del Valle de México, ya sea como tratamiento principal o como medicamento secundario, en el caso de la enfermedad crónica respiratoria. También se comprobó que el producto es muy seguro en su aplicación, ya que una posible sobredosificación por error no representa peligro de intoxicación (el margen de seguridad es de cinco veces la dosis normal).

II.- INTRODUCCION

En el Valle de México se produce aproximadamente el 25% del pollo de engorda a nivel nacional lo que corresponde a 110 millones de aves al año. Por ser la ciudad de México el mercado mas grande de la república Mexicana se ha propiciado una multitud de factores negativos tales como problemas de abastecimiento de los alimentos balanceados y un gran tráfico entre granjas que equivale a una situación peligrosa en lo concerniente a la prevención de enfermedades (14, 25).

Es innegable la necesidad de alimentar de manera eficiente a la población nacional, sin embargo errores de planeación económica y de medidas zoonosanitarias impiden que esta eficiencia sea alcanzada. Encuestas realizadas en el Valle de México y lugares circunvecinos revelan que las enfermedades infectocontagiosas de índole respiratorio son las que mayores mermas económicas ocasionan a los productores, aunque algunas infecciones de tipo entérico contribuyen también a acrecentar dichas pérdidas (20).

A continuación se presentan datos estadísticos acerca de las enfermedades mas comunes en el Valle de México desde 1963 a 1985:

Cuadro 1

Frecuencia relativa de las enfermedades aviáres mas comunes en el Valle de México.

1. Tifoidea aviar
2. Enfermedad de Newcastle
3. Enfermedad respiratoria crónica
4. Complejo leucosis

5. Enteritis inespecifica
6. Coccidiosis intestinal
7. Coriza infecciosa
8. Coccidiosis cecal
9. Helmintiasis (Ascáridos)
10. Pulorosis

*Cortéz Miranda Ernesto. Contribución al estudio estadístico de la frecuencia relativa de las enfermedades entre si en el Valle de México. FNMVZ-UNAM. Tesis profesional. 1963.

Quadro 2

Distribución de frecuencia de 5855 diagnósticos emitidos en: Departamento de Producción Animal: Aves, durante 1968-1971.

(FMVZ-UNAM).

Diagnóstico	No. diagnósticos	%	importancia
Colibacilosis	1285	21.9	1
Aerosaculitis	513	8.7	3
Enf. Newcastle	435	7.4	5
Enf. Resp. Crónica	319	5.4	7
Bronquitis infecciosa	130	2.2	10
Coriza infecciosa	106	1.8	11
Laringotraqueitis	103	1.7	12
Aspergilosis	37	.6	19
Cólera aviar	33	.5	20

*López Coello Carlos. Tesis profesional. 1977

Cuadro 3

Distribución de frecuencia de 3708 diagnósticos emitidos en: Departamento de Producción Animal: Aves durante 1972-1975. (FMVZ-UNAM).

Diagnóstico	No. casos	%	Importancia
Colibacilosis	904	24.3	1
Enf. resp. crónica	261	7	3
Enf. Newcastle	205	5.5	5
Bronquitis inf.	90	2.4	7
Laringotraqueitis	79	2.1	8
Coriza infecciosa	73	1.9	10
Aspergilosis	51	1.3	13
Aerosaculitis	4	.1	35

*Ma. de la Luz Charles Noriega. Análisis estadístico de los casos clínicos presentados al departamento de producción animal Aves durante los años 1972-1975. FMVZ-UNAM. Tesis profesional. 1977.

Cuadro 4

Frecuencia en orden decreciente de enfermedades que afectan el aparato respiratorio, emitidos en el Departamento de Producción Animal Aves, en los años 1981, 1982, 1983.*

1981	%	1982	%	1983	%
Colibac.	27.3	E.R.C.	16.1	Colibac.	18.6

1981	%	1982	%	1983	%
E.R.C.	3.9	Asperg.	5.6	E.R.C.	9.5
E.N.C.	2.3	Laringo.	4.7	E.N.C.	4.8
B.I.	1	E.N.C.	3.7	B.I.	3.7
Asperg.	.6	B.I.	2.8	Asperg.	3.3
Laringo.	.6	Coriza inf.	1.9	Coriza inf.	2.7
Coriza inf.	.4	Còlera aviar	.2	Laringo.	2.3
				Còlera aviar	.3

*Tomado parcialmente de: Mosqueda Taylor Angel. Análisis y perspectivas de patología aviar en México. VII ciclo int. de conf. sobre avicultura. Colegio postgraduados.

Cuadro 5

Enfermedades respiratorias diagnosticadas en 1985 en el Departamento de Producción Animal Aves. FMVZ-UNAM.

Enfermedad	No. casos
Colibacilosis	50
E.R.C.	42
E.N.C.	27
Aspergilosis	26
Laringotraqueitis	18
Bronquitis infecciosa	17
Coriza infecciosa	9
Còlera aviar	3

3500=Número total de casos.

Es indiscutible que los manejos de vacunación rutinarios para la prevención de enfermedades tales como Newcastle, Laringotraqueitis y Bronquitis Infecciosa entre otras son totalmente indispensables, sin embargo también provocan ciertas reacciones que predisponen a los animales a contraer otro tipo de infecciones bacterianas como la Enfermedad Respiratoria Crónica, que como se observa en los cuadros estadísticos, ha cobrado una importancia enorme durante los últimos años en nuestro país. En las aves en crecimiento produce pérdidas económicas por: retraso en el desarrollo, disminución de la eficiencia alimenticia, aumento de la mortalidad, aumento de aves de desecho y decomisos en el rastro (20).

En aves de postura, sean comerciales o reproductoras ocurre descenso en la producción de huevo, peaks de postura subóptimos, disminución de la incubabilidad, aumento en los porcentajes de mortalidad y aves desechadas (20).

El germen de este y otros padecimientos han venido presentando un aumento gradual de resistencia a los antibióticos y agentes quimioterápicos en general, en parte por el uso indiscriminado de éstos al no prescribirlos adecuadamente contra los agentes causales específicos y a las dosis adecuadas, además de la negligencia de los propios avicultores (9).

Muchas de las sustancias antimicrobianas aún en uso, que en su tiempo fueron medicamentos excepcionales contra diversas enfermedades, actualmente no ofrecen los mismos resultados. Es por ello que la investigación en el campo de la farmacología ha

obtenido mas impulso en el desarrollo de nuevas sustancias antimicrobianas, y la utilización de otras ya conocidas pero poco usadas o no empleadas en absoluto. El porqué de este desuso es muy variado: Su elevado costo, su alta toxicidad, desconfianza en la efectividad del producto, desconocimiento de su existencia, la costumbre o tradición de emplear sustancias clásicas pero no tan eficientes, etc (9).

Es sabido que en medicina veterinaria sólo son utilizados un número escaso de antimicrobianos, algunos de los cuales son ya obsoletos, por lo que es de suma importancia conocer y trabajar con nuevas sustancias que comprueben su efectividad, baja toxicidad y costo razonable (9).

El ácido nalidixico en particular es un moderno agente quimioterápico, poco usado en medicina veterinaria en general y avícola en particular. Descubierto a principios de los años sesenta no fué sino hasta diez años mas tarde cuando se inició su comercialización intensiva en medicina humana, no habiendo antecedentes en medicina veterinaria (6).

La inquietud por conocer y trabajar con este producto nació de los reportes de múltiples antibiogramas que señalaban al ácido nalidixico como tratamiento de primera o segunda opción. Debido a los costos y a la dificultad para administrarlo en agua de bebida se llevó a efecto su solubilización para administrarlo en forma parenteral y de esta forma aumentar su aprovechamiento por parte del ave y por supuesto bajar su costo.

Descripción del ácido nalidixico:

Es un agente quimioterápico derivado de la naftiridina. Es un polvo cristalino casi incoloro o de color crema pálido, inodoro. Contiene no menos de 98% ni mas de 102% de C H N O (ácido nalidixico). Es soluble en cloroformo y soluciones de hidróxidos alcalinos. Ligeramente soluble en acetona, benceno y acetato de etilo. Muy poco soluble en alcohol al 95% y éter. Insoluble en agua (4, 5, 13, 23, 26).

Nombres químicos y sinonimias:

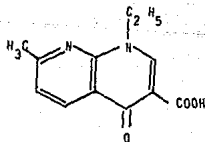
Acido 1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-ona-3-carboxilico;

Acido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxilico;

Acido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxilico;

Nalidixanum; (4, 13, 19, 26).

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:

C H N O
12 12 2 3

Peso molecular:

232.24

Actividad antimicrobiana:

El ácido nalidixico posee una actividad bactericida o bacteriostática, según la concentración a la que se encuentre. Actúa principalmente sobre microorganismos gramnegativos como Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus, Salmonella y Shigella, Haemophilus influenzae, Enterobacter aerogenes, siendo poco susceptible Pseudomonas aeruginosa. Concentraciones mucho mas altas del medicamento son requeridas para microorganismos grampositivos, pero su actividad es menor: Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis y el género Clostridium (casi insensible) (3, 8, 9, 15, 16, 24).

Mecanismo de acción:

El ácido nalidixico es un potente inhibidor de la síntesis de ADN al interferir en enzimas específicas. Este dato es sorprendente ya que al ser un producto de carga negativa, no cabría esperar que se uniera al ADN que posee cargas fuertemente negativas, sin embargo estudios in vitro en cultivos de Escherichia coli así lo han demostrado (2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 24).

Además de deprimir la síntesis de ADN como efecto primario, también causa la destrucción del ADN preexistente. Tiene poco efecto en la síntesis de ARN. No inhibe la ADN polimerasa I, II o III in vitro, tampoco inhibe una Escherichia coli mutante carente de la enzima primaria de replicación, y tampoco tiene ningún efecto sobre las enzimas relacionadas en la biosíntesis de nucleótidos (2, 7, 12, 16, 24).

Se ha encontrado que su actividad degradante del ADN comienza en la bifurcación de la replicación, y tanto el ADN preformado como el recién sintetizado son degradados juntos. Además de las enzimas relacionadas en la síntesis de ADN y en la replicación, mencionadas anteriormente, la droga no tiene efecto sobre la ADN ligasa y en ciertas nucleasas, pero reportes recientes sugieren que hay inhibición de una ATPasa relacionada en la síntesis de ADN (7).

No tiene un efecto comparable en organismos eucarióticos y por eso es selectivamente tóxico a los procarióticos a pesar de que inhibe la biogénesis mitocondrial y cloroplástica, indicando que la replicación de ADN en organelos derivados de los organismos procariotes y eucariotes es similar (7).

No existe resistencia cruzada con otras drogas antimicrobiales. Microorganismos resistentes pueden emerger durante la terapia, sobre todo si ésta es prolongada (18).

Absorción:

Se absorbe fácilmente por todas las vías. Aparece en la sangre antes de los treinta minutos de la ingestión y el nivel plasmático máximo es a las dos horas (en humanos). En las aves el tiempo medio de absorción es de 8 horas y la eliminación es mas lenta (10, 16).

Metabolismo y excreción:

Se distribuye por todos los tejidos, especialmente en el riñón, pero a concentraciones menores que en el plasma sanguíneo. En el

organismo parte del ácido nalidixico sufre un proceso de oxidación, en donde primero se convierte en ácido 7-hidroxinalidixico, el cual conserva propiedades antibacterianas, y luego pasa a ser ácido dicarboxilico. El ácido nalidixico y su metabolito activo se conjugan con el ácido glucorónico en hígado, inactivándose (16, 10).

Se excreta por orina, donde 20% de la dosis administrada se elimina como ácido nalidixico y ácido 7-hidroxinalidixico, y un 60% en forma conjugada como glucorónidos inactivados y ácido dicarboxilico (16,10).

Toxicidad:

El ácido nalidixico es poco tóxico, pero puede causar reacciones adversas. La DL/50 en ratón es de cuatro gramos por kilo en 24 horas. En ratas la administración de 4 hasta 40 mg. por kilo por día durante un año no produjo alteración en el aspecto y comportamiento de los animales.

En humanos se presentan los siguientes trastornos:

Gastrointestinales.- Anorexia, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea.

Nerviosos.- Cefalea, parestesias, mareos, dolores musculares, excitación nerviosa, trastornos visuales, alucinaciones y convulsiones, observándose estos trastornos especialmente cuando hay insuficiencia renal. En niños pequeños se menciona hipertensión intracraneana.

Alérgicos.- Urticaria, edema angioneurótico, erupciones, prurito (2, 6, 10, 12, 15, 16,).

Usos:

Se emplea en el tratamiento de infecciones urinarias agudas o crónicas: Cistitis, pielonefritis, prostatitis, pielitis postpartum, infecciones causadas por cateterismo, uretritis. Gonorrea resistente a otros tratamientos, fiebre tifoidea, paratífus, diversas infecciones intestinales, diarrea y disenteria, salmonelosis y shigelosis en humanos. En aves se propone su uso para infecciones por salmonelosis, colibacilosis, coadyuvante en el control de gramnegativos asociados con enfermedad respiratoria crónica o aerosaculitis infecciosa, cólera aviar. Posee la ventaja de tener acción antipirética, que asociada a su efecto antiinfeccioso reduce la fiebre y mejora el estado de salud de los animales permitiéndoles con esto una ayuda para que mantengan el consumo de alimento y se reestablezcan con mayor rapidez (8, 9, 10, 12, 24,).

Contraindicaciones:

Debe emplearse con cuidado cuando existe insuficiencia renal (10, 16).

III.- MATERIAL Y METODOS

El material empleado: Acido nalidixico inyectable al 2.5% (Nalidixyn-Vrot, frasco de 500 ml.), jeringas automáticas y agujas para su aplicación, así como separadores de malla ciclónica para aislar a los animales tratados con el producto.

Se localizaron granjas situadas en el Valle de México con problemas específicos en los cuales se señalaba la utilización del ácido nalidixico como posible tratamiento, (antibiogramas).

Se tomó un número representativo de animales al azar en cada una de las granjas, y en dos de los casos se trabajó con casetas completas. Se aislaron los animales escogidos dentro de las mismas casetas para observarlos y evaluarlos en el mismo habitat, de modo que se pudiera comparar la respuesta al tratamiento tanto de los animales que recibieron el ácido nalidixico como de los que recibieron algún otro tipo de fármaco.

En las pruebas de toxicidad del producto, los animales utilizados fueron trasladados a instalaciones específicas para su observación así como para examinarlos ante y postmortem, (cuarto aislado y desinfectado con temperatura ambiente constante).

Las granjas en las que se trabajó fueron las siguientes:

Nombre	Capacidad	Localización	Animales tratados
San Fermin	60,000 aves	Sta. Catarina Tláhuac	800
La Loma	27,000 aves	Tecamac, Edo. Mex.	5,000
San Miguel	80,000 aves	Sta. Catarina Tláhuac	35
La Reyna	14,000 aves	Sn. Vicente Chicoloapan	25
Yautepec	60,000 aves	Yautepec, Morelos	15,000
		Total de aves tratadas:	20,860

IV. - EXPOSICION O RESULTADOS

Prviamente a la realizaci3n de las pruebas de desafio con el acido nalidixico se efectuaron otras de toxicidad para verificar en primer t3rmino la seguridad del producto a las dosis recomendadas, asi como determinar la DL-50 en las aves y comprobar la baja toxicidad del producto, como lo seala la literatura. La primera prueba de toxicidad se realiz3 en 30 aves de dos semanas de edad procedentes de la granja "San Miguel", situada en la colonia Santa Catarina, delegaci3n de Tláhuac, en M3xico D. F. (capacidad de la granja: 80,000 aves de engorda). Se seleccionaron aves clínicamente sanas y con un peso uniforme de 200 gramos con el fin de obtener mayor exactitud en los resultados.

Las 30 aves fueron tomadas de la caseta n3mero 3 (en total son 8 casetas) y se apartaron de las dem3s aves dentro de la misma instalaci3n por medio de separadores de malla.

La dosificaci3n recomendada de acido nalidixico es de 25 a 50 mg. por kilo de peso, recordemos que el producto en cuesti3n se encuentra a una concentraci3n del 2.5% , por lo tanto la dosis del f3rmaco es de 1 a 2 ml. por kilo de peso.

La prueba se realiz3 de la siguiente manera:

Se dispusieron 6 lotes de 5 aves cada uno a las cuales se les administraron diferentes cantidades del medicamento por via subcut3nea en la regi3n del cuello, cada lote qued3 como sigue:

Lote # 1.- Se le administr3 0.2 ml. (25 mg./kg; dosis normal).

Lote # 2.- Se le administr3 0.3 ml. (37.5 mg./kg.).

- Lote # 3.- Se le administró 0.4 ml. (50 mg./kg.).
- Lote # 4.- Se le administró 0.5 ml. (62.5 mg./kg.).
- Lote # 5.- Se le administró 0.7 ml. (87.5 mg./kg.).
- Lote # 6.- Se le administró 1.0 ml. (125 mg./kg.).

Observaciones:

Las aves inoculadas con el fármaco a la dosis normal recomendada, así como las inoculadas con las subsecuentes 3 dosis (0.3, 0.4 y 0.5 ml.) no sufrieron cambios aparentes de comportamiento, su consumo de alimento y agua no disminuyó ostensiblemente, siendo totalmente normal después de dos horas de haber recibido la inyección.

Las aves inoculadas con el fármaco a la dosis de 0.7 ml. (87.5 mg./kg.) mostraron un leve decaimiento, sobre todo dos de los animales, los cuales tuvieron un leve periodo de postración y somnolencia. Los otros 3 animales no se postraron pero su consumo de agua y alimento bajó marcadamente.

Los 5 pollos a los cuales se les administró la dosis de 1 ml. (125 mg./kg.) mostraron postración, decaimiento, somnolencia y su consumo tanto de agua como de alimento desapareció por completo. Las aves de los lotes 1, 2, 3 y 4 se mostraron aparentemente normales durante las 48 horas subsiguientes a la prueba, y ninguna reacción secundaria fué observada.

Las aves a las que se administró la dosis de 0.7 ml. recuperaron su estado normal de 4 a 5 horas después de la inyección y tampoco se observó ninguna reacción secundaria.

En cuanto a aquellos animales que recibieron la dosis mas alta y que lógicamente fueron los que sufrieron las reacciones mas fuertes, también recuperaron su estado fisico normal aproximadamente de 6 a 8 horas después de la inyección, excepto uno de ellos el cual murió 12 horas después. A la necropsia se encontró en este animal un edema muy marcado en la región cervical, así como residuos pequeños del medicamento en forma de grumos blanquecinos. Los órganos de las cavidades torácica y abdominal no sufrieron cambios patológicos aparentes.

Los animales restantes fueron mantenidos en observación por espacio de tres semanas durante las cuales no se observó ningún signo colateral como consecuencia de la prueba, su consumo de agua y alimento fueron totalmente normales llegando a la quinta semana de edad con un peso promedio de 950 gramos. Cuando los animales fueron sacrificados, no se encontró ninguna lesión o cambio patológico macro o microscópicamente.

Segunda prueba de toxicidad:

Una segunda prueba fué realizada en 5 aves de 2 y media semanas de edad y un peso uniforme de 265 gramos. A estas aves se les administró 2 ml. (185.4 mg./kg.) de ácido nalidixico, lo que equivale a 7.41 veces la dosis normal. La administración fué por vía subcutánea en la región del cuello.

Los signos inmediatos a la prueba fueron los siguientes:

Los 5 animales presentaron postración, decaimiento, somnolencia y erizamiento de las plumas así como hacinamiento.

La primera muerte ocurrió aproximadamente 2 horas después de la prueba, lo único relevante que se encontró a la necropsia fué el edema en la región cervical.

La segunda muerte ocurrió cuatro horas después de la inyección, encontrándose la misma lesión característica que en el primer caso.

Sin embargo, los pollos sobrevivientes recuperaron gradualmente su buen estado físico, presentando excelente estado de salud a las 18 horas de la inyección, sin encontrarse en ninguno de ellos signo colateral alguno como consecuencia del experimento. Al cabo de ese tiempo el consumo de agua y alimento eran normales.

En el caso de las dos aves que murieron, se tomaron muestras de hígado y riñones para su examen histopatológico. El resultado de los exámenes de cada uno de los órganos no mostró lesiones o cambios patológicos, de hecho todos los órganos examinados resultaron completamente normales.

Resultados:

Como resultado de estas dos pruebas se ha podido concluir que la dosis usual de 25 a 50 mg./kg. es totalmente segura para los animales, no causa reacciones adversas en ellos y el stress producido por consecuencia de la inyección no propicia la disminución del consumo de agua y alimento en forma drástica, incluso la recuperación total a dicho stress ocurre en un lapso relativamente rápido (un par de horas).

También hemos podido observar que las aves pueden soportar

dosis de 125 mg./kg. de peso, equivalente a 5 veces la dosis normal, sin embargo ésta dosis puede resultar peligrosa e incluso mortal para aquellos animales que se encuentren muy débiles.

La determinación de la DL-50, la cual era otro de los puntos a investigar, no pudo ser obtenida con exactitud en éstos dos experimentos, tentativamente se pronostica que fluctúa entre 7.5 y 9.5 veces la dosis normal (187 a 237 mg./kg.).

Evaluando los resultados obtenidos, se comprobó que en efecto, el ácido nalidixico es un producto poco tóxico, el cual requiere de dosificaciones mucho más elevadas de las recomendadas para producir efectos adversos o la muerte de los animales.

PRUEBAS DE DESAFIO:

Primeramente se recabaron datos estadísticos de 51 antibiogramas realizados en los años 1988 y 1989 (fuente: U.N.A.M. Departamento de Producción Animal: Aves) de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

Casos totales.- 51

Casos sensibles al ácido nalidixico.- 36 (70.5%)

Casos resistentes al ácido nalidixico.- 15 (29.5%)

Fue sorprendente encontrar que varios de los casos examinados y reportados como sensibles al tratamiento con el ácido nalidixico provenían de diagnósticos en los que figuraba como etiología principal un organismo grampositivo; De hecho la mayoría de éstos casos se mostraron sensibles al medicamento mientras que sólo un número reducido presentó resistencia.

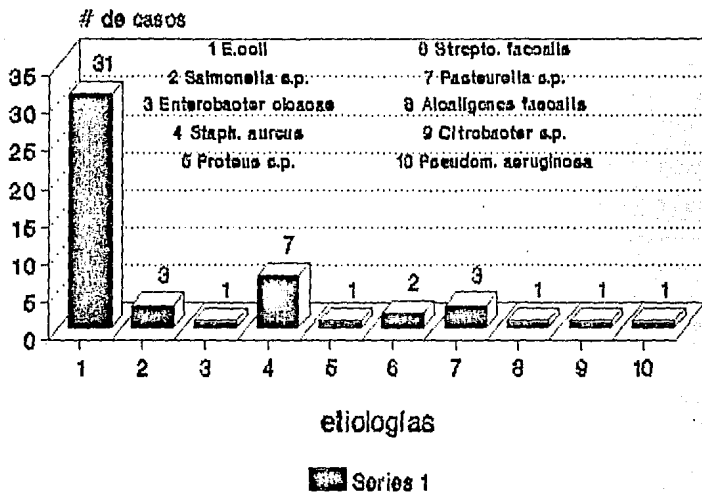
Antibiogramas

Organismo	No. casos	Casos sensibles	Casos resistentes
<i>E. coli</i>	31	22	9
<i>Salmonella s.p.</i>	3	2	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0
<i>Staph. aureus</i>	7	5	2
<i>Proteus s.p.</i>	1	1	0
<i>Strepto. faecalis</i>	2	2	0
<i>Pasteurella s.p.</i>	3	2	1
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1	0
<i>Citrobacter s.p.</i>	1	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1
TOTAL	51	36	15

Como se observa, el agente etiológico más común encontrado fue Escherichia coli, con 31 casos reportados (60.7% del total). Este germen está asociado con la enfermedad respiratoria crónica, agravando y acrecentando los signos y las lesiones en las aves, sin embargo también es capaz de producir por sí mismo diferentes estados de enfermedad entre los que se encuentran: infección del saco vitelino, colisepticemia, aerosaculitis, salpingitis, artritis y panoftalmítis, por lo que su importancia es mayúscula dentro de la producción tanto en pollo de engorda como en gallinas de postura (20).

Gráfica # 1

Frecuencia de los dif. Dx.



61 antibiogramas totales

La primera prueba de desafío se realizó en la granja "La Reyna", localizada en el poblado de San Vicente Chicoloapan, cercano a Los Reyes, en el estado de México.

La granja consta de 4 casetas con 3,500 aves de engorda línea Arbor Acres en cada una de ellas (total: 14,000 aves). La edad de las aves al inicio de la prueba era de 6 y media semanas; En las 4 casetas se presentaban signos que presumían una infección por Mycoplasma gallisepticum, entre los que se percibían: Estornudo profuso, estertores, postración, decaimiento y erizamiento de las plumas en algunas de las aves.

Cabe mencionar que aparte de los problemas respiratorios las aves también presentaban signos graves del Síndrome Ascítico. En general el estado físico de las aves mostraba falta de desarrollo.

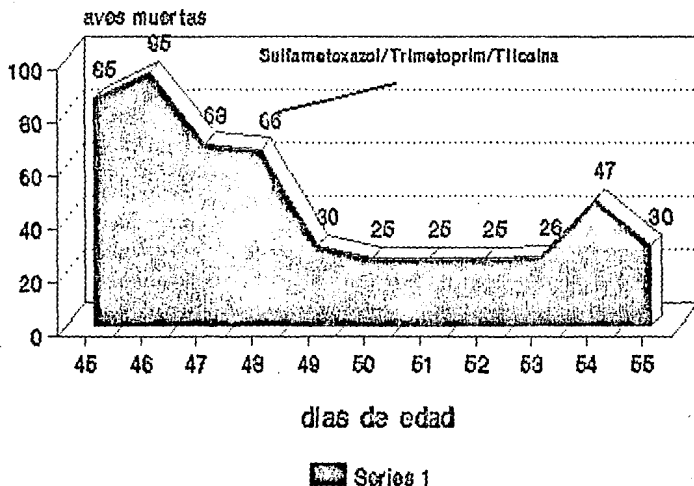
Se tomaron algunas aves que a la necropsia mostraron las siguientes lesiones: Aerosaculitis fibrino-purulenta, neumonía y en varios de los animales se encontraron los signos y lesiones clásicos de Ascitis: Edema subcutáneo, presencia de gran cantidad de líquido acumulado en cavidad abdominal e hidropericardio.

A las 6 y media semanas la mortalidad acumulada era de 3000 aves (21.4 %), principalmente debida al problema de Ascitis, aunque después se incrementó por el brote de E. R. C.

La caseta seleccionada para trabajar fué la número dos, la cual, como se observa en la gráfica siguiente, presentaba una mortandad demasiado elevada, pasando de un promedio de mortalidad de 20 aves por día a más de 60 a las 6 semanas.

Grafica # 2

Mortalidad granja "La Reyna". Caseta 2



Venticinco aves de 45 días de edad y un peso promedio de 1.2 kg. fueron seleccionadas, a las que se les aplicó 1.2 ml. de ácido nalidixico (25 mg./kg) por vía subcutánea en la región cervical. Asimismo se les administró tilosina a dosis de 40 mg./kg. Las demás aves de la caseta se trataron con tilosina y una combinación de sulfametoxazol y trimetoprim por vía oral a los 48 días de edad.

Con anterioridad las aves sólo habían sido tratadas contra el problema de Ascitis, por medio del sistema de restricción de alimento. Como se ve en la gráfica número dos, a los 45 días de edad la mortalidad diaria en la caseta se mostraba elevadísima hasta el inicio del tratamiento con tilosina, sulfametoxazol y trimetoprim, a los 48 días de edad, a partir de los cuales se redujo más de 50% (el tratamiento duró 5 días). La mortalidad, sin embargo siguió siendo muy elevada, mas ésta se atribuye al grave problema de Ascitis que los animales venían padeciendo desde sus primeros días de vida.

En cuanto a las aves tratadas con la combinación ácido nalidixico/tilosina, a los 45 días de edad, una sola muerte fué registrada, la cual ocurrió 4 días después del tratamiento.

La necropsia del ave reveló las lesiones características del Síndrome Ascítico.

El seguimiento de las aves terminó a los 55 días de edad, las cuales salieron de la granja a las 8 semanas y media, a los 60 días de edad, con un peso promedio de 1.9 kilos.

El porcentaje de mortalidad de las aves tratadas con tilosina/sulfametoxazol/trimetoprim hasta los 55 días de edad fué de 7.42%, mientras que el de los tratados con ácido nalidixico/tilosina fué de 4%.

SEGUNDA PRUEBA DE DESAFIO:

Así como la anterior, ésta prueba se realizó con el fin de evaluar la efectividad del ácido nalidixico como tratamiento de apoyo contra la E.R.C.

Esta segunda prueba fué efectuada en la granja "San Fermín", localizada en Santa Catarina, delegación de Tláhuac, D.F.

En este caso se trabajó con 800 aves de la caseta número 3 la cual tiene una capacidad total de 10,000 animales; Aquí se compararon los resultados del tratamiento ácido nalidixico/tilosina con los del resto de la parvada, que recibió un tratamiento a base de tilosina/kanamicina/ampicilina.

Datos preliminares: Las aves presentaban ligero estornudo, conjuntivitis, y algunas de ellas se mostraban deprimidas, aunque en términos generales el estado de salud de los animales no era grave. El consumo de agua y alimento había decrecido levemente, sin embargo al tratarse de los primeros estadios de la enfermedad las aves no presentaban subdesarrollo o deshidratación, pero la mortalidad empezó a aumentar de manera importante.

A la necropsia se encontró aerosaculitis fibrinopurulenta, sin más cambios patológicos de consideración.

El brote de la enfermedad se presentó al inicio de la tercera semana de edad y el tratamiento se inició exactamente a las cuatro semanas.

Los animales tratados con ácido nalidixico/tilosina recibieron las siguientes dosis: ácido nalidixico 25 mg./kg; tilosina 50 mg./kg. Los dos medicamentos se aplicaron mezclados por vía subcutánea en la región cervical. El resto de la parvada recibió el siguiente tratamiento por la misma vía:

Tilosina 25 mg./kg; Kanamicina 12.5 mg./kg; ampicilina 7.5 mg./kg.

Resultados.- Clínicamente, tanto los pollos tratados con ácido nalidixico/tilosina como los tratados con tilosina/kanamicina /ampicilina mostraron una mejora considerable, desapareciendo en pocos días tanto los signos como las lesiones de la enfermedad. Después del tratamiento se siguió la evolución de las aves durante 13 días hallándose los siguientes resultados:

Mortalidad de las aves en la caseta # 3 (no. de animales)

Semana	L	M	M	J	V	S	D
3	4	18	19	15	16	19	18
4	12*	4	2	4	3	5	3
5	3	2	6	11	2	5	3

*Tratamiento con tilosina/kanamicina/ampicilina.

Mortalidad de las aves tratadas con ácido nalidixico/tilosina:

Semana	L	M	M	J	V	S	D
4	0	1	0	1	0	0	0
5	0	0	0	0	1	0	0

Comparando la mortalidad porcentual de los dos tratamientos en el período comprendido entre el día siguiente a la aplicación de los mismos y el último día de seguimiento (día 13), los resultados son los siguientes:

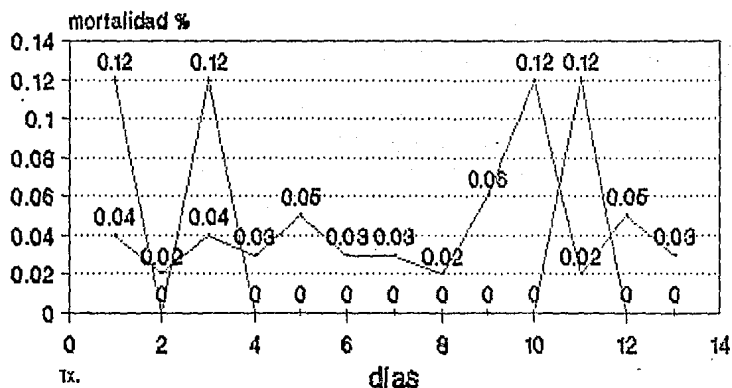
Tratamiento con tilosina/kanamicina/ampicilina: .59%

Tratamiento con ácido nalidixico/tilosina: .37%

En la gráfica número 3 se muestran las mortalidades comparativas por día de los dos tratamientos efectuados en la caseta número 3.

Gráfica # 3

Mortalidad porcentual comparativa granja "San Fermín".



— Tilos/Kana/Ampi. - - - Tilosina/A. Nalid

TERCERA PRUEBA DE DESAFIO:

Esta se realizó en la granja "La loma", situada en el municipio de Tecamac, Estado de México. La granja tiene una capacidad de 27,000 animales distribuidos en cuatro casetas.

En ésta ocasión se trató la totalidad de las aves de la caseta número 4 (5,000 pollitos de 5 días de edad), en los cuales se presentaba como único signo una mortalidad elevada y súbita.

Se tomaron cinco animales a los que se les realizó un examen bacteriológico, el cual reveló una infección de Streptococcus faecalis en saco vitelino. Además se les practicó un examen serológico que resultó negativo a Mycoplasma gallisepticum y Mycoplasma sinoviae en los cinco animales.

El tratamiento consistió en la aplicación de ácido nalidixico por vía subcutánea en la región cervical a la dosis recomendada de 25 mg./kg. A continuación se muestra la evolución de los animales desde el primer día hasta los 14 días de edad:

Semana	M	M	J	V	S	D	L
1	20	35	15	20	35*	13	60**
2	15%	14	10	5	4	5	10

*Tratamiento con ácido nalidixico.

**Animales ahogados.

%Vacunación vs. New Castle.

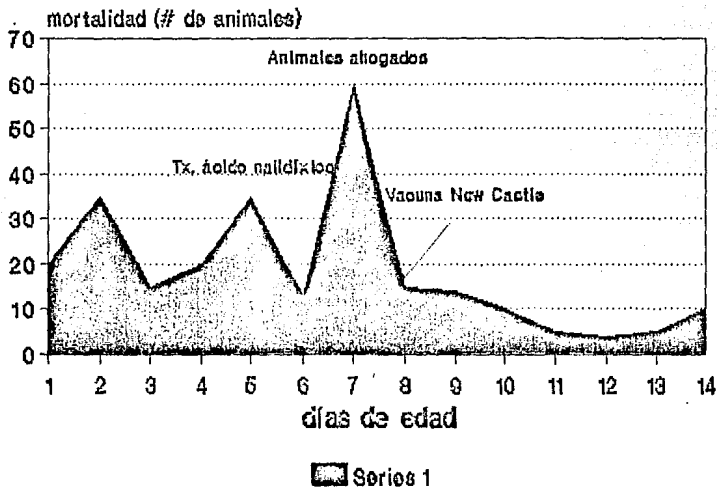
El número de animales muertos durante la primera semana fué de 198, equivalente a 3.9% de mortalidad en esos primeros siete días. Durante la segunda semana murieron 63 animales equivalentes al 1.2%.

Después del tratamiento con ácido nalidixico, se presentó el problema de ahogamiento en un alto número de pollitos, y al inicio de la segunda semana se vacunó contra New Castle, dos factores de stress que contribuyeron a que la mortalidad se mantuviera elevada, sin embargo en los días subsecuentes ésta disminuyó hasta los niveles "aceptables".

Se practicó un segundo examen bacteriológico en 4 aves a las dos semanas de edad, observándose un crecimiento nulo de Streptococcus faecalis o cualquier otro germen en ellas.

Grafica # 4

Mortalidad granja "La loma".



Caseta # 4

CUARTA PRUEBA DE DESAFIO:

Se realizó en la granja "Yautepec", en Yautepec, Morelos. La granja consta de cuatro secciones con 15,000 aves de diferentes edades en cada una:

Sección 1.- Aves de dos días de edad.

Sección 2.- Aves de dos semanas de edad.

Sección 3.- Aves de cuatro semanas de edad.

Sección 4.- Aves de seis semanas de edad.

El producto se probó en la sección 4, donde la mortalidad era significativamente elevada desde los primeros días de vida de los animales, los cuales presentaban signos que sugerían una infección por Mycoplasma gallisepticum. A la necropsia las aves mostraban aerosaculitis fibrinopurulenta.

Los animales fueron tratados por primera ocasión a las tres semanas de edad, con tilosina (40mg./kg.), estreptomycin (60mg./kg.) y neomicina (10mg./kg.) por vía parenteral, bajando la mortalidad un 50%, sin embargo ésta seguía siendo ligeramente elevada.

A las cinco semanas se realizó un examen bacteriológico a algunas de las aves encontrándose crecimiento de Escherichia coli a partir de hígado y bazo. El antibiograma reveló sensibilidad de la bacteria al ácido nalidixico, cloranfenicol, sulfas-trimetoprim y flumequina.

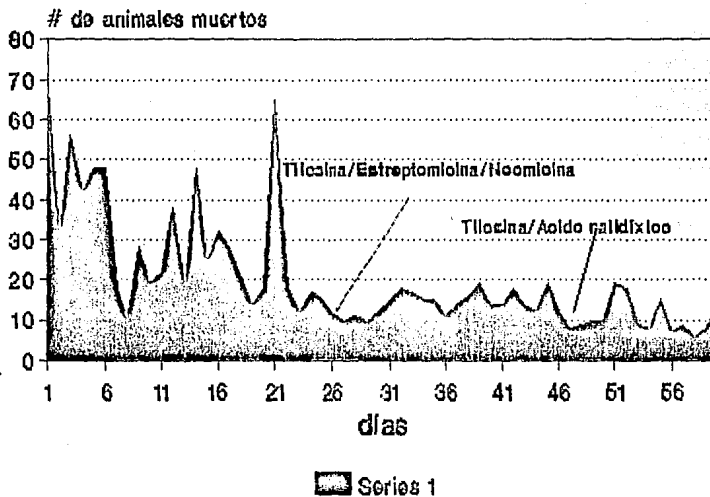
Se administró ácido nalidixico y tilosina a todas las aves de la caseta, vía subcutánea en la región cervical a dosis de 25 y 40 mg./kg. respectivamente.

La mortalidad acumulada antes del tratamiento con tilosina/estreptomycin/neomicina a las tres semanas de edad era de 5% (0.2% diario promedio). Después de la aplicación de dicho tratamiento la mortalidad bajó al 2% (0.1% diario promedio), y después de la aplicación de la combinación ácido nalidixico/tilosina descendió hasta 1.1% (0.07% diario promedio). Posteriormente como medida preventiva se aplicó el ácido nalidixico a las demás casetas de la granja.

La gráfica número 5 muestra la evolución de la parvada tratada (sección 4).

Grafica # 5

Mortalidad granja "Yautepec".



V.- DISCUSION

Los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas para la evaluación del ácido nalidixico inyectable al 2.5%, nos invitan a pensar que este producto tiene un gran potencial dentro de la terapéutica aviar, como un recurso relativamente nuevo pero poco aprovechado.

Los tratamientos efectuados contra Escherichia coli y Streptococcus faecalis, tuvieron una respuesta ampliamente satisfactoria, aún cuando en el caso del segundo, que es una bacteria grampositiva, el ácido nalidixico tiene una actividad menor que la comparada con organismos gramnegativos.

Como coadyuvante contra la Enfermedad Respiratoria Crónica demostró su eficacia, al controlar los gérmenes oportunistas que aumentan la severidad del padecimiento (principalmente E. coli), aunque en el caso de la granja "La Reyna" no se pudo observar con plenitud la verdadera efectividad del producto con respecto al tratamiento paralelo con tilosina/sulfametoxazol/trimetoprim, puesto que las mortalidades presentadas se debieron principalmente a la Ascitis tan grave que las aves padecían.

Referente a las pruebas de toxicidad, el amplio margen de seguridad que representa su dosificación lo hacen un antimicrobiano prácticamente inocuo para las aves. La DL-50 no pudo determinarse en este trabajo, puesto que las pruebas realizadas fueron insuficientes para este fin, por lo que trabajos posteriores pueden ser efectuados para tal determinación; Sin embargo se comprobó que la administración de 125 mg./kg. (5

veces la dosis normal) es segura para los animales pero poco práctica, incosteable y no recomendable. (el costo de tratamiento por kilogramo de peso a la dosis de 25 mg./kg. es de \$17.93).

VI.- CONCLUSIONES

1.- La actividad antimicrobiana del ácido nalidixico contra Escherichia coli se demostró con resultados altamente satisfactorios.

2.- Se observó la sorprendente actividad de este quimioterápico con respecto a Streptococcus faecalis, bacteria grampositiva de relativa resistencia al producto, haciendo énfasis en que fué utilizado a la dosis terapéutica normal recomendada.

3.- La ayuda que puede brindar este fármaco como tratamiento de apoyo en la Enfermedad respiratoria crónica, se evidenció en los trabajos realizados, en donde las infecciones por bacterias secundarias fueron controladas, si bien otros problemas complicantes (Ascitis) impidieron observar la verdadera evolución de los animales en uno de los casos.

4.- La baja toxicidad del producto ha sido comprobada y demostrada en las aves, que a las dosis normales no presentaron signo colateral alguno, e incluso se demostró que la administración de 5 veces la dosis normal por vía subcutánea no produce intoxicación de los animales.

Por otro lado, la DL-50 no pudo ser determinada en éste trabajo, sin embargo se calcula que fluctúa entre 185 y 225 mg./kg. (7.5 y 9 veces la dosis normal).

5.- Se observaron los buenos niveles terapéuticos del ácido

nalidixico en administración parenteral, evitándose la necesidad de una segunda aplicación, con el consiguiente manejo excesivo de los animales, muy poco recomendable.

6.- El ácido nalidixico puede ser mezclado con tilosina para la administración parenteral de los dos compuestos.

7.- En cuanto a los datos estadísticos obtenidos de los antibiogramas, se observó la sensibilidad que los principales organismos patógenos de las aves presentan ante ésta sal, incluyendo algunos organismos grampositivos.

8.- El costo del tratamiento por kilogramo de peso es razonable al compararse con otras sales, como se ve a continuación (administración por vía parenteral):

Sulfametoxazol y trimetoprim (Trimazol).- \$31.78/Kg.

Kanamicina (Kanamycin).- \$13.30/Kg.

Gentamicina (Gentamycin).- \$13.39/Kg.

Oxitetraciclina (Terramicina).- \$47.20/Kg.

Ampicilina (Fulmibac).- \$5.17/Kg.

VII.- RECOMENDACIONES

El ácido nalidixico puede ser utilizado como tratamiento principal o como tratamiento de apoyo, dependiendo del agente causal primario, y se puede administrar solo o combinado con otros antibióticos, principalmente macrólidos (tilosina), aminoglucósidos (kanamicina, neomicina, gentamicina) y ampicilina.

Se recomienda su uso en infecciones causadas por E. coli, organismo contra el cual ha demostrado gran actividad antimicrobiana.

A pesar de ser un quimioterápico de acción principal contra bacterias gramnegativas, también tiene efecto sobre ciertos gérmenes grampositivos, como Staphylococcus aureus y Streptococcus faecalis, gérmenes de asociación en diferentes padecimientos (Onfalitis, E.R.C. y otros problemas respiratorios), sin embargo se recomienda el uso de antibióticos específicos para este tipo de etiologías.

Al igual que los demás antimicrobianos, el ácido nalidixico debe ser utilizado con precaución, el uso indiscriminado podría propiciar el desarrollo de cepas bacterianas resistentes, su uso debe de ser restringido a aquellos padecimientos cuya etiología lo justifique.

Para su administración se deben de considerar factores como: Agente etiológico, gravedad del caso, si es una infección sistémica y edad de las aves, pues la administración parenteral puede resultar contraproducente en el pollo de engorda si éste

está a punto de salir al mercado, por las lesiones que se pueden presentar en la aplicación del producto, pudiendo ser causa de decomiso en el rastro, y la razón principal, referente a la salud pública. En este caso es recomendable no administrarse después de las 7 y media semanas de edad.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

VIII.- BIBLIOGRAFIA

1.- "Avian diseases". Published by the American Association of Avian Pathologists. Vol. 31 no. 4, october-december 1987. Págs. 705 a 711.

2.- Bevan A. John. "Fundamentos de farmacología". Editorial Harla S.A. de C.V. 2a. edición, México, 1982. Pág. 633.

3.- Brander G. C; Pugh D. M. "Veterinary applied pharmacology and therapeutics". Bailliere Tindall Publishing Co. 2nd. edition.

4.- Cámara Nacional de La Industria de Laboratorios Químico Farmacéuticos. "Fármacos 1973". Editado por el Comité de Fármacos, Comisión Técnico Consultiva. Págs. 228, 229, 230.

5.- Department of Pharmaceutical Sciences of the Pharmaceutical Society of Great Brittain. "Brittish pharmaceutical codex". The Pharmaceutical Press. 1973. Págs. 317 y 318.

6.- DiPalma Joseph R. "Drill's pharmacology in medicine". McGraw-Hill Book Co. 4th. edition, 1971. Pág. 1636.

7.- Edwards David. "Antimicrobial drug action". The Mcmillan Press Ltd. 1980. Págs. 243, 244, 245.

- 8.- Fuentes V. "Farmacología y terapéutica veterinaria". Editorial Interamericana. 1a. edición, 1985 (edición revisada). Págs. 135, 136.
- 9.- Gómez S. J. de Jesús; Mosqueda T. Angel; Ocampo C. Luis. "Terapéutica avícola". Mendoza e hijos editores. México 1987. Págs.13 a 18, 92, 93.
- 10.- Goodman Gilman A; Goodman L. S; Gilman A. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Editorial Médica Panamericana. 6a. edición. Págs. 1100, 1101.
- 11.- Gordon R. F; Jordan F. T. W. "Enfermedades de las aves". Editorial Manual Moderno. 2a. edición. México, 1985.
- 12.- Goth Andres. "Medical Pharmacology". The C. U. Mosby Co. 9th. edition. Saint Louis, 1978. pág. 47.
- 13.- Hawley G. "Diccionario de química y de productos químicos". Ediciones Omega. Barcelona, 1975. Pág. 601.
- 14.- "Industria Avícola". Vol. 35 No. 12 Diciembre 1988. Watt Publishers. Págs. 5 a 12.

15.- Kagan M. Benjamin. "Terapèutica antimicrobiana". Salvat Editores, S.A. Versi3n Espa1ola de la 2a. edici3n norteamericana. 1978. P1gs. 125, 126.

16.- Litter Manuel. "Farmacologia". Libreria El Ateneo Editorial. 5a. edici3n, 1975. P1gs. 1669, 1670.

17.- Melmon Kenneth L; Morralli Howard F. "Clinical pharmacology". McMillan Publishing Co. 1972. P1gs. 434, 435.

18.- Meyers H; Jawetz Ernest; Goldfien Alan. "Review of medical pharmacology". Lange Medical Publications. 4th. edition, 1974.

19.- Merino Alc1ntara Manuel (editor). "Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos". Edici3n al cuidado de la Oficina de Coordinaci3n de Editores de la S.S.A. 4a. edici3n. M1xico, 1974. P1gs. 930, 931.

20.- Mosqueda T. Angel; Lucio M. Benjamin. "Enfermedades comunes de las aves dom1sticas". Departamento de Producci3n Animal: Aves. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Aut3noma de M1xico, 1985. P1gs. 109, 187, 431.

21.- North O. Mack. "Manual de producci3n avicola". Editorial Manual Moderno. M1xico, 1986. P1gs. 725 a 734.

22.- Pagola J. G. "Manejo práctico de los antimicrobianos".
Editado por J. G. Pagola. 2a. edición, México, 1971.

23.- Rodríguez Carranza Rodolfo. "Vademecum académico de
medicamentos". Tomo I. Dirección general de publicaciones
U.N.A.M. 1984. Pág. 25.

24.- Rossoff Irving S. "Handbook of veterinary drugs". Springer
Publishing Co. 1974. Pág. 375.

25.- "Síntesis avícola". Vol. 5 No. 3, Marzo 1987. Grupo Editor
Año 2000. Págs. 39 a 44.

26.- "The United States Pharmacopeia". U. S. Pharmacopeial
Convention, Inc. Twentieth revision, 1980. Págs. 538, 539.