

132
2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

ESTUDIO FARMACOCINETICO DE LA COMBINACION DE GENTAMICINA-ACIDO NALIDIXICO 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
CARLOS MARTINEZ AMEZCUA

Asesores: M.V.Z. HECTOR SUMANO LOPEZ
M.V.Z. LILIA ANA PAEZ GARCIA



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F. OCTUBRE 1990



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	iii
INTRODUCCION	1
HIPOTESIS	6
OBJETIVO	6
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	10
DISCUSION	12
CUADROS Y FIGURAS	16
LITERATURA CITADA	30

RESUMEN

ESTUDIO FARMACOCINETICO DE LA COMBINACION DE GENTAMICINA-A-
CIDO NALIDIXICO EN POLLO DE ENGORDA. Carlos Martínez Amezcua.
(Asesores: Hector Sumano L. y Lilia Ana Páez García).

Se estudió la farmacocinética de la mezcla de gentamicina-ácido nalidixico(1:3), donde se utilizaron 60 pollos de 5 semanas de edad, divididos en grupos de acuerdo con el tiempo de toma de muestra post-administración; siendo estos los siguientes: 15 min., 30 min., 1 hora, 2h., 4 h., 8 h., 16 h., 24 h., 2 días, 3 d., 4 d., y 5 d. Los niveles tisulares se obtuvieron a partir del hígado, pulmón, riñón, bazo y suero. La vía de administración fué intramuscular y la dosis de la mezcla inyectada fué de 1 ml/kg de peso vivo. Se realizó el método de valoración antimicrobiana, con el fin de conocer las concentraciones a los diferentes tiempos en los distintos órganos. Con los datos obtenidos se construyó la curva de recuperación y se presentaron por histograma las concentraciones obtenidas para cada órgano y tiempo de muestra. La concentración máxima para cada órgano fué la siguiente: en el bazo 11.3 $\mu\text{g/ml}$ a los , hígado con 10.46 $\mu\text{g/ml}$, pulmón con 11.3 $\mu\text{g/ml}$ a los 15 min., riñón 17.91 $\mu\text{g/ml}$ y suero 22.68 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones mínimas para hígado y pulmón se encuentran a las 16 horas. Con lo anterior, se recomienda una aplicación diaria de la mezcla.

INTRODUCCION

ESTUDIO FARMACOCINETICO DE LA COMBINACION DE GENTAMICINA/ACIDO NALIDIXICO EN POLLO DE ENGORDA.

Debido a la utilización poco racional de antibióticos y a la resistencia que esto ha provocado en los diversos microorganismos(11), la utilización de la gentamicina y el ácido nalidixico se ha venido considerando como una buena opción terapéutica en aves(12,18). Aunque existe poca información en pollo de engorda, los estudios que se tienen son alentadores(12,18). La gentamicina, es un aminoglicósido que se obtiene de la Microspora purpurea, que se cultiva en tanques de fermentación. Se encuentra en forma de sulfato de gentamicina; como un polvo blanco, cristalino, inodoro e insoluble en alcohol, tiene mayor actividad en pH alcalino, es hidrosoluble y termoestable, tiene una acción bactericida, de amplio espectro, destacando su actividad en los siguientes microorganismos: Salmonella gallinarum, Pseudomona sp., Pasteurella sp., E. coli, Mycoplasma sp., Staphylococcus sp., Strep-tococcus sp. y Arizona hinshawii. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas por su unión a la subunidad ribosomal 30s, provocando con esto una lectura errónea del mensaje proporcionado por el ácido ribonucleico mensajero, ocasionando así la formación de proteínas defectuosas, presenta baja afinidad para unirse a

proteínas plasmáticas. Su absorción es reducida en el tracto gastrointestinal, no así por vía subcutánea e intramuscular llegando a encontrarse niveles sanguíneos eficaces en 30 hasta 60 minutos. También se absorbe en forma adecuada por vía intraperitoneal y endovenosa. Su eliminación se da principalmente por riñón y vesícula biliar(2,6,10,19). A pesar de que la gentamicina es uno de los recursos antibióticos más utilizados en la clínica tanto del hombre como de la mayoría de las especies, en pollo de engorda su cinética ha sido poco estudiada, siendo la causa de esto la disposición de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, que no ha aprobado su utilización en animales de abasto(18), siendo los únicos datos los proporcionados por Rebollo(18) que observó que por vía intramuscular, la máxima concentración lograda fue de $14.10\mu\text{g/ml}$ a los 30 minutos y que para las 24 horas se tuvieron niveles inferiores a $1\mu\text{g/ml}$. La distribución es notablemente rápida, con tendencia a fijarse a los tejidos, una prolongada vida media y un eficiente volumen de distribución. Se concluye que la dosificación de gentamicina por vía intramuscular puede ser útil por más de 16 horas y en caso de bacterias sensibles por 48 horas. No lo recomienda en caso de septicemias y el consumo de las aves inyectadas se considera seguro en un lapso de 72 horas postinyección(18).

El ácido nalidixico es una quinolona que se obtiene por derivación de la naftiridina(6), estable en estado seco y poco soluble en agua. Su fórmula es 1-etil-1,4 dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-ácido carbónico(12). En un principio se pensó que su única utilidad era como antiséptico urinario(4,8,9); no obstante, se reconoce a la fecha que es un producto de primera elección en el tratamiento de la colibacilosis y shigelosis en el hombre(16,21), aparentemente con una eficacia del 100% en el tratamiento de esta última enfermedad(16,21). Se conoce que en la clínica veterinaria es poco utilizado en infecciones intestinales, exceptuando en las aves, en las que su uso se ha incrementado, llegando a ser en la actualidad uno de los antibióticos de mayor elección.*

El ácido nalidixico tiene efecto sinérgico con la neomicina y con la ampicilina(2,6,12), pero se antagoniza al combinarla con inhibidores de la síntesis protéica, con excepción de los aminoglicósidos(20).

Su mecanismo de acción consiste en bloquear la síntesis del ácido desoxirribonucleico por competencia, ocupando el sitio de las purinas(1,3,5,6,7,16,20), pero por otra parte también se menciona que el ácido nalidixico fué el primer inhibidor de la girasa, enzima que es requerida durante los procesos de replicación, transcripción o recombinación del ADN y también

*Comunicación personal MVZ. Hector Sumano López.

participa en los mecanismos de reparación de dicho ácido, aunque, puede decirse que este efecto es muy limitado. También su efecto sobre la síntesis de lípidos y sobre la respiración bacteriana es nulo, pero se ha visto que reduce el pH de la orina, produciendo una inhibición en el crecimiento bacteriano. Posee un espectro antibacteriano reducido ya que en general todas las bacterias gram positivas son resistentes, actuando específicamente contra bacterias gram negativas como la E. coli, Salmonella sp., Proteus sp. y Enterobacter sp., resultando comunmente resistentes las Pseudomonas sp. (6). El fármaco tiene su mayor efecto cuando las bacterias están en la etapa cumbre de su crecimiento, ocasionando alteraciones morfológicas como elongaciones y formas serpentinadas. Hasta la fecha no se ha reportado resistencia bacteriana cruzada entre el ácido nalidíxico y otros antibacterianos (6).

En lo que respecta a la cinética se tiene bien estudiada en humanos, encontrándose algunos estudios en animales domésticos, como los becerros, donde se ha encontrado que la vida media plasmática es de 24 horas (2); se metaboliza rápidamente en el hígado y cierta cantidad se une fuertemente a proteínas plasmáticas, excretándose a través de los riñones (6). En aves, los estudios han sido pocos, siendo Marbán, quien al utilizar al ácido nalidíxico en pollo de

engorda encuentra que al aplicarse el medicamento por vía intramuscular, presenta las concentraciones plasmáticas máximas a las 48 horas con un valor de 2.5 $\mu\text{g/ml}$ considerando una dosis de 25 mg/kg de peso(6,12).El tiempo medio de excreción fué de 7 horas con 50 minutos(12).

HIPOTESIS

La farmacocinética de la mezcla ácido nalidixico_gentamicina difiere a la observada en cada uno de estos antibióticos administrados por separado.

OBJETIVO

Determinar la farmacocinética de la mezcla ácido nalidixico_gentamicina en pollo de engorda.

MATERIAL Y METODOS

Este experimento constará de dos fases:

1_ CONSTRUCCION DE UNA CURVA DE CALIBRACION

Para esto se siguió el procedimiento de valoración microbiológica establecido por Bennet et.al(13), modificado de acuerdo al material y equipo utilizado en el país(15,16), el cual consiste en:

- a) Preparación y limpieza de la placa: En una placa de vidrio resistente al calor de 20 x 20 cm. y 5 cm. de altura con su tapa esmerilada se lava con alcohol-acetona, se flamea y esteriliza 24 horas antes de usarse.
- b) Preparación del agar base: Se vacían en la placa 200 ml de agar Muller-Hinton estéril incubándose en la estufa durante 24 h. a 37 C.
- c) Preparación del germen de prueba e inoculación del agar: Se utiliza una cepa patógena de E.coli positiva a la prueba de colicina, capaz de causar una mortalidad en pollos de 3 días

de edad a las 12 horas post-inoculación. La bacteria se resiembró por 24 horas en un tubo de Agar Infusión Cerebro Corazón, al día siguiente al tubo se le agregan 3 ml de Solución Salina Fisiológica (S.S.F.) y con esta suspensión se hacen diluciones con 2.6 ml de S.S.F. hasta obtener un 25% de transmitancia a 530 nm. de longitud de onda de luz visible, esto se obtiene en el espectrofotómetro de Busch & Lomb. Se preparan 100 ml de Agar Infusión Cerebro Corazón y ya frío se le ponen 5 ml de la suspensión bacteriana mencionada y se vacía en la placa con el agar ya solidificado.

d) Colocación y llenado de los penicilindros: Se colocan en la placa 20 penicilindros a 3 cm. de distancia de cada uno y a 4 cm de las paredes de la placa. Se le pone a cada uno 250 μ l del sobrenadante de los macerados, con una micropipeta.

e) Soluciones estandar de gentamicina_ácido nalidixico. Se obtiene la preparación farmacéutica que contiene 25 g de ácido nalidixico y 7 g/l de gentamicina; obteniéndose por diluciones las siguientes concentraciones: 4, 7, 8, 10, 16 y 32 μ g/ml, usando matraces volumétricos de 10 ml, una micropipeta y solución Buffer de fosfato estéril. Las diluciones servirán para 6 penicilindros por concentración; se saca el promedio, con el cual se construye la curva de calibración.

f) Lectura y determinación de las concentraciones: Después de 24 horas de incubación a 37 C. se miden con un vernier el diámetro de los halos de inhibición del crecimiento bacteriano, de los datos se saca el promedio y se grafican los puntos en papel semilogarítmico de 3 ciclos.

2-DETERMINACION DE LA CINETICA DE LA MEZCLA GENTAMICINA-ACIDO NALIDIXICO.

Para esta parte del trabajo se utilizaron 60 pollos de 5 semanas de edad con un peso promedio de un kilogramo, a los cuales se les administró, en la pierna por vía intramuscular, 1 ml de la preparación farmacéutica inyectable de ácido nalidixico-gentamicina. El total de las aves fueron divididas en 12 grupos; el criterio que se siguió fue dado en base a los tiempos de toma de muestra, obteniendo así los siguientes grupos: El grupo de 15 minutos (min), de 30 min., de 60 min., 2 horas, 4 horas, 8 horas, 16 horas, 24 horas, 48 horas, 3 días, 4 días y 5 días.

Realizado lo anterior, se tomaron las 5 aves de cada grupo conforme arribó el tiempo de su sacrificio, el que fue realizado por desnucamiento y se tomaron de cada ave las siguientes muestras: suero (se tomó antes de sacrificar al ave, extrayendo de 4 a 5 ml de sangre de la vena radial con una jeringa desechable), hígado (10 g), pulmón (5 g), bazo (2 g) y riñón (5 g).

Las muestras se prepararon siguiendo los pasos que se mencionan a continuación:

- a) Preparación del suero: La sangre obtenida sin anticoagulante se deja reposar hasta que suelte por si sola el suero, el que posteriormente se centrifuga por 20 min. a 2,000 rpm., obteniéndose así un suero cristalino que se refrigera y utiliza para su posterior aplicación en los penicilindros.
- b) Preparación de los órganos: A 10 ml de solución fosfatada buffer (0.1 M, pH de 8.0) PBS se le agregan 10 g de tejido de cada una de las muestras. Se maceran y homogeneizan por separado en un mortero por tiempo de 1 a 3 min. y se deja reposar una hora.

Cada homogeneizado se centrifuga por 20 min. a 2,000 rpm. Se remueve el sobrenadante y se centrifuga para la prueba.

Realizado lo anterior, se aplicaron 250 μ l del sobrenadante en los penicilindros para realizar la prueba de valoración microbiológica (17,18), donde se busca un resultado cualitativo que indique la presencia o ausencia de la actividad de la mezcla .

Cada mezcla contó con 3 repeticiones in vitro y los resultados obtenidos se compararon con los datos que proporcionan de cada antibiótico por separado Marbán (12) y Rebollo (18).

Por último, a un grupo de 36 aves se les inyectó 1 ml de la mezcla por vía endovenosa, en la vena radial y siguiendo los

pasos que se mencionaron anteriormente se determinaron los valores: C_0 =Concentración plasmática máxima, V_c =Volumen de distribución área, β =Constante de eliminación, A =Valor extrapolado a tiempo cero, Cl_t :Depuración total, α :Constante híbrida de depuración, β :Constante híbrida de eliminación, $T_{1/2}$:Vida Media Plasmática, K_{12} :Constante de distribución, K_{21} :Constante de redistribución, K_{el} :Constante de eliminación, $V_d(AVC)$:Volumen de distribución del area bajo la curva. La forma en que se obtienen estos datos es o por fórmulas o gráfico y se indica en el cuadro correspondiente. Se realizó al final la curva ajustada a un modelo de 2 compartimientos la cual se obtuvo por regresión lineal.

RESULTADOS

Se llevaron a cabo 60 evaluaciones de las concentraciones logradas en bazo, hígado, pulmón, riñón y suero de la mezcla de gentamicina_ácido nalidixico(relación; 1 a 3) después de su aplicación por vía intramuscular, mismas que aparecen en el cuadro número 1 y que se presentan en forma de histogramas en la figura 1.

La concentración se estableció en una curva de calibración de la concentración de la mezcla de gentamicina_ácido nalidixico versus halo de inhibición proyectado. En la figura 2 se presenta dicha relación y en el cuadro 2 se agrupan los

datos, presentando además el promedio y desviación estandar de los mismos.

Por último se presentan en el cuadro número 3 los datos o valores de los halos de inhibición obtenidos en el trabajo (mm) y su equivalencia en microgramos sobre mililitro. Con lo anterior puede verse que se encuentran concentraciones inhibitorias en todos los órganos solamente en los primeros 15 min., en el suero se encuentran buenos niveles hasta las 4 horas y que el farmaco se empieza a encontrar a niveles perceptibles en el riñón a las 4 horas, lo que indica su eliminación, hasta las 48 horas, donde ya no se encuentra el fármaco. En la figura 3 se presentan los niveles séricos logrados. En el cuadro 4 se presentan los datos cinéticos de las determinaciones obtenidas, donde el valor de K_{el} es de 0.23 horas y el volumen de distribución (V_c) de 0.025 l., y en la figura 4 se ajusta la curva de recuperación a un modelo de dos compartimentos.

DISCUSION

Es evidente que las concentraciones que se logran de la mezcla en los diferentes órganos muestra una cinética favorable después de su aplicación intramuscular. En particular el tejido en el que se logran concentraciones mayores y por más tiempo fué el riñón, estructura esta que se encuentra intimamente ligada con la eliminación de ambos fármacos, pero que también se ve sujeta a infecciones sistémicas producidas por bacterias gram-negativas como la E. coli, Proteus sp. y Pseudomonas sp., y a gram positivas como Staphylococcus sp., Streptococcus sp. y Corinebacterium sp.; que se asocian frecuentemente a nefritis supurativas y más específicamente, a pielonefritis agudas. Por su parte, también se logran concentraciones adecuadas en otros tejidos, por lo que de manera global, se puede visualizar a esta mezcla como útil para infecciones muy variadas como las siguientes:

- 1-Estreptococosis (Streptococcus sp.): Que produce lesiones de tipo septicémico inespecíficas, tales como oesplecnomegalia, hepatomegalia, pericarditis, peritonitis, congestión pulmonar, artritis, salpingitis y deformación de folículos ováricos (esto último en aves adultas). (14)
- 2-Estaphylococosis (Staphylococcus sp.) Puede verse artritis, sinovitis, espondilitis (producida por infección de la

5a.6a. y 7a. vertebras cervicales), dermatitis, infección del saco vitelino, absesos en la cara; participa en la enfermedad crónica respiratoria y coriza infecciosa como germen de asociación.

3-Colibacilosis (E. coli). Puede verse colicepticemia, artritis, infección del saco vitelino, aerosaculitis y salpingitis.

4-Tifoidea aviar (Salmonella gallinarum) Afecta el hígado, bazo y riñones, en los pulmones pueden verse nódulos blanquecinos, afecta también corazón y molleja. En aves adultas además se ven lesiones en folículos ováricos, pericardio, peritoneo y el intestino.

5-Arizonosis (Arizona hinshawii) Afecta principalmente aves jóvenes, menores de 4 semanas de edad, se observan lesiones de tipo septicémico, como peritonitis, retención de saco vitelino, afecta hígado, duodeno, miocardio, se ve distensión de la vesícula biliar, absesos pulmonares y panoftalmitis.

6-Colera aviar (Pasteurella multocida) En su presentación aguda se observan lesiones septicémicas como hiperemia, hemorragias en subserosas, subepicardio, pulmón, grasa abdominal y coronaria, pericarditis, peritonitis, hepatitis, necrosis del bazo, afectándose además faringe, buche, intestinos y folículos ováricos. En su presentación crónica se afecta el tracto respiratorio, articulaciones, peritoneo, oviducto, tejido subcu-

táneo, oído medio y huesos craneales. Puede asociarse a neumonía y meningitis.

7-Enfermedad crónica respiratoria (Mycoplasma gallisepticum) afecta el sistema respiratorio, puede verse también perihepatitis, pericarditis y peritonitis.

8-Sinovitis infecciosa (M. synoviae) produce inflamación de las articulaciones y afecta también el sistema respiratorio.

9-En cuanto a las Pseudomonas; pueden asociarse a neumonías y enteritis.

En cuanto a sus niveles plasmáticos posteriores a la administración intramuscular, se puede comentar que resultan proporcionalmente menores a los que se obtuvieron en el riñón, lo cual indica su vía de eliminación y que la mezcla tiende a quedarse en mayor proporción en el plasma, lo que indica, al igual que los datos obtenidos de la constante de eliminación y velocidad de depuración, que esta mezcla tiende a eliminarse más rápido que sus componentes por separado por su menor volumen de distribución, no obstante, los niveles encontrados en los órganos son aceptables. Después de las 8 - 16 horas se tienen concentraciones plasmáticas menores a las que se pueden detectar con el método de Bennet et al. (13). Por esta razón sería prudente considerar que los animales deban dosificarse 1 vez al día, aunque en la clínica no se acostumbra, la dosificación más allá de 2 o 3 aplicaciones,

tanto por el costo como por el peligro a resistencia, de hecho, lo que más se acostumbra es la sola inyección. En este sentido la potencia de ambos fármacos por separado resulta de especial beneficio. No obstante, sería prudente llevar a cabo estudios de sensibilidad bacteriana, mismos que han reportado resultados favorables hasta la fecha.*

* Comunicación personal P.M.V.Z. Nora Carla Martínez del Campo Juárez.

CUADROS Y FIGURAS

CUADRO 1. Valores de las concentraciones tisulares de la mezcla ácido nalidixico-gnetamicina (3:1) después de la aplicación intramuscular de 1 ml/ave (expresado en microgramos /ml) . En los tiempos post-inoculación establecidos.

Tiempo: 15 min.		Organos			
	Bazo	Hígado	Pulmón	Riñón	Suero
Pollo 1	12.5	12.5	10.5	12.5	12.5
	12.5	12.5	10.5	12.5	22.8
	12.5	12.5	10.5	12.5	10.1
Pollo 2	12.5	12.5	12.5	12.5	22.8
	10.5	12.5	12.5	12.5	21.5
	10.5	12.5	12.5	12.5	22.8
Pollo 3	10.5	10.5	12.5	12.5	21.5
	12.5	12.5	12.5	12.5	21.5
	12.5	12.5	12.5	12.5	15.5
Pollo 4	10.5	5	10.5	10.5	21.5
	10.5	5	10.5	10.5	21.5
	10.5	5	10.5	10.5	21.5
Pollo 5	10.5	10.5	10.5	10.5	21.5
	10.5	10.5	10.5	10.5	21.5
	10.5	10.5	10.5	10.5	21.5
Media:	11.3	10.46	11.3	11.7	21.53
Desviación estandar: (D.E.)	2.02	3.09	2.02	2.02	1.74
Tiempo 30 min.					
Pollo 1	7.8	8	8.1	-	22.8
	7.8	8.1	8.3	-	22.8
	7.8	7.6	7.9	10.5	22.8
Pollo 2	7.9	7	8	-	22.8
	7.5	6.6	8.2	-	22.8
	7.5	6.6	7.8	10.7	21.5
Pollo 3	7.8	7	8.3	12.5	22.8
	7	6.8	8.2	15	22.8
	7.4	6.8	7.8	12.5	22
Pollo 4	7	6.5	7.8	11	23.8
	7.5	6.6	8.2	11.5	23.8
	7.5	6.2	8	15.5	23.8
Pollo 5	7.6	7.6	8.3	10	21.5
	7	8.1	8.3	-	22.8
	7.5	8	8.3	-	21.5
Media (D.E.0)	7.5	7.17	8.1	8.19	22.68
	0.28	0.71	0.2	5.35	1.56

Tiempo 60 min. (continuación)					
Pollo 1	-	8	8	8	12
	-	8	8	8	12
Pollo 2	-	8	8	8	13
	-	8	8	8	11
	-	8	8	8	11
Pollo 3	-	8	8	8	11
	-	-	-	-	10.5
	-	-	-	-	10.5
	-	-	-	-	11.5
Pollo 5	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	11.5
	-	-	-	-	15
Media	-	7.4	7.4	7.4	12
tD.E.	-	0.5	0.5	0.5	11.86

Tiempo 2 horas (continuación)					
Pollo 1	-	-	-	9	10.5
	-	-	-	-	11.5
Pollo 2	-	-	-	9.5	9.5
	-	-	-	-	8
	-	-	-	-	9
Pollo 3	-	-	-	-	8
	-	-	-	-	11
	-	-	-	-	12
Pollo 4	-	-	-	-	10
	-	-	-	-	12
	-	-	-	-	9
Pollo 5	-	-	-	-	9
	-	-	-	9	9
	-	-	-	9	11
Media	-	-	-	12	11
D.E.	-	-	-	8.3	10.03
	-	-	-	1.49	1.35

Tiempo 4 horas(continuación)					
Pollo 1	-	-	-	13	10
	-	-	-	12	10
	-	-	-	12	11
Pollo 2	-	-	8	12	-
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	8
Pollo 3	-	-	-	-	10
	-	-	-	-	11
	-	-	-	-	11
Pollo 4	-	-	-	14	12
	-	-	-	13	11
	-	9	11	13	9
Pollo 5	-	-	-	9.5	-
	-	-	-	9.5	10
	-	-	-	10.5	9.5
Media	-	7.1	7.1	10.3	9.58
D.E.	-	0.5	1.04	2.68	1.74
Tiempo 8 horas(continuación)					
Pollo 1	-	-	-	-	-
	-	-	-	9	-
	-	-	-	9	-
Pollo 2	-	-	-	12	-
	-	-	-	10	-
	-	-	-	-	-
Pollo 3	-	-	-	12	-
	-	-	-	12	-
	-	-	-	9	-
Pollo 4	-	-	-	-	-
	-	-	-	8	-
	-	-	-	8	-
Pollo 5	-	-	-	9	-
	-	-	-	10	-
	-	-	-	10	-
Media	-	-	-	10	7.13
D.E.	-	-	-	1.75	0.5

Tiempo 16 horas. (continuación)					
Pollo 1	-	-	-	13	8
	-	-	-	15	-
	-	-	-	11	8
Pollo 2	-	-	-	-	8
	-	-	-	12	-
	-	-	-	12	-
Pollo 3	-	-	-	12	-
	-	-	-	13	-
	-	-	-	13	-
Pollo 4	-	-	-	13	-
	-	-	-	11	-
	-	-	-	11	-
Pollo 5	-	-	-	11	-
	-	-	-	-	-
	-	-	-	11	-
Media	-	-	-	11.4	-
D.E.	-	-	-	2.06	0.37

Tiempo 24 horas.					
Pollo 1	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
Pollo 2	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
Pollo 3	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
Pollo 4	-	-	-	-	-
	-	-	-	9	-
	-	-	-	11	-
Pollo 5	-	-	-	-	-
	-	-	-	9	-
	-	-	-	11	-
Media	-	-	-	7.8	-
D.E.	-	-	-	1.47	-

*Nota: Para los tiempos:2,3,4 y 5 días todos los valores son negativos,por lo que ya no se indican en el cuadro.

CUADRO 2 .Halos de inhibición expresados en mm.como respuesta a la mezcla de ácido nalidixico-gentamicina a diferentes concentraciones para la curva de recuperación.

<u>Concentraciones.</u>					
Gentamicina	7µg/ml	8µg/ml	10µg/ml	16µ/ml	32µ/ml
Ac.Nalidixico	24.99"	28.56"	35.7 "	57.12"	114.24"
Réplica 1:	-	9	10	11	14
2	-	9	10	11	14
3	-	9	10	11	15
4	-	7	8	12	13
5	-	8	11	12	15
6	-	9	11	11	15
Media	-	8.5	10	11.3	14.3
D.E.	-	0.83	1.0	0.51	0.81

CUADRO 3. Valores de los halos de inhibición obtenidos en milímetros y su equivalencia en $\mu\text{g/ml}$.

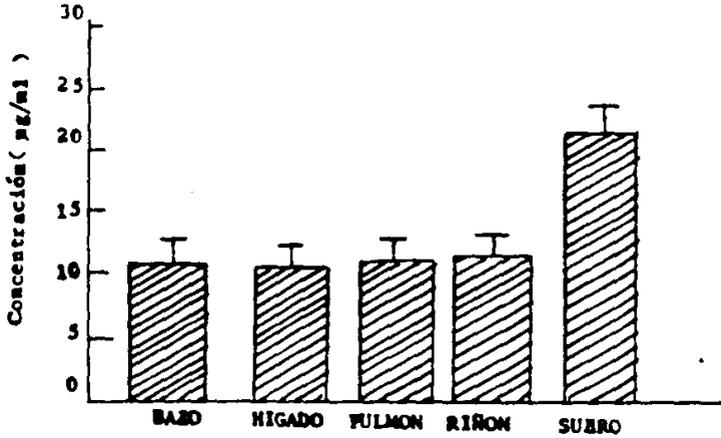
Valores en mm.	Equivalencia en $\mu\text{g/ml}$.	Valores en mm.	Equivalencia en $\mu\text{g/ml}$	
1-	7.1	2.3	14- 8.5	7.5
2 -	7.3	2.59	15- 8.6	8.1
3-	7.4	2.8	16- 9	10.5
4-	7.5	3	17- 9.7	11.3
5-	7.6	3.2	18- 9.9	11.7
6-	7.7	3.7	19- 10.4	13.3
7-	7.8	4.1	20- 10.5	13.76
8-	7.9	4.3	21- 10.9	17.91
9-	8	4.8	22- 12	21.5
10-	8.1	5	23- 12.6	22.68
11-	8.2	5.5	24- 12.8	23
12-	8.3	6.8	25- 13.1	24
13-	8.4	7.17	26- 13.4	25.

CUADRO 4. Valores cinéticos de la mezcla gentamicina-ácido nalidixico en pollo de engorda ajustados a un modelo de 2 compartimentos.

METODO	VALOR OBTENIDO
Co=grafico.	45µg/ml
Vc= Dosis total inyectada Co	0.025 l
Vd(AVC) $\frac{Co}{A/alfa+B/beta} \cdot B$	1.66 l/kg
.Cl _t =Vd(AVC) x beta	0.1178 ml/min/kg
alfa=Tangente del ángulo de distribución	-1 0.378 h
beta=Tangente del ángulo de eliminación	-1 0.71
T _{1/2} d =grafico	15 min.
T _{1/2} e=grafico	5h.30 min. -1
K ₁₂ =alfa+beta-K ₂₁ -kel	0.1023h
K ₂₁ = $\frac{(A \times beta)+(B \times alfa)}{A + B}$	-1 0.1163 h
Kel= $\frac{alfa \times beta}{K_{21}}$	0.2304h
A= grafico	30 µg/ml
B=grafico	5.2 µg/ml
*Nota:El significado de las abreviaciones esta en MATERIAL Y METODOS.	

FIGURA 1. MEDIAS DE CONCENTRACIONES TISULARES DE LA MEZCLA GENTAMICINA-ACIDO NALIDIXICO.

a) Tiempo : 15 min.



b) Tiempo : 30 min.

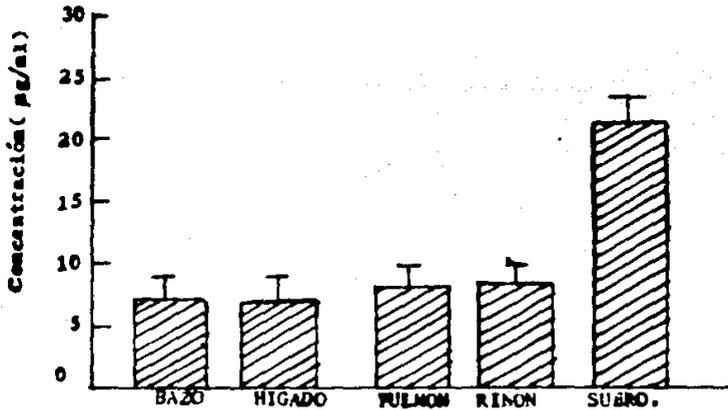
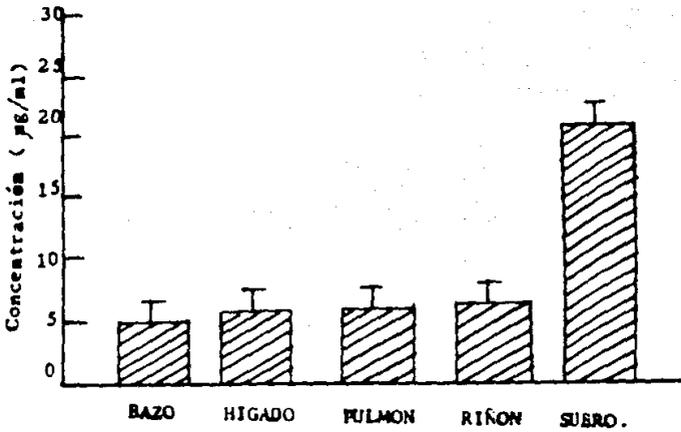


FIGURA 1. Continua.

c) tiempo: 1 hora.



d) Tiempo: 2 horas.

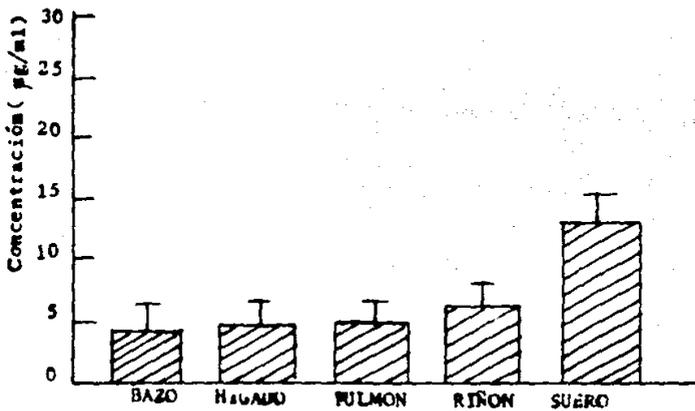
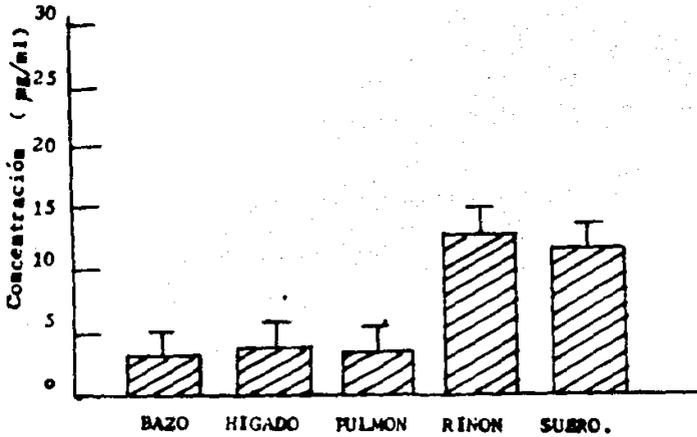


FIGURA 1. Continua

e) Tiempo : 4 horas.



f) Tiempo: 8 horas

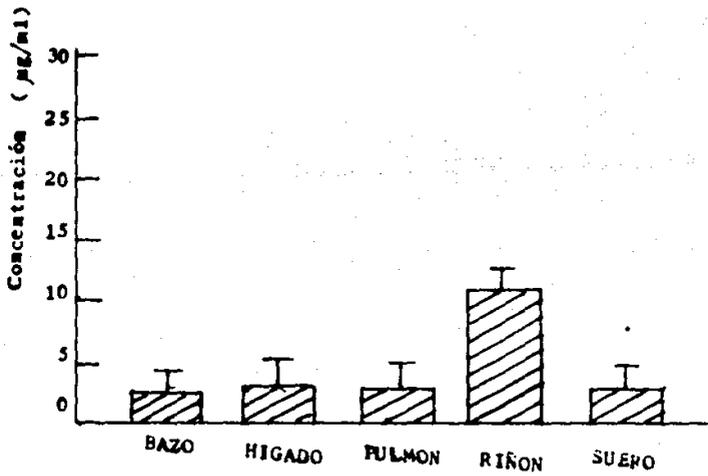
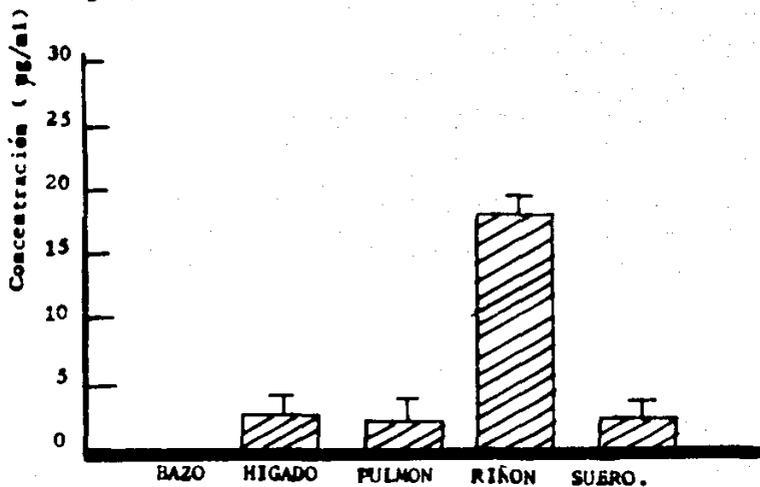


FIGURA 1. Continua.

g) 16 horas.



h) 24 horas

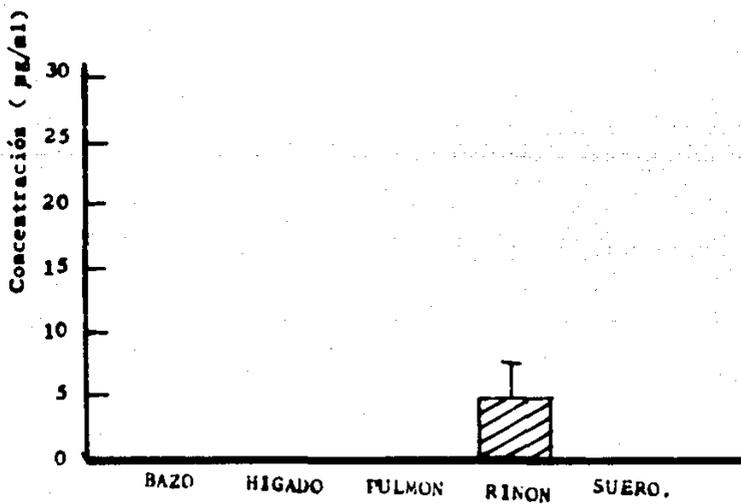


FIGURA 2.
CURVA DE RECUPERACION.

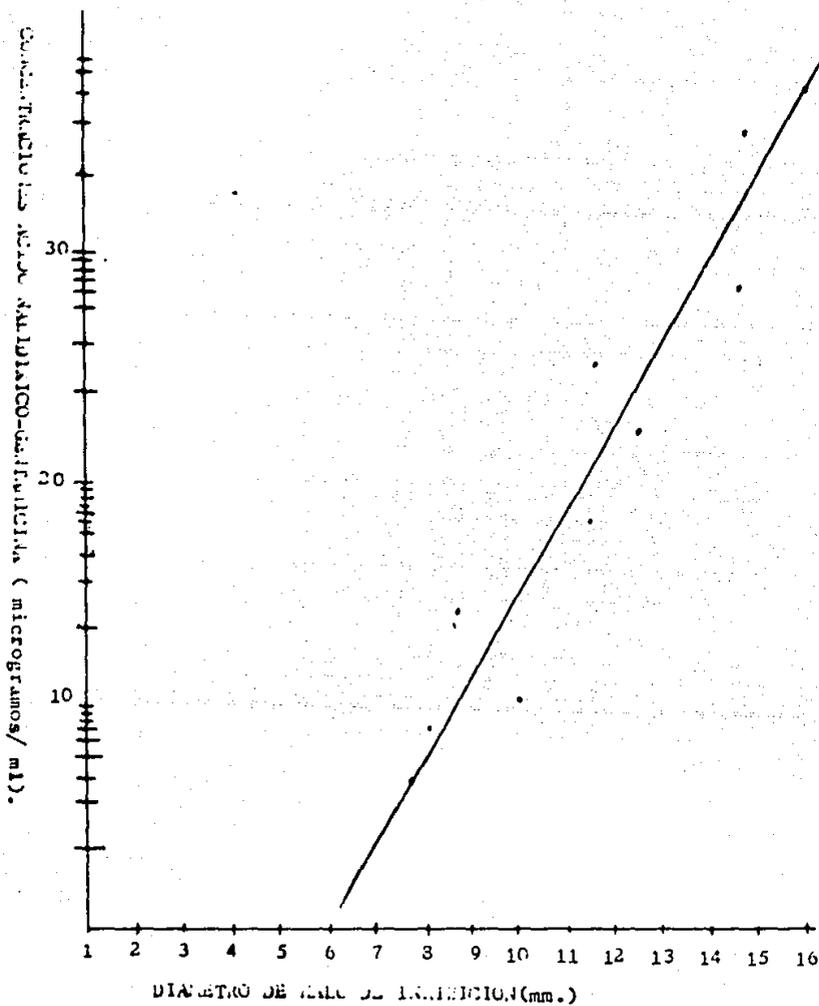


FIGURA 3.
NIVELES SÉRICOS.

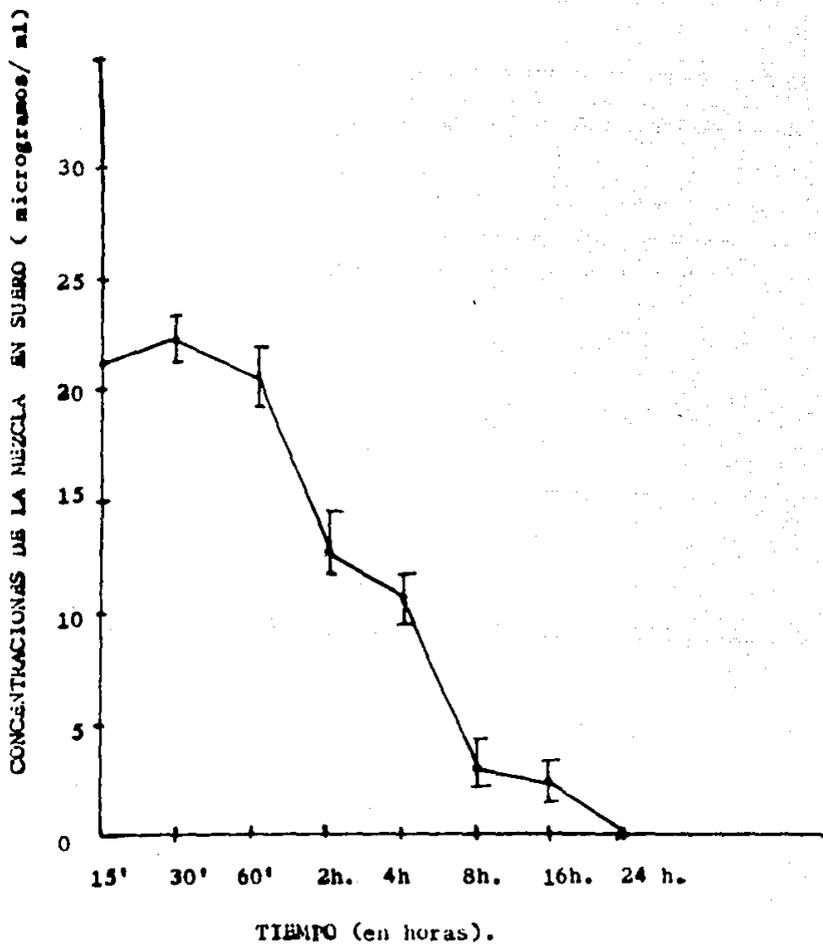
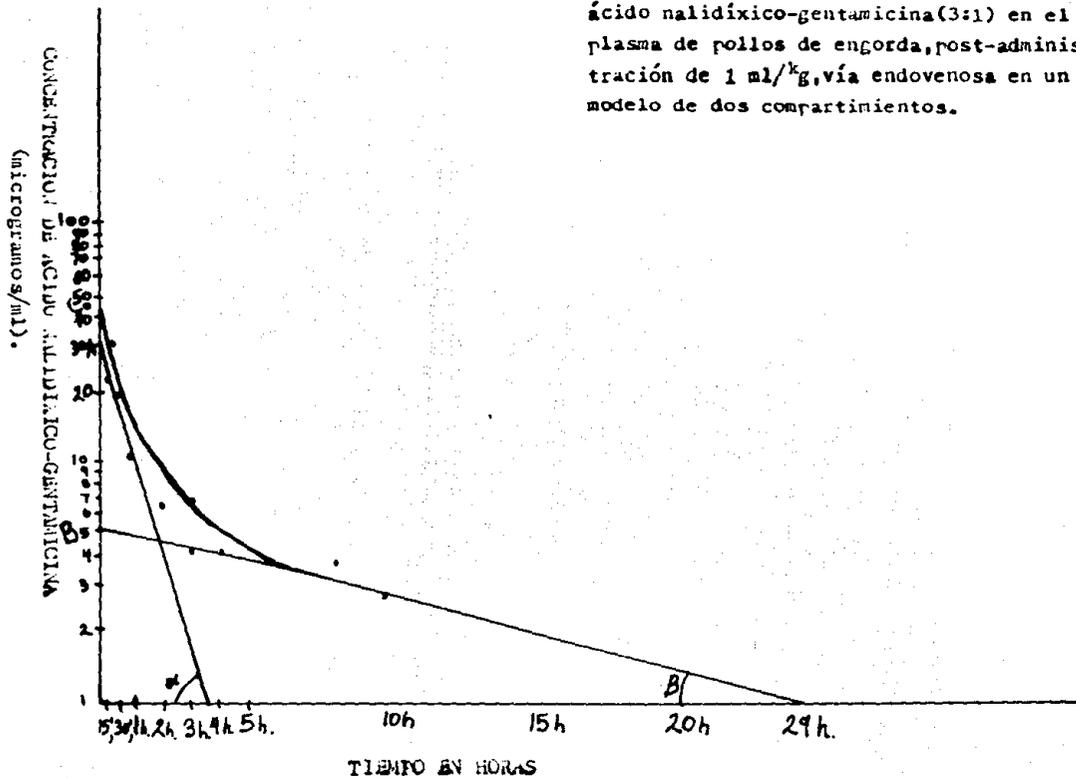


FIGURA 4. Ajuste de las concentraciones de la mezcla ácido nalidíxico-gentamicina(3:1) en el plasma de pollos de engorda, post-administración de 1 ml/kg, vía endovenosa en un modelo de dos compartimientos.



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

LITERATURA CITADA

- 1_Biro, E. C.: Terapéutica antimicrobiana. 2a. ed. Editorial Diógenes, S.A. México, 1973
- 2_Booth, N.H. and Mc Donald, L.D.: Veterinary pharmacology and therapeutics. 5th. ed. Iowa State Press. Iowa, 1982
- 3_Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater R.J.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 5th. ed. Baillierre Tindall and Cassel. Londres, 1981
- 4_Dankin, P.: Farmacología y terapéutica veterinaria. 4a. ed. Compañía Editorial Continental, S.A. México, 1981.
- 5_Deitz, W.H., Bailey, J.H. and Froelich, E.J.: In vitro antibacterial properties of nalidixic acid, a new drug active against gram negative organisms. Antimicrob. Agents and Chemother. 6: 583_587, (1964).
- 6_Gómez, S.J.J., Mosqueda, T.A. Ocampo, C.L.: Terapéutica Avícola. 1a. ed. Mendoza Editores e hijos, México, 1987.
- 7_Goss, W.A., Deitz, W.H. and Cook, T.H.: Mechanism of action of nalidixic acid on E. coli. J. Bacteriol. 8: 1112_1118., (1964)
- 8_Goth, A.: Farmacología Médica. 9a. ed. Compañía Editorial Continental. S.A. México, 1979
- 9_Jawetz, E. y col.: Microbiología Médica, 11a. ed. El Manual Moderno. México, 1985.

- 10-Katzung, B.G.: Farmacología básica y clínica. 3a. ed. El Manual Moderno. México, 1987
- 11- Lácides S.V.: Antibióticos en Avicultura 1. Tec. Avipec. 1 :29-31., (1988)
- 12-Marbán, C.E.: Estudio comparativo del ácido nalidixico en pollo de engorda. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México . México D.F., 1989
- 13-Mosqueda, T.A. y Lucio, M.B.: Enfermedades comunes de las aves domésticas. Editado por A. Mosqueda T. y B. Lucio M. México D.F., 1985.
- 14- M.P.C. Authority of the United States Pharmacopieial Convention. The United States Pharmacopeia. Mack Printing Company. Easton., 1985.
- 15- Osol, C.A.: Remington's Pharmaceutical Sciences. 16th. ed. Mack Publishing Company. Easton, Pennsylvania., 1980.
- 16- Páez G.L.A.: Método de valoración microbiológica, enfocado a la terapéutica antimicrobiana. Sint. Av. :34-36, (1989).
- 17- Rebollo, F.M.A.: Aspectos Farmacocinéticos de la gentamicina en pollo de engorda. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México . México D.F., 1989.
- 18- Sumano, L.H., Ocampo, C.L.: Farmacología Veterinaria. Mc Graw Hill . México, 1988.

19_Vázquez, R.F. y col.: Mecanismo de acción de los inhibidores de la girasa. Man. Tec. Bayer: 21_26., (1988)

20_Wolfson, I.S. and Hooper, D.C.: The Fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action and resistance and spectra of activity in vitro. Ag. Chemother, 28: 581_586, (1985).