

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS Y FARMACOLÓGICAS PARA LA MEDICACIÓN DE ANTIBACTERIANOS EN AVICULTURA. UNA REVISIÓN

Practical and Pharmacological Considerations for the Administration of Antibacterial Drugs in Poultry. A Review

Héctor Sumano-López¹, Gilberto Negrón-González² y Guillermo Fernández-Surumay²

¹Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. 04510, México.

²Cátedra de Farmacología y Toxicología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad del Zulia, Apartado 15252. Maracaibo 4005-A, Edo. Zulia, Venezuela. E-mail: sumanoh@prodigy.net.mx

RESUMEN

Existe un creciente abismo entre la información científica que se genera en torno al uso de antibacterianos en aves, así como la problemática del abuso en la medicación de estos fármacos, como es el caso de la resistencia bacteriana y la persistencia de residuos de fármacos en carne y huevo, y el tiempo que pueden destinar los clínicos a mantenerse actualizados. Los bancos de datos computarizados arrojan un total de publicaciones de tal magnitud, que se hace imposible su lectura por clínicos del ejercicio libre. En este sentido, la generación de estudios retrospectivos puede resultar de utilidad para estrechar el vacío de información que existe entre los clínicos, ocupados todo el día con la problemática del campo y las fuentes académicas. En este estudio retrospectivo y crítico, se hace énfasis sobre los aspectos farmacológicos pertinentes, únicamente, a los pollos de engorde, aves de postura y progenitoras. Se ha evitado la extrapolación de datos entre especies o la adaptación de la información farmacológica del hombre a las aves. Aun así, sólo se eligieron las citas representativas del cause de la información. De tal suerte, las investigaciones presentadas y citadas son tan sólo un pequeño porcentaje de la literatura mundial que abarca miles de trabajos. No obstante, el énfasis es el de presentar información farmacológica práctica, exclusiva de la especie mencionada, confrontándola con la realidad del campo y las percepciones de eficacia o falla del clínico. La información se resume en forma de cuadros para facilitar la consulta rápida.

Palabras clave: Antibacterianos, aves, farmacocinética, residuos, resistencia bacteriana, dosis.

ABSTRACT

There is a growing gap between the production of scientific information on the use and abuse of antibacterial drugs in the poultry industry and the time per day the busy clinician can afford to keep up to date in such matters. Computerized data banks reveal that the astonishing amount of information available on the pharmacology of antibacterial agents in chickens is impossible to read, in particular to clinicians. In this context, retrospective studies can contribute to narrow the aforementioned gap of information between academia and clinicians. This study includes only relevant data to the mentioned species, avoiding repetitive information or data extrapolated from other species or human beings. Only some selected works are referenced from thousands of them carried out worldwide. The aim of this paper was to present practical pharmacological information on the use and possible misuse of antibacterial drugs in chickens. Often comparative analysis is made between perception of efficacy under field conditions and experimental soundness of available information. The information is summarized in tables to allow easy reference.

Key words: Antibacterial drugs, poultry, chickens, pharmacokinetics, drug residues, bacterial resistance, dose rate.

INTRODUCCIÓN

En contraste con el lento desarrollo de opciones antibacterianas en Estados Unidos, Canadá y Europa, en los países latinoamericanos se han empleado una gran variedad de

agentes, muchos de los cuales no han sido aprobados en sus países de origen (v.g., tianfenicol, norfloxacin, fosfomicina, etc.) o ya han sido descontinuados (v.g., furaltadona, olaquinox). Esta diferencia se explica en términos de una menor regulación gubernamental de la venta y uso exagerado de estos fármacos en los países latinoamericanos y quizás debido a información deficiente, tanto de los medicamentos existentes, como de los recientemente incorporados a la terapéutica avícola. La rápida generación de información especializada, aunada a la disponibilidad comercial de nuevas opciones antibacterianas en el mercado, obliga al clínico a mantener un nivel de actualización constante. Dicha situación dio origen a la realización del presente estudio retrospectivo sobre los conocimientos publicados en revistas especializadas, incorporando además experiencias e investigaciones en el área y algunas percepciones clínico-empíricas de la comunidad en esta especialidad [28, 39, 58, 59].

Existen algunas preguntas que todo clínico dedicado a la avicultura se hace o debe hacerse en cuanto a la percepción de la eficacia clínica de un antibacteriano en la práctica:

- ¿Qué eficacia se hubiera obtenido de haberse administrado otro antibacteriano o que curso tomaría la enfermedad al no administrar antibacteriano alguno?
- ¿Fueron la dosis y duración del tratamiento los correctos?
- ¿Existe cero toxicidad al aplicar antibacterianos?
- ¿Cuál es la estabilidad química de mi antibacteriano o mezcla de ellos en el tanque de agua?
- ¿Es mi diagnóstico exacto?

No existe respuesta simple a estas interrogantes, pero caben algunas reflexiones:

¿Qué eficacia se hubiera obtenido de haberse administrado otro antibacteriano o que curso tomaría la enfermedad al no administrar antibacteriano alguno?

El médico veterinario debe someter el tratamiento elegido a pruebas clínicas controladas para determinar si su eficacia es real o es meramente una percepción. Las evaluaciones clínicas deben necesariamente considerar:

- La inclusión de un grupo denominado "estándar de oro" (el mejor medicamento reconocido para el problema específico).
- La prueba debe incluir necesariamente un grupo no tratado, dada la naturaleza autolimitante de muchas enfermedades y para estimar de manera más precisa la relación costo-beneficio de un tratamiento determinado.
- El ensayo debe considerar la obtención de un diagnóstico preciso y aislamiento bacteriológico para poder correlacionar la eficacia observada con el medicamento administrado. No son pocos los ejemplos en los que el mé-

co veterinario adscribe eficacia para un problema respiratorio a una mezcla incompatible (v.g., enrofloxacin-trimetoprim) o a antibacterianos que no se absorben (neomicina, apramicina, colistina, etc). No es del todo descabellado decir que un medicamento tuvo un efecto curativo a pesar del médico veterinario y no gracias a su intervención [54].

- El ensayo debe cuantificar además de la mortalidad, la ganancia de peso, la conversión alimenticia, el rendimiento de la parvada o lote, las reincidencias a esa u otras enfermedades durante el ciclo y la relación costo-beneficio de la intervención farmacológica. Por ejemplo: en un estudio realizado en 2.000 pollos de engorde (50% machos y 50% hembras), para determinar la eficacia de la senduramicina contra la coccidiosis aviar, se inocularon todas las unidades experimentales con una mezcla de *Eimeria* (*E. acervulina*, *E. maxima* y *E. tenella*) y se evaluaron: la ganancia diaria de peso, consumo diario de alimento y registro de lesiones aparentes. Los resultados demostraron que la senduramicina es un efectivo agente coccidiostático contra las especies estudiadas en pollos de engorde y que la eficacia y el margen de seguridad de esta droga a la dosis de 25 ppm en el alimento no induce toxicidad ni efectos adversos [53]. Este estudio favorable a la aplicación de la senduramicina, hubiese aportado información pragmática si hubiese sido incluido, en los grupos, un comparativo con el denominado "estándar de oro" y si se hubiesen realizado análisis de costo-beneficio.

¿ Fueron correctas la dosis y duración del tratamiento?

Los antibacterianos se administran a las aves con los siguientes propósitos:

- Atacar en su fase aguda algún brote infeccioso, considerando empíricamente el agente etiológico.
- Prevenir la asociación bacteriana ante un problema viral, si se conoce una etapa de inmunodepresión determinada mediante seroperfiles y pruebas específicas.
- Aplicar de manera metafálica un antibacteriano, basándose en el conocimiento de las condiciones de salud de la parvada y en el incremento en la severidad de las lesiones de las aves que mueren a diario. En esos casos nunca se sabrá si en realidad se elevaría la mortalidad o no, pero el historial de varios ciclos lo puede justificar [28, 39, 54]. Es ésta la forma en que más se abusa de la medicación con antibacterianos en la industria avícola.

En todos los casos deben aplicarse los antibacterianos a las dosis terapéuticas necesarias para lograr las concentraciones plasmáticas y tisulares adecuadas. Asimismo, no se debe reducir el número de días de administración del medicamento, una tendencia que el médico veterinario tiene para "ahorrar costos".

La práctica que no encuentra justificación y que se pugna mundialmente por limitar o suprimir, es la medicación constante, en particular con el insostenible criterio de que "una subdosis puede ser una dosis preventiva". Esa medicación está más relacionada con hacer sentir bien al encargado de la salud de la parvada, quien a menudo "siente que la está protegiendo". En contraposición a la percepción del clínico, la medicación constante fomenta en la mayoría de los casos la temida inmunodepresión de las aves [1, 5] y el aumento en la generación de cepas bacterianas resistentes a un medicamento [11, 13, 14, 18]. Esto explica por qué, algunos autores consideran que los medicamentos más subdosificados son los antibacterianos [21, 54, 58].

El problema de la resistencia bacteriana es bastante conocido en la industria avícola, como lo demuestra el trabajo presentado por Blanco y col. [13], quienes analizaron la resistencia bacteriana de 468 colonias de *Escherichia coli* aviar a algunos antimicrobianos. El 67% presentó altos niveles de resistencia a la mezcla trimetoprin-sulfametoxazol, mientras que el 20% fue resistente a las fluoroquinonas. También existen estudios que comprueban el desarrollo de resistencia de la *Salmonella typhimurium* y *Salmonella enteritidis* aisladas de pollos, a ocho tipos de antimicrobianos: cloranfenicol, neomicina, tetraciclina, estreptomycin, colistina, ampicilina, kanamicina y sulfisoxazol [18].

La razón argumentada para medicar la menor cantidad de días posibles se basa en el concepto de costo-beneficio. Sin embargo, una medicación adecuada debe brindar concentraciones plasmáticas útiles dentro de la denominada ventana terapéutica, durante el tiempo necesario para curar la enfermedad. Por su parte, el concepto de curación difiere si se incluyen criterios bacteriológicos, clínicos o ambos. De tal suerte, no es posible determinar con exactitud el momento en que

se debe suspender la medicación. En otras palabras, no existe regla para establecer el número de días de tratamiento, pero empíricamente se maneja un promedio de 3-5 días [17, 21, 28, 32, 33]. Debe recordarse que una medicación al inicio de un ciclo pudiera ser costeable, mientras que los mismos días de dosificación al final de éste pueden repercutir de manera importante en los costos de producción. Por ello se recomiendan tratamientos agresivos con cura bacteriológica (y por supuesto clínica) al inicio de un ciclo. Se infiere que esta medida disminuye la tasa de recaídas de los animales tratados.

El nivel terapéutico para los antibacterianos en plasma ha sido definido como "por lo menos dos veces mayor que el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) *in vitro* y al menos 50% del intervalo entre dosificaciones" [28, 37, 50, 51, 54]. El especialista debe considerar que si el valor de la concentración plasmática máxima (Cpmax) es inferior o igual al de la CMI *in vitro*, es poco probable que su eficacia clínica sea palpable, o bien, si la vida media de la fase de eliminación-distribución ($T_{1/2\beta}$) del medicamento es muy corta, por ejemplo 1 h, en 3 h habrá ocurrido una eliminación del 87,5% del fármaco y la dosificación cada 24 h resultará poco racional, considerando que en 10 $T_{1/2\beta}$ se elimina el 99,99% del antibacteriano [37, 50, 51].

Por otro lado, se ha utilizado el término dosis de ataque y dosis de sostén. Aunque esto puede resultar de utilidad clínica, no es congruente asumir que se logrará mantener una concentración plasmática promedio elevada, debido a que la mayoría de los antibacterianos muestran una cinética de primer orden y si se quiere elevar las concentraciones plasmáticas y tisulares de un agente, será más útil reducir el intervalo de dosificación que aumentar la dosis, como se ejemplifica en la FIG. 1 para el tianfenicol. Los datos presentados fueron logrados en parvadas sanas y aunque es evidente que la concen-

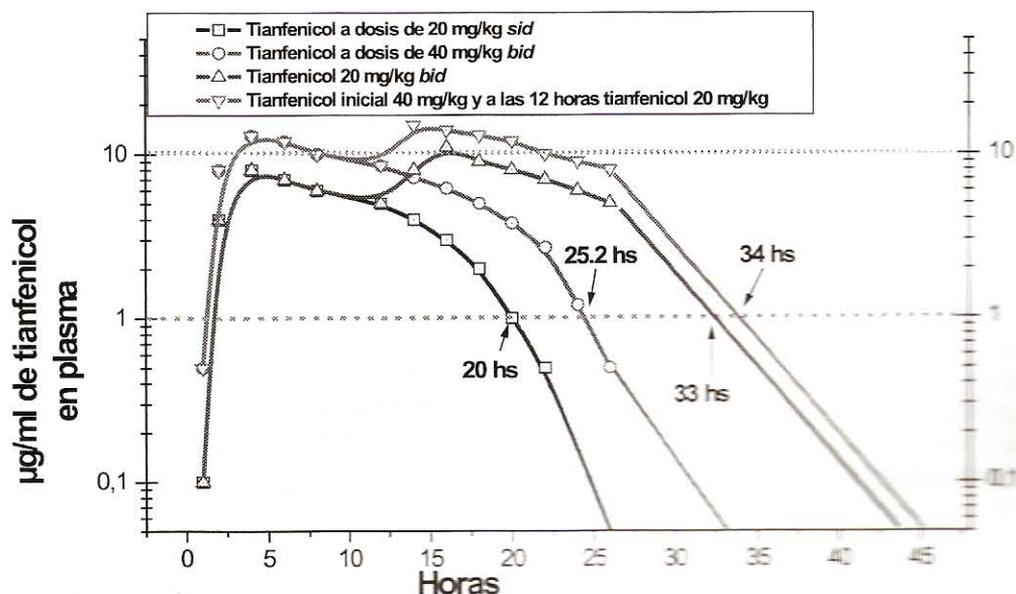


FIGURA 1. RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE TIANFENICOL VS. TIEMPO, BAJO VARIOS ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN DE ESE PRINCIPIO ACTIVO EN POLLO DE ENGORDE.

tración en el tanque debe aumentarse en animales enfermos (por disminución del consumo de agua), no así la dosis por toma (mg/Kg de peso), que debe mantenerse dentro de los rangos necesarios para no sobrepasar los límites máximos de la ventana terapéutica.

Un factor esencial a considerar cuando se quiere dosificar con cuidado y precisión una parvada, es el agua de bebida, la principal vía de administración de antibacterianos en aves. En la TABLA I, tomada de Russel [42] y Wages [59], se presenta una relación de los parámetros básicos de calidad del agua. No debe olvidarse que los sistemas de bebederos y tuberías deben estar limpios, protegidos de la luz y el calor ambiental [42]; prefiriéndose las instalaciones plásticas o de PVC, ya que la herrumbre y las instalaciones galvanizadas disminuyen drásticamente la biodisponibilidad de oxitetraciclina, clortetraciclina, quinolonas y fluoroquinolonas. Idealmente se deben medicar las aves con un dosificador automático cercano al bebedero [59], lo que no es frecuente en explotaciones en Latinoamérica, siendo lo más común la medicación en el tanque. En este caso es recomendable utilizar un medidor de flujo (existe una gran varie-

dad en el mercado), lo que permitirá medicar a la parvada en función de su consumo de agua y no de manera simple por partes por millón (ppm) en el tanque [54, 59].

Se ha documentado que cuando se mantiene a la parvada 1°C por arriba de la banda de comodidad térmica, se consumirá un 9% más de agua y lo contrario ocurrirá si se medican aves en un clima 1°C más frío que la temperatura mencionada como ideal [42, 54, 59]. En la FIG. 2, puede apreciarse una situación para sobre y submedicación con dos antibacterianos, la enrofloxacin y la furaltadona. La sobremedicación puede generar pérdidas económicas en el primer caso o toxicidad en el segundo, mientras que una subdosificación puede dar lugar a una pobre eficacia clínica, a menudo considerada como falta de eficacia por "resistencia bacteriana". La sobredosificación de los antibacterianos lleva implícita además, una disminución de la respuesta inmune del individuo [1, 5, 46, 57].

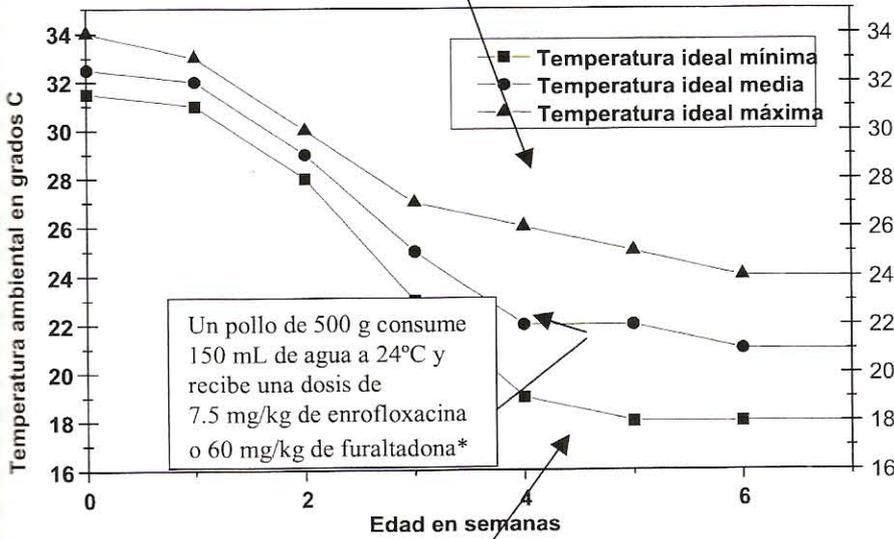
¿Existe cero toxicidad al aplicar antibacterianos?

Se tiene el concepto clásico que los antibacterianos modernos no son tóxicos. Como se ha mencionado, pueden ser in-

TABLE I
GUÍA MÍNIMA DE CALIDAD DE AGUA PARA AVES

| Contaminante o Característica | Nivel ideal | Máximo aceptable | Comentarios |
|-------------------------------|-------------|------------------|---|
| Bacterias | 0/mL | 10.000/mL | El cero es teórico. |
| Calcio | 60 mg/mL | - | Correlacionado con el punto anterior. |
| Cloro | 14 mg/mL | 250 mg/mL | Incluso 14 mg/mL de este ion son perjudiciales. Si se mezcla con Na > 50 mg/mL se tendrá diarrea osmótica. |
| Cobre | 0,002 mg/mL | 0,6 mg/mL | Concentraciones más elevadas producen un sabor desagradable. |
| Coliformes | 0/mL | 5.000/mL | El cero es teórico. |
| Dureza total | 60-180 | - | < 60 es un agua poco común muy dulce. > 180 se considera en extremo dura y afecta muchas medicaciones. |
| Hierro | 0,2 mg/mL | 0,3 mg/mL | Concentraciones superiores dan mal olor y sabor al agua. Reducen eficiencia de la medicación. |
| Plomo | 0 mg/mL | 0,02 mg/mL | Concentraciones superiores son tóxicas. |
| Magnesio | 14 mg/mL | 125 mg/mL | Concentraciones mayores son laxantes. > 50 mg/L afecta rendimiento sobretudo si el sulfato está elevado. |
| Nitratos | 10 mg/mL | 25 mg/mL | Concentraciones de 3 a 20 mg/mL afectan el rendimiento. |
| Nitritos | 0,4 mg/mL | 4 mg/mL | Concentraciones mayores afectan el rendimiento. |
| pH | 6,8-7,5 | - | < 6,0 afecta la parvada. < 6,3 afecta la parvada severamente. |
| Sodio | 32 mg/mL | - | > 50 mg/L afectan rendimiento, sobretudo si los sulfatos y/o el cloro están altos. |
| Sulfato | 125 mg/mL | 250 mg/mL | Concentraciones superiores son laxantes; 50 mg/mL afectan rendimiento, sobretudo si el magnesio y/o el cloro están altos. |
| Zinc | | 1,50 mg/mL | Concentraciones más elevadas son tóxicas. |

Un pollo de 500 g consume 500 mL de agua a 38 °C y recibe una dosis de 25 mg/kg de enrofloxacinina o 200 mg/kg de furaltadona*



Un pollo de 500 g consume 150 mL de agua a 24°C y recibe una dosis de 7.5 mg/kg de enrofloxacinina o 60 mg/kg de furaltadona*

Un pollo de 500 g consume 100 mL de agua a 10°C y recibe una dosis de 5 mg/kg de enrofloxacinina o 40 mg/kg de furaltadona*

| Edad en Semanas | | Consumo de Agua dentro de la Ventana de Comodidad de Temperatura Ambiental (mL/pollo) |
|-----------------|--------|---|
| 1 | Inicio | 30 |
| | Final | 60 |
| 2 | Inicio | 62 |
| | Final | 100 |
| 3 | Inicio | 105 |
| | Final | 168 |
| 4 | Inicio | 170 |
| | Final | 190 |
| 5 | Inicio | 192 |
| | Final | 240 |
| 6 | Inicio | 245 |
| | Final | 265 |
| 7 | Inicio | 290 |
| | Final | 305 |

FIGURA 2. RELACIÓN DE LOS mg/Kg DE ENROFLOXACINA O FURALTADONA QUE RECIBEN LOS POLLOS A VARIAS TEMPERATURAS AMBIENTALES, UNA EXTREMA ALTA, UNA EXTREMA BAJA Y UNA MEDIA.

munodepresores (algunas sulfonamidas, nitrofuranos, tianfenicol, oxitetraciclina, florfenicol y clortetraciclina) [1, 5, 46, 54, 57], no tener efecto como las fluoroquinolonas y algunos β-lactámicos, o incluso aumentar su actividad inmune (lincomicina, macrólidos como la eritromicina y josamicina) [46, 57]. Evidentemente, prácticas empíricas como aumentar la cantidad de cloro libre en el agua o cobre (a partir de sulfato de cobre), o nebulizar el ambiente con desinfectantes aldehídos, merman la salud de la parvada y representan una forma de facilitar las infecciones oportunistas [31, 50]. La aplicación de fuentes de yodo al agua puede aumentar el metabolismo basal del ave, ya que la tiroides capta el 99% del yodo disponible. No resulta extraño entonces que, dentro de la cultura popular, el yodo (y yodóforos) sea considerado como un remedio "caliente" aplicado empíricamente sólo en las noches, cuando la temperatura ambiental descende. El médico veterinario debe reconocer los signos de intoxicación por yodo excesivo en el agua, como son: lagrimeo, hipertermia, alteracio-

nes respiratorias, taquicardia e intranquilidad, y signos que a menudo no son perceptibles clínicamente como la elevación de la temperatura corporal, pero que inciden desfavorablemente en la salud de la parvada.

Es importante hacer énfasis en que "una parvada sana no requiere antibacterianos". Adicionalmente en su administración como promotores, se deberán considerar los efectos que sobre la salud del consumidor pueden generar los residuos. Para cada antibacteriano existe un nivel de tolerancia, descrito como "la concentración de antimicrobianos permitida en tejidos animales en el momento del sacrificio y que asegura que los residuos de fármacos o sus metabolitos no causarán efectos dañinos si son ingeridos" [38]. Aunque en muchos países se cuenta con información escrita y debidamente reglamentada por las autoridades locales, así como centros de orientación para que el médico veterinario determine el tiempo de "retiro de rastro" para cada agente; se puede utilizar como aproxima-

ción (cuando no se ha generado la información analítico-cuantitativa correspondiente) la simple operación de multiplicar por 20 la vida media de post-distribución ($T_{1/2\beta}$) del fármaco [49]. Este procedimiento es muy útil, pero no aplica para medicamentos con una vida media adicional a la de post-distribución (denominada $T_{1/2\gamma}$), como es el caso de los aminoglicósidos y las polimixinas (ambos por vía parenteral por no ser absorbidas por vía oral), en los que el tiempo de retiro puede extenderse más allá de 1 mes [45]. Por otra parte, es menester hacer énfasis en que la información sobre la cinética de eliminación de residuos debe realizarse por las autoridades locales a través de institutos de investigación y universidades acreditadas, pues la información generada por las compañías farmacéuticas no siempre es confiable. Por ejemplo, una compañía farmacéutica internacional asegura que su ampicilina se distribuye ampliamente a todo el organismo, pero que curiosamente no contamina el huevo. La literatura especializada, en contraste, reconoce su acumulación en yema de huevo y propone un retiro de este producto de por lo menos 8 días tras la medicación durante 3 días [19]. Las implicaciones económicas de esta información son evidentes.

¿Cuál es la estabilidad química del antibacteriano administrado o la mezcla de ellos en el tanque de agua?

Debe tomarse en cuenta la viabilidad de un antibacteriano añadido al tanque. Por ejemplo, los antibacterianos β -lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) son tan inestables en solución que, en ocasiones, las condiciones del agua y del ambiente hacen que no resulte congruente administrarlos por esta vía [10, 54]. Ejemplos típicos de esta rápida degradación incluyen a las penicilinas naturales y muchas cefalosporinas de primera y segunda generación [20]. Las posibles excepciones a esta rápida degradación son la ampicilina trihidratada y la amoxicilina trihidratada, que llegan a tener biodisponibilidades por arriba del 50% [10]. Para que exista esta biodisponibilidad debe asegurarse su aplicación en agua limpia y fría, de elevada potabilidad y que no contenga sales excesivas [42, 59]. Además, debe restringirse el agua de bebida de 30 a 45 min para fomentar el consumo rápido de la dosis agregada al tanque. Este, debe tener tapa sellada y la temperatura ambiental no debe sobrepasar los 45°C.

La acumulación de sedimentos, sarro, óxido, el material galvanizado, la presencia de material orgánico en el agua (algas, exceso de coliformes, adición conjunta de vitaminas, etc.) e inorgánico (cloro, sulfato de cobre, etc.), afectan de manera notable la biodisponibilidad de los antibacterianos [50, 54]. Adicionalmente, muchos antibacterianos, como las fluoroquinolonas, son sensibles a la luz y, si el tanque no tiene tapa, se presentará degradación del principio activo [14, 44].

Existen además las incompatibilidades químicas, generadas por la medicación prescrita por el médico veterinario. Abundan en el mercado preparados que contienen mezclas de dudosa compatibilidad, a pesar de provenir de una industria

manufacturera de fármacos para uso veterinario. Asimismo, el especialista debe considerar si la mezcla de antibacterianos que esta utilizando es congruente o no. A menudo, se utilizan mezclas que no han demostrado ser complementarias (potenciadas o sinérgicas). Para que una mezcla de dos o más fármacos demuestre compatibilidad deben realizarse isoblogramas; esto es, cultivos bacterianos con cantidades variables de los dos antibacterianos, desafiando el crecimiento de los patógenos en contra de los que se ha de aplicar el medicamento. Si son más de dos antibacterianos se deberán realizar pruebas con todas las combinaciones posibles en isoblogramas seriados; por ejemplo: antibacteriano a + b, a + c y c + b [48, 51]. Debe puntualizarse que esta prueba se hace para bacterias específicas y que no existe sinergia o potenciación universal; por ejemplo: oxitetraciclina o clortetraciclina + tilosina tienen un efecto potenciado o complementario demostrado sólo *vs. Pasteurella sp* y no se puede extrapolar o rechazar este efecto a otros microorganismos sin antes experimentar. Se han intentado generar algunas reglas de sinergia y antagonismo con base en los mecanismos de acción, pero esto no es del todo posible. En ocasiones, algunas mezclas que no son aparentemente compatibles llegan a serlo, por ejemplo, la mezcla de josamicina con trimetoprim *vs. Escherichia coli* y *Mycoplasma sp*. [52]; o bien la mezcla de trimetoprim con polimixina E *vs. Salmonella sp* [29]. Estudios realizados con 1.736 cepas aisladas de *E. coli* y 107 de *P. multocida* en laboratorios de varios países, demostraron que la combinación trimetoprim-sulfametoxazol posee considerable actividad antibacteriana *in vitro* frente a ambas especies de bacteria [13]. Asimismo, algunas mezclas son francamente antagónicas *in vitro*, como es el caso de la enrofloxacin con el trimetoprim o cloranfenicol (o derivados); las tetraciclinas y sulfonamidas con β -lactámicos, etc. No obstante, a menudo tienen aceptación comercial porque el médico veterinario "percibe" una eficacia aumentada. Otra resultante de las combinaciones es la indiferencia, como en el caso del olaquinox con eritromicina *vs. Mycoplasma sp*, caso éste en el que la presencia o ausencia del olaquinox no modifica los efectos micoplasmicidas de la eritromicina.

Además de realizar pruebas *in vitro*, las sinergias deben demostrarse *in vivo* dado que se debe considerar la farmacocinética de los componentes. Por ejemplo, la neomicina pudiera tener un efecto complementario con la oxitetraciclina *vs. Escherichia coli in vitro*, pero dado que la neomicina no es absorbida [50, 54], su eficacia a nivel sistémico es evidentemente nula. En otras palabras, la mezcla de antibacterianos debe ser tanto racional como complementaria *in vitro*, pero sobre todo *in vivo*. Las sulfonamidas con trimetoprim tendrán efectos variables *in vivo* dado que, a diferencia de lo que sucede en el hombre, en el que la $T_{1/2\beta}$ de trimetoprim es de 10 h, en aves el mismo valor es de solamente 1-3 h, por lo que sólo al principio de la medicación habrá sinergia, pues la proporción que debe guardar la sulfonamida con el trimetoprim, para que esto ocurra, no es mayor a 16:1 [15, 47]. Con base en algunas investigaciones realizadas [47], en la FIG. 3, se presenta la ciné-

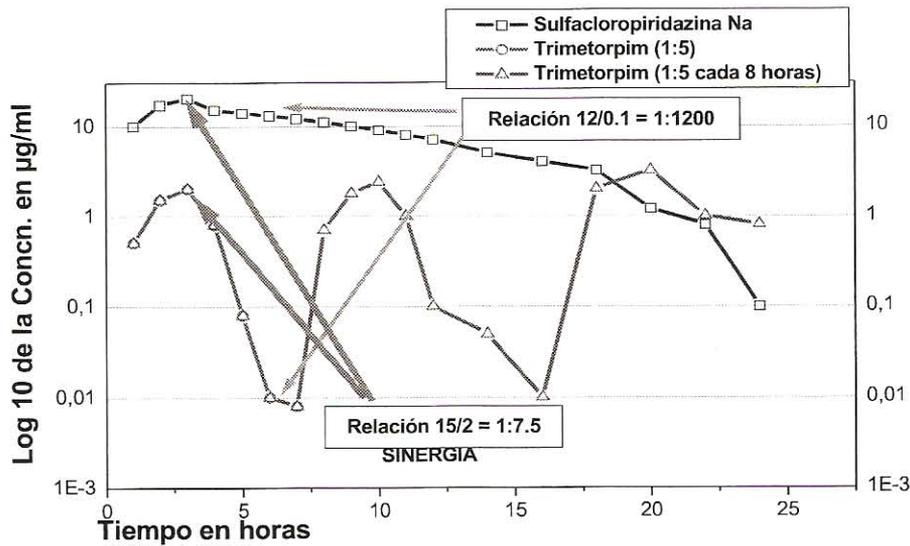


FIGURA 3. RELACIÓN ENTRE LA FARMACOCINÉTICA DEL TRIMETOPRIM Y DE LA SULFACLOROPIRIDACINA EN POLLOS DE ENGORDE, DONDE SE NOTA LA PÉRDIDA DE LA PROPORCIÓN SULFA/TRIMETOPRIM DESPUÉS DE LAS 6 HORAS Y EL EFECTO DE MEDICAR NUEVAMENTE TRIMETOPRIM.

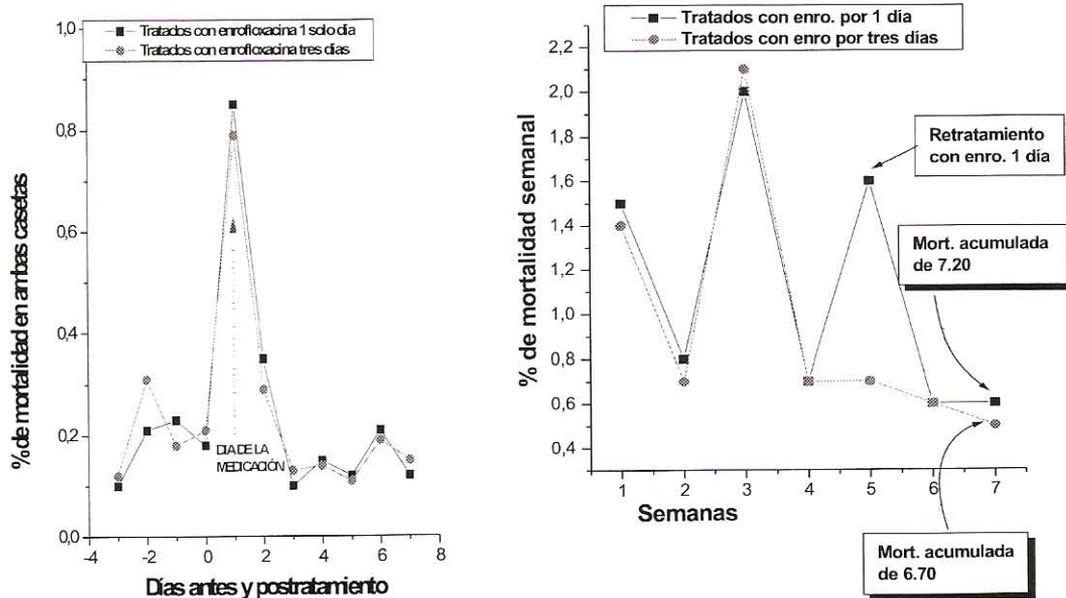


FIGURA 4. EVALUACIÓN DE LA MORTALIDAD DE UNA PARVADA TRATADA CON UN DÍA DE ENROFLOXACINA Y TRES DÍAS DEL MISMO FÁRMACO, DURANTE 12 DÍAS Y DURANTE 7 SEMANAS.

tica plasmática de la sulfachloropyridacina con el trimetoprim en pollos de engorde. En ella se aprecia que la sinergia desaparece a las 6-8 h de haber administrado la combinación vía el agua de bebida. También puede observarse que la redosificación del trimetoprim puede generar concentraciones plasmáticas más compatibles con el mantenimiento de la proporción ya mencionada. Clínicamente la repercusión debe ser importante ya que el efecto simplemente sumado de la sulfonamida con el trimetoprim, es 20 veces inferior al efecto de la acción conjunta [15].

¿Es mi diagnóstico exacto?

Quizá la consideración más obvia, pero más difícil sea la relacionada con un buen diagnóstico. Este se logra con una di-

fícil mezcla de experiencia, dedicación, actualización y sobre todo humildad científica, pues saltar a conclusiones, a menudo conduce a errores importantes. El diagnóstico no está limitado únicamente a describir que patología es, sino a evaluar la severidad del caso, que servirá de pauta para indicar los días de medicación. A menudo una subdosificación, por disminuir el número de días de medicación, puede representar un gasto adicional posteriormente, cuando la medicación es más costosa (mayor número de mg/pollo). Si sólo se evalúa el resultado de una terapéutica con la cuantificación de la mortalidad al día siguiente, no se tendrán bases objetivas para determinar la eficacia verdadera de un tratamiento de 1 ó 3 días. Un ejemplo de campo se representa esquemáticamente en la FIG. 4.

A todas estas consideraciones corresponde una premisa: "los antimicrobianos no deben sustituir a un buen manejo" [39]. Por ejemplo, existirá una predisposición a enfermedades respiratorias en la parvada si las concentraciones ambientales de amoníaco sobrepasan las 25 ppm. Deben revisarse constantemente los sistemas de bioseguridad; es aconsejable utilizar sistemas de desinfección detallados y eficientes, revisar los programas de inmunización y procurar una temperatura ambiental ideal, así como una humedad relativa no mayor al 80% ni menor al 50%. El manejo de estos detalles y otros aspectos básicos como la regulación del ciclo luz/obscuridad, la nutrición y la alimentación, son indispensables en la prevención de enfermedades. Desde el punto de vista farmacológico,

el factor que resulta esencial para la intervención médica es el tener agua de buena calidad.

Finalmente, uno de los errores más comunes que se han perpetuado en la práctica de la medicina veterinaria, es la extrapolación de datos entre especies o del hombre a los animales. Para que el clínico especialista en ciencias avícolas pueda utilizar racionalmente los antimicrobianos, debe conocer sus variables farmacológicas más importantes. Para ello, en la TABLA II se resumen los datos más relevantes de la farmacología de los antimicrobianos que se emplean en aves. Para utilizar con mayor provecho dicha tabla, el médico veterinario debe considerar las definiciones adjuntas en el glosario.

TABLA II
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIBACTERIANOS UTILIZADOS EN AVES

| Medicamento | Fórmula Química/ Estabilidad | F-Cinética y Residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|--|--|--|
| Acido oxolínico (quinolona de primera generación). | Sal sódica. Acídico, (1:1,15). Estabilidad buena. | Tmax = 3,7 h. F oral = 82,3%. Excreción = urinaria; Retiro ± 10 días. | Bactericida. CMI = 2-4 µg/mL. Gram -, <i>P. haemolytica</i> 80% <i>P. multocida</i> 100% | 10-20, IM/5 días. | No para ponedoras; sí para progenitoras. Precipita con aguas duras y tapa tuberías. Se inactiva con hipocloritos. Baja consumo de agua. Fotosensibilización (rara) [14, 44, 37]. |
| Amoxicilina (β-lactámico; penicilina de amplio espectro). | Trihidratada (blindada y no blindada), acídica, pKa = 2,7. | Absorción rápida/parcial; Tmax = 1 h; F = 65%. Buen acceso a tracto respiratorio. T½β = 1 h. Excreción: urinaria, biliar. Retiro ± 7 días PO; Retiro 21 días IM. | Amplio espectro. CMI = 4-16 µg/mL. Sinergia con aminoglicósidos y colistina. | 10-20, IM, PO/3-5 días. | Antagonismo con tetraciclinas, macrólidos y similares. Degrada rápido en agua, inactivada por iones y sales. No palatable [10, 20, 21, 37, 54]. |
| Ampicilina (β-lactámico; penicilina de amplio espectro). | Trihidratada (blindada o no blindada). Estable por 24 h. | Un poco menos de absorción que amoxicilina. F = 40%. Tmax = 0,5 h. T½β = 0,5 h. Retiro ± 7 días PO. Retiro 21 días IM. | Amplio espectro: <i>E.coli</i> , <i>Salmonella</i> <i>sp.</i> ; <i>Pasteurella sp.</i> ; <i>Haemophilus sp.</i> , <i>Staphylococcus sp.</i> CMI = 4-16 µg/mL. Sinergia con aminoglicósidos, colistina. | 20-40, PO/3-5 días; 10-20 mg/Kg IM. | Palatable, inestable, no resiste calor. Formas blindadas son más estables. Muchas incompatibilidades: kanamicina, eritromicina, lincomicina, tetraciclinas, vitaminas, etc. [20, 21, 37, 54]. |
| Apramicina (Aminociclitol, relacionado con aminoglicósidos). | Hidrosoluble, básico. (1:1,45) con sal sulfato. | No se absorbe, F PO= 1-2%; F IM = 58%. T½. fecal = 1,6 h Retiro = 1- 6 semanas (IM). | Bactericida; amplio espectro. Para uso en infecciones entéricas únicamente PO. | 20 PO/3-5 días. | Soluble, estable, palatable. Incompatible con ampicilina, macrólidos y polimixinas. Se inactiva ante herrumbre y iones ferricos [4]. |

| Medicamento | Fórmula Química/ Estabilidad | F-Cinética y Residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|--|---|---|---|
| Clortetraciclina (Tetraciclina de corta acción). | HCl = hidrosoluble, (1:1,08), pKa = 9,3. Liposoluble anfótera, tendencia básica. | Pobre F de tan sólo 1-3%, distribución extra e intracelular, excreción biliar y algo urinaria; $T_{1/2\beta}$ = 1 h. Retiro carne = 7-14 días. Retiro huevo = 0 días. | Amplio espectro bacteriostático. CMI's críticas 4-8 µg/mL. <i>Pasteurella sp.</i> sensible; <i>E.coli</i> , <i>Mycoplasma sp.</i> . Poca actividad vs. <i>Salmonella sp.</i> . | 20-50 mg/Kg/día por 3-5 días en agua ó 5-8 días en alimento. | Poco estable, hacer sol. frescas. Iones bi y trivalentes la quelan. Antagonismo con β -lactámicos, <i>in vitro</i> con tianfenicol y florfenicol. Complementario con sulfas. Sinergia con tilosina y tiamulina. Nunca inyectar [7, 25, 53]. |
| Colistina (polimixina E) (Polipéptido). Aplica también a polimixina B | Sal sulfato hidrosoluble, 1 mg = 19.000 U (95% pura), básico, pKa = 10,4. | No biodisponible vía oral. Efecto a nivel digestivo. Nefrotóxica parenteral si se inyecta más de 3 días. Excreción fecal. Retiro de 3 semanas. | Bactericida. Efecto sobre Gram -. Sinergia con trimetoprim vs. <i>Salmonella sp.</i> y vs. Gram - con neomicina. | 50-100 mil U/Kg x 3-5 días PO. 50 mil U/Kg x 3 días máximo si vía IM o SC. | Aditivo o sinérgico con β -lactámicos,; aditivo con tetraciclinas y macrólidos. Incompatibilidad química con ampicilina y estreptomina. Mortal por vía parenteral para palmípedos [26]. |
| Danofloxacin (Fluoroquinolona de tercera generación). | Fluoroquinolona, liposoluble, reacción ácida. Uso sal sódica (1:1,09) o soluble en pH alcalino. | T_{max} = 2 h; F = 70%; Buena difusión tisular; difunde 4 veces más a pulmón con respecto a plasma. V_{dss} = 2,5 L/7 Kg; excreción hepática; $T_{1/2\beta}$ = 10,2 h.. Retiro de 10 días. Pavos 28 días. | Amplio, incluye: <i>Mycoplasma sp.</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Pasteurella sp.</i> , <i>E. coli</i> . Poca resistencia; no plásmidos. CMI 1 µg/mL. | 5-10 mg/Kg/d x 3-5 días PO. Se puede IM o SC, pero no use preparado oral. | Estable, menos estable en aluminio. Inactivación parcial por hipocloritos (5 mg/L). No combinar con otros antibacterianos [33]. |
| Dihidroestreptomina (Aminoglicósido). | Hidrosoluble, base o sulfato (1:1,25), polimerización ionizado en solución. pKa = 7,8. | F = 1-2% PO; Excreción fecal. Si se administra por vía parenteral se fija a riñón. Nefrotóxico. $T_{1/2}$ = 2,3 h.. Excreción renal. | Gram -, en orden de mayor a menor sensibilidad: <i>Pasteurella</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>Salmonella sp.</i> . Rápida generación de resistencias. | 50-100 mg/Kg/día x 3-5 días PO. 25 mg/Kg cada 12 horas x 2 días IM. | Estable por vía oral. Incompatible químicamente con ampicilina, macrólidos y polimixinas. No aplicar más de 2 días por producir efecto curariforme en palomas y patos [20, 21, 37]. |
| Doxiciclina (Tetraciclina de larga acción). | Liposoluble, anfótero, básico (pKa = 9,5). Hidrosoluble como hclato (1:1,11). | Poco quelado por iones, T_{max} = 0,35 h; F = 50-60%. Elevada distribución. V_{dss} = 0,5 L/Kg. 50% excreción renal y 50% biliar. $T_{1/2\beta}$ = 4,75 h. Retiro de 4-6 días. | Amplio espectro, más potente que otras tetras. Activo vs. <i>Salmonella sp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Mycoplasma sp.</i> y <i>Pasteurella sp.</i> . CMI's críticas 3-6 µg/mL. Crea poca resistencia. | 10 mg/Kg/día x 3-5 días en agua ó 5-8 días en el alimento. | Nunca se inyecte. Inactivado por tubería galvanizada. Menos inactivado por iones bi y trivalentes que otras tetras. No se combina con otros antibacterianos. Antagoniza con β -lactámicos [8, 24, 55]. |

| Medicamento | Fórmula Química/ Estabilidad | F-Cinética y Residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|--|--|--|--|--|
| Enrofloxacina (Fluoroquinolona de tercera generación). | Fluoroquinolona liposoluble, reacción ácida. Uso sal sódica (1:1,09) o soluble en pH 10,4. | Tmax = 2 h; F = 64-70%; Buena difusión tisular. Vdss = 2,8 L/Kg Excreción renal. T½β = 10,2 h. Retiro 10 días. Pavos 28 días. | Amplio, incluye: <i>Mycoplasma sp.</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Pasteurella sp.</i> , <i>E. coli</i> . Poca resistencia; no plásmidos. CMI 1 µg/mL. | 10 mg/Kg/día x 3-5 días PO. Se puede IM o SC, pero no use preparado oral. | Estable, menos estable en aluminio. Inactivación parcial por hipocloritos (5 mg/L). No combinar con otros antibacterianos. [2, 9, 27, 33]. |
| Eritromicina (Macrólido). | Liposoluble, básico (pKa = 8,9). Hidrosoluble tiocianato (1:1,08), gluceptato (1:1,31), lactobionato (1:49). Poco palatable y su amargura aumenta con sulfonamidas. Prefiera estolato (1:1,45), esterato (1:39) | Leve inestabilidad en estómago, F oral = 30-40%. Concentración tisular 3-5 veces plasmática. Distribución intracelular. Retiro de 21 días. Huevo = 0 días. Excreción biliar 80%. | Gram +, nula acción vs. <i>E. coli</i> , <i>Salmonella sp.</i> . Util en el control de <i>Mycoplasma sp.</i> y <i>Staphylococcus sp.</i> con sensibilidad variable. Resistencia por plásmidos. CMI = 3-5 µg/mL. | 20 mg/Kg/día x 5 días en agua y 10 en alimento; 20 mg/Kg IM. | Antagonismo con β-lactámicos. Resistencia cruzada con otros macrólidos, lincosamidas. Ineficacia con tianfenicol y florfenicol. Incompatibilidad química con vitaminas, tetraciclinas y ampicilina. Con ionóforos disminuye consumo de alimento y ganancia de peso [12]. |
| Espectinomicina (Aminociclitol). | Hidrosoluble, básico (pKa = 8,7). Sal sulfato dihidrato (1: 1,39); sal HCl pentahidratado (1:1,49). | F oral = 1%. Fijación renal, excreción fecal. Retiro de 7 días PO, por vía IM 30 días. | Bacteriostático que genera rápida resistencia por plásmidos. Eficaz vs. <i>Mycoplasma sp.</i> Con Lincomicina sinergia vs. Gram - y <i>Mycoplasma sp.</i> | 15-20 mg/Kg/ día x 3-5 días IM o SC. 10 mg/Kg/día entre dos dosis x 3-5 días. | Estable, bien tolerado, sinérgico con lincomicina vs. <i>Mycoplasma sp.</i> y <i>E.</i> <i>coli</i> . Incompatible con eritromicina. Mejor para prevenir que para tratar [23]. |
| Florfenicol (derivado sulfonado-fluorado del cloranfenicol). | Derivado de cloranfenicol y tianfenicol. Estable, liposoluble. Alcalino-neutro (pKa = 8). | F oral 80%. Elevado Vdss, amplia penetración por vías aéreas. Biotransforma en hígado, produce 3 metabolitos. Excreción urinaria (75%) y fecal. Retiro = 7 días. | Amplio espectro. Mayor potencia que análogos. CMI = 1-2 µg/mL. Muy baja resistencia. No micoplasmicida. | 20 mg/Kg x 2-4 días en agua. | No induce anemia aplástica en el hombre. No tiene resistencia cruzada con tianfenicol. No combinar con otros antibacterianos. Excelente eficacia clínica (caro). No aplicar con vacunas [3, 40]. |
| Flumequina (1ª fluoroquinolona de segunda generación). | Liposoluble, ácido (pKa = 6,2). Hidrosoluble la sal sódica (1:1,09). | Tmax = 1,08 h; F oral = 72%; Buena difusión tisular. Vdss = 2,6 L/Kg; Excreción renal. T½β = 4.9 h. Retiro 3 días. | Gram -; especial vs. <i>E. coli</i> ; 35% de sensibilidad vs. <i>Pasteurella sp.</i> No tiene actividad vs. <i>Mycoplasma sp.</i> | 12 mg/Kg/día x 3-5 días en agua o alimento. Se prefiere entre 2 dosis. | Estable, bien tolerada, amarga. Verificar consumo de agua. Evitar pH ácido e hipocloritos pues precipita. El ácido acetilsalicílico aumenta excreción de flumequina [11, 30]. |

| Medicamento | Fórmula Química/ Estabilidad | F-Cinética y Residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|--|---|
| Gentamicina (Aminoglicósido de amplio espectro). | Hidrosoluble, básica (pKa = 8,2). Sal soluble sulfato (1: 1,30). | F = 1-2%, fijación y toxicidad renal si IM o SC. $T_{1/2\beta}$ en pollo 3,4 h. Retiro 4 semanas por vía parenteral. | Amplio espectro. Muy activa vs. <i>E. coli</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>Pseudomona sp.</i> , <i>Pasteurella sp.</i> , <i>Salmonella sp.</i> No vs. <i>Mycoplasma sp.</i> | 5-10 mg/Kg IM 2 veces x día por 3 días. No se recomienda PO. | Incompatibilidad química con ampicilina, cefalosporina, eritromicina y fluoroquinolonas. Reservar sólo para parvadas con casos difíciles [21]. |
| Josamicina (Macrólido). | Liposoluble. Básico, no hay forma hidrosoluble; 1 mg de josamicina = 1.000 UI. Se solubiliza con propilenglicol y DMSO | F oral 75%. Distribución intracelular, concentración 3-5 veces superior a la plasmática. Retiro de 3-5 días; Retiro huevo = 0 días. | Gram + y <i>Mycoplasma sp.</i> ; sinergia con trimetoprim vs., <i>Salmonella sp.</i> , <i>Mycoplasma sp.</i> y <i>E.</i> <i>coli</i> . | 10-20 mg/Kg día x 3-5 días en agua, 5-8 en alimento. | Palatable, estable, inútil combinar con macrólidos y lincomicina, ineficaz con tianfenicol y florfenicol. [37, 39, 54]. |
| Lincomicina (Lincosamida, relacionada con macrólidos). | Liposoluble, básica (pKa = 7,6). Sal hidrosoluble. HCl (1:1,11). | Tmax = 1,5 h. F oral = 40 -60%. Distribución intracelular. Concentración tisular 8 veces superior a la plasmática. | Anaerobios, Gram + y , <i>Chlamydia</i> s. Con espectinomomicina buen efecto vs. <i>Pasteurella</i> <i>sp.</i> , <i>Mycoplasma sp.</i> y <i>E. coli</i> . | 10 mg/Kg/día por 3-5 días en agua; 8-10 en alimento. En aerosol 250 mg/m ³ . | Resistencia cruzada con macrólidos. Sinergia con espectinomomicina. Inútil combinar con macrólidos, florfenicol y tianfenicol. Activa macrófagos alveolares [16, 37, 39, 54]. |
| Norfloxacin (Fluoroquinolona de segunda generación). | Fluoroquinolona de 2ª generación. Liposoluble, reacción ácida. Soluble en pH alcalino. Sal nicotinato hidrosoluble estable. | F oral = 50%. Vdss medio. Buena distribución a pulmones pero menor que enrofloxacin o danofloxacin. Se concentra en tracto GI. Excreción fecal y renal. Retiro = 10 días. $T_{1/2\beta}$ = 8 h. | Menos eficacia micoplasmicida que enrofloxacin y danofloxacin. Eficaz vs. <i>E.coli</i> , <i>Pasteurella</i> <i>sp.</i> (75%), <i>Haemophilus sp.</i> (80%). | 10-15 mg/Kg/día x 3-5 días. | En brotes moderados de enfermedad crónica respiratoria tan eficaz como enrofloxacin o danofloxacin. Menos eficacia micoplasmicida. Estable, menos estable en aluminio. Inactivación parcial por hipocloritos (5 mg/L). No combinar con otros antibacterianos [34, 41, 52]. |
| Oxitetraciclina (Tetraciclina de corta acción). | Liposoluble. Anfótero, básica (pKa = 9,1). Soluble en agua con HCl (1: 1,08). Más estable que clortetraciclina. Quela menos en medio ácido y con citrato de calcio. | F oral variable según iones en dieta (10-30%). Distribución intra y extracelular. $T_{1/2\beta}$ = 1,7 h. Excreción renal y hepática. | Bacteriostático. Aumenta frecuencia de resistencia por uso continuo. <i>E.coli</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Pasteurella sp.</i> 75%, <i>P. hemolytica</i> 10%. Micoplasmicida. | Sólo PO = 40 mg/Kg/día en agua. 20 mg/Kg en dieta para control de <i>Mycoplasma sp.</i> | Sinergia con tilosina y tiamulina. Bajar el calcio y acidificar la dieta aumenta F. Antagoniza químicamente los β -lactámicos. Renovar dosis c/12 horas si la tubería es galvanizada. No aplicar por vía parenteral [7, 35, 43]. |

| Medicamento | Fórmula Química/ Estabilidad | F-Cinética y Residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|--|
| Roxarsona (Arsenical orgánico). | Organo-arsenical, liposoluble ácido. La sal sódica es hidrosoluble (1:1,09). | F oral = 15-40%. Distribución extracelular, lenta eliminación, acumulable vía renal y fecal. Retiro de 10 días. | Bacteriostático vs. <i>Clostridium sp.</i> , pocos datos en otras bacterias. Anticoccidiano: <i>Trichomonas</i> , <i>Histomonas</i> . | 5 mg/Kg en agua o en alimento (bien calculado) x 21 días (preventivo). 10 mg/Kg. 5 días para tratamiento. | No inactivada con oxitetraciclina, lincomicina y ionóforos. Neurotóxico cuando se excede levemente la dosis. Su toxicidad aumenta con el estrés. No usar en palmípedos [37, 54]. |
| Sulfadiazina (Sulfonamida rápida absorción, rápida excreción). | Liposoluble, acídica (pKa = 6,4). Sal sódica hidrosoluble (1:1,08). Estable en agua pero tiende a precipitar. | F = 80% o más. Distribución extracelular regular. Difusión tisular. Excreción renal. T _{1/2} β = 2-4 h. Retiro de 12 días. | Bacteriostática, genera resistencia por plásmidos. Efecto variable vs. <i>E. coli</i> , <i>Eimeria sp.</i> , <i>Salmonella sp.</i> , y <i>Pasteurella sp.</i> | PO = 30-50 mg/Kg/día x 3-5 días ó 5-7 días en el alimento. | Aditivo con polimixinas. Sinergia con trimetoprim y ormetoprim. Poco palatable (se reduce consumo de agua); con ionóforos disminuye consumo alimento. Riesgo de cristaluria. Disminuye postura y deforma cascarón con sobredosis [21, 37, 54]. |
| Sulfadimidina, Sulfametazina (Sulfonamidas de rápida absorción y rápida excreción). | Liposoluble, acídica (pKa = 7,4). Sal sódica y etanosulfonato sódico hidrosolubles (1:1,08; 1:1,76). Estable en agua. | F = 80% o más. Distribución extracelular regular. Difusión tisular. Excreción renal. T _{1/2} β = 2-4 h. Retiro 12 días. | Bacteriostática, genera resistencia por plásmidos. Efecto vs. <i>Eimerias</i> , <i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i> y <i>Pasteurella sp.</i> | PO = 30-100 mg/Kg/día x 3-5 días ó 5-7 días en el alimento. | Aditivo con polimixinas. Sinergia con trimetoprim y ormetoprim. Poco palatable (se reduce consumo de agua); con ionóforos disminuye consumo alimento. Riesgo de cristaluria, disminuye postura y deforma cascarón con sobredosis. Incompatibilidad química con oxitetraciclina, dihidroestreptomocina [21, 37, 54]. |
| Sulfadimetoxina y Sulfametoxipiridacina (SMP) (Sulfonamida de rápida absorción y lenta excreción). | Liposoluble, acídica. Sal sódica hidrosoluble (pKa = 6,1) (1:1,07). Estable. SMP = pKa 7,2. | F = 85-90% o más. Distribución extracelular, regular. Difusión tisular. Excreción renal. T _{1/2} β = 2-4 h. Retiro de 12 días. | <i>Coccidias</i> , <i>Salmonella</i> y <i>E.coli</i> , <i>Pasteurella</i> . Variable resistencia. | 50 mg/Kg/día x 5-7 días en agua ó 10 en el alimento para ambas sulfas. | Precipita en agua dura. Poco palatable. precipita con oxitetraciclina y dihidroestreptomocina. Aumenta riesgo de cristaluria en calor y restricción de agua. Con ionóforos disminuye consumo de alimento por amargura [21, 37, 54]. |

| Medicamento | Fórmula Química/ Estabilidad | F-Cinética y Residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|--|---|--|--|--|---|
| Sulfaquinoxalina (Sulfonamida de rápida absorción y rápida excreción). | Liposoluble, ácida. Sal sódica hidrosoluble (pKa= 6,1) (1:1,07). Estable. SMP = pKa 7,2. | F = 85-90% o más. Distribución extracelular, regular difusión tisular. Excreción renal. T _{1/2} β = 2-4 h. Retiro 21 días. | <i>Coccidias</i> , <i>Salmonella</i> , <i>E.coli</i> , <i>Pasteurella</i> . Variable resistencia. | Con ormetoprim (alimento) o trimetoprim (agua) 7,5 mg/Kg. Sola, 75 mg/Kg/día por 3 días máximo. | Precipita en aguas duras. Poco palatable, precipita con oxitetra y dihidroestrepto. riesgo de cristaluria en calor y restricción de agua. Con ionóforos baja consumo de alimento por amargo. No tratar más de tres días. Nefrotoxica, diátesis hemorrágica. Palmípedos son muy sensibles [22]. |
| Sulfacloropiridacina (Sulfonamida de rápida absorción y lenta excreción). | Sal sódica hidrosoluble se usa con trimetoprim. Estable. | Rápida absorción.. F = 80-85%. T _{1/2} β = 2-3 horas. Excelente distribución. Vdss = 1.6 L/Kg. Retiro = 7 días. | Mayor potencia antibacteriana de todas las sulfonamidas. Baja eficacia vs. <i>Eimeria</i> sp. Espectro amplio: <i>E.coli</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>Pasteurella</i> sp., <i>Haemophilus</i> sp. | 200 mg/Kg/d de la mezcla. 5:1 con trimetoprim x 3-5 días. | Más estable en aguas duras. No se mezcla en el agua con vitaminas, tetraciclinas o aminoglicósidos. Menos efectos colaterales que otras sulfonamidas [21, 37, 54]. |
| Tiamulina (Derivado semisintético de la pleuromutilina). | Liposoluble, básica pKa = 7,6. Sal hidrosoluble fumarato ácido (1:1,32). Forma blindada es estable, no forma agregados por efecto del calor. | F oral = variable, datos desde 40 hasta 70%. Cpmax = 2-4 µg/mL. Distribución intracelular 3-5 veces superior a la plasmática. Excreción urinaria y biliar; T _{1/2} β = 2-3 h. Retiro=3 días | Actividad especial vs. <i>Mycoplasma</i> sp., <i>Actinobacillus</i> sp., <i>Pasteurella</i> sp. (medianamente sensible) y <i>E. coli</i> (variable). | 15-20 mg/Kg/día x 3-5 días en agua ó 5-8 días en alimento. | Antagonismo químico con β-lactámicos. Neurotoxicidad al asociarse con ionóforos (maduramicina, salinomicina, lasalocida, etc.) [6]. |
| Tianfenicol (Derivado sulfonado del cloranfenicol). | Derivado del cloranfenicol. Liposoluble. Básico-neutro. pKa = 7,8. | F oral = 78-80%. Cpmax = 4-8 µg/mL. Amplia penetración tisular. Excreción urinaria normal y fecal en menor grado. T _{1/2} β = 2,5 h. Retiro = 7 días. | <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>Pasteurella</i> sp., <i>Haemophilus</i> sp. Resistencia por plásmidos, cruzada con cloranfenicol. | 20 mg/Kg/día x 3-5 días en el agua. En alimento 400 ppm es metafiláctico. | No induce anemia aplástica en el hombre. No tiene resistencia cruzada con florfenicol. No combinar con otros antibacterianos. Supuesta especial penetración tisular. No aplicar con vacunas [36, 56]. |
| Tilosina (Macrólido). | Liposoluble, básica pKa = 7,1. Sal tartrato es hidrosoluble; en alimento sal fosfato (1:25 y 1:11). Buena estabilidad en solución. | F oral = variable, da- tos desde 40 hasta 70%. Cpmax = 2-4 µg/mL. Dist. intracelu- lar 3-5 veces superior a la plasmática. Excreción urinaria y biliar; T _{1/2} β = 1-2 h. Retiro=1 día. | Sensibilidad de <i>Chlamydias</i> sp., <i>Mycoplasma</i> sp., <i>Pasteurella</i> sp., Resistencia cruzada con macrólidos. | 50-100 mg/Kg/día x 3-5 días en agua ó 5-8 días. | Efecto potenciado con oxitetraciclina, clortetraciclina, sumación con sulfonamidas. Antagonismo con β-lactámicos y lincomicina [21, 37, 54]. |

GLOSARIO

$T_{1/2\beta}$ = Vida media de eliminación en la fase de postdistribución. 10 $T_{1/2}$ significan la eliminación plasmática del 99,99% del fármaco y 20 $T_{1/2}$ significan la eliminación teórica de residuos (excepto cuando hay fijación a tejidos; vg. aminoglicósidos; ampicilina y amoxicilina en yema de huevo).

F = Biodisponibilidad oral de un fármaco: $F = \text{AUC oral}/\text{AUC iv} \times 100$. Cantidad del fármaco aplicado por vía oral que alcanza la circulación sistémica (AUC = área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo).

Tmax = Tiempo en el que se llega a la concentración plasmática más elevada después de su aplicación oral o intramuscular.

Cpmax = Concentración plasmática más elevada después de su aplicación oral o intramuscular.

Retiro de rastro = Tiempo necesario para llegar al nivel máximo permisible de consumo diario admisible a nivel mundial, establecido por el *Codex Alimentarius* de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Ventana terapéutica = Concentración plasmática ubicada entre la concentración mínima inhibitoria y la máxima terapéutica, antes de poder generar un efecto adverso.

Vdss = Volumen de distribución de una droga en condiciones normales.

FORMA QUÍMICA/ ESTABILIDAD

El paréntesis (Ej. 1:1.08) indica la variación en peso entre la base y la sal. El pKa indica la constante de disociación que permite calcular la cantidad de fármaco en un sitio específico con la fórmula:

$$Rx / y = \frac{1 + 10^{(pKa - pHx)}}{1 + 10^{(pKa - pHy)}} \quad \text{Para bases}$$

$$Rx / y = \frac{1 + 10^{(pHx - pKa)}}{1 + 10^{(pHy - pKa)}} \quad \text{Para ácidos}$$

Por ejemplo: para tiamulina la distribución entre plasma (pHy) y pulmón infectado (pHx) será:

$$Rx / y = \frac{1 + 10^{(pKa - pHx)}}{1 + 10^{(pKa - pHy)}}$$

$$Rx / y = \frac{1 + 10^{(7,6 - 6,9)}}{1 + 10^{(7,6 - 7,4)}}$$

$$Rx / y = \frac{1 + 10^{(0,7)}}{1 + 10^{(0,2)}}$$

$$Rx / y = \frac{1 + 20,13}{1 + 1,221}$$

Rx/y = 1,73 veces más en pulmón que en plasma. Si Cpmax es 2 µg/mL, entonces habrá 3,46 µg/mL de fluidos en pulmón.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ABD EL AZIZ, M.I.; AGAG, A.E. Influence of some antibiotics used as growth promoters on immune response of chickens. **Assiut Vet. Med. J.** 35:64-75. 1996.
- [2] ABD EL AZIZ, M.I.; AZIZ, M.A.; SOLIMAN, F.A.; AFIFY, N.A. Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin in chickens. **Br. Poultry Sci.** 38:164-168. 1997.
- [3] AFIFI, N.A.; EL SOOUD, K.A. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens. **Br. Poultry Sci.** 38: 425- 428. 1997.
- [4] AFIFI, N.A.; RAMADAN, A. Kinetic disposition, systemic bioavailability and tissue distribution of apramycin in broiler chickens. **Res. Vet. Sci.** 62:249-252. 1997.
- [5] AL-ANKARI, A.S.; HOMEIDA, A.M. Effect of antibacterial growth promoters on the immune system of broiler chicks. **Vet. Immunol. Immunopathol.** 53:277-283. 1996.
- [6] ALBUQUERQUE, R.; GHION E; LIMA, G.C.; CARVALHO, A.F.M.; CARVALHO, A.M.; CASTRO, A.G.M.; BELLAGAMBA, L.C. Combination of salinomycin and tiamulin in feed for broilers. **Brazilian J. Vet. Res. An. Sci.** 32: 165-169. 1995.
- [7] ANADON, A.; MARTINEZ LARRANAGA, M.R.; DIAZ, M.J. Pharmacokinetics of tetracycline in chickens after intravenous administration. **Poultry Sci.** 64:2273-2279. 1985.
- [8] ANADON, A.; MARTINEZ LARRANAGA, M.R.; DIAZ, M.J.; BRINGAS, P.; FERNANDEZ, M.C.; FERNANDEZ CRUZ, M.L.; ITURBE, J.; MARTINEZ, M.A. Pharmacokinetics of doxycycline in broiler chickens. **Avian Pathol.** 23:79-90. 1994.
- [9] ANADON, A.; MARTINEZ LARRANAGA, M.R.; DIAZ, M.J.; BRINGAS, P.; MARTINEZ, M.A.; FERNANDEZ CRUZ, M.L.; FERNANDEZ, M.C.; FERNANDEZ, R. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. **Am. J. Vet. Res.** 56:501-506. 1995.
- [10] ANADON, A.; MARTINEZ LARRANAGA, M.R.; DIAZ, M.J.; BRINGAS, P.; FERNANDEZ, M.C.; MARTINEZ, M.A.; FERNANDEZ CRUZ, M.L. Pharmacokinetics of amoxicillin in broiler chickens. **Avian Pathol.** 25:449-458. 1996.
- [11] ATEF, M.; EL-GENDI, A.Y.J.; YOUSSEF, S.A.H. Some pharmacokinetic and microbiologic aspects of flumequine in chickens. **Arch. geflügelk.** 50:144-148. 1987.

- [12] BAYHAN, A.; UNAL, P.; YENTUR, G. Detection of erythromycine residues in broiler chicken tissues. **Fleischwirtschaft**. 76:825-826. 1995.
- [13] BLANCO, J.E.; BLANCO, M.; MORA, A.; BLANCO, J. Prevalence of bacterial resistance to quinolones and other antimicrobials among avian *Escherichia coli* strains isolated from septicemic and healthy chickens in Spain. **J. Clin Microbiol.** Aug 35(8):2184-2185. 1997.
- [14] BROWN, S.A. Fluoroquinolones in animal health. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 19:1-14. 1996.
- [15] BUSHBY, S.R.M. Sulfonamide and trimethoprim combinations. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 176:1049-1053. 1980.
- [16] CHALEVA, E.I.; VASILEVA, I.V.; SAVOVA, M.D. Absorption of lincomycin through the respiratory pathways and its influence on alveolar macrophages after aerosol administration to chickens. **Res. Vet. Sci.** 57:245-247. 1994.
- [17] CHARLESTON, B.; GATE, J.J.; AITKEN, I.A.; REEVE JOHNSON, L. Assessment of the efficacy of tilmicosin as a treatment for *Mycoplasma gallisepticum* infections in chickens. **Avian Pathol.** 27:190-195. 1998.
- [18] CIZEK, A.; KOVARIK, K. Antibiotic resistance in strains of *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis* isolated from poultry in the Czech Republic 1991-1992. **Vet Med (Praha)**. 39(9):551-557. 1994.
- [19] DONOGHUE, D.J.; HAIRSTON, H.; HENDERSON, M.; McDONALD, M.; GAINES, S.; DONOGHUE, A.M. Modeling drug residue uptake by eggs: yolks contain ampicillin residues even after drug withdrawal and nondetectability in the plasma. **Poultry Sci.** 76:458-462. 1996.
- [20] DORRESTEIN, G.M.; VAN GOGH, H.; RINSEMA, J.D. Pharmacokinetic aspects of penicillin aminoglycosides and chloramphenicol compared to mammals. A review. **Vet. Quarter.** 6:216-225. 1984.
- [21] DORRESTEIN, D.J.; VAN MIERT, A. Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 11:33-44. 1988.
- [22] EL SAYED, M.G.A.; ABD EL AZIZ, M.I.; EL KHOLY, M.H.H. Kinetic behaviour of sulphaquinoxaline and amprolium in chickens. **Deutsche Tierärz. Woch.** 102:481-485. 1995.
- [23] EL SAYED, M.G.A.; EL AZIZ, M.I.; EL KOMY, A.A.A.; EL DIN, H.S. Serum concentrations and tissue residues of spectinomycin in chickens. **Deutsche Tierärz. Woch.** 102:446-450. 1995.
- [24] ESPIGOL, C.; ARTIGAS, C.; PALMADA, J.; PAGES, A. Serum levels of doxycycline during water treatment in poultry. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July 1997. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 20 Supplement:192-193. 1997.
- [25] FANG, B.; CHEN, Z.; FENG, Q.; CHEN, Z.L.; FANG, B.H.; FENG, Q.H. Pharmacokinetic studies of chlortetracycline and chloramphenicol combination in healthy and diseased broilers infected with *Mycoplasma gallisepticum*. **Acta Vet. Zoot. Sinica.** 26:53-58. 1995.
- [26] FREIDLIN, P.J.; HOEXTER, S.; BOCK, R.; ZIV, G.; SAMBERG, Y.; RISENBERG, R.; INBAR, A. Polymyxin B: pharmacokinetics of single doses given intravenously and intramuscularly to turkeys, and minimal inhibitory concentrations for *Escherichia coli* and *Pasteurella multocida*. **J. Vet. Med. Series B.** 39:649-661. 1992.
- [27] GARCIA OVANDO, H.; LUDERS, C.; GORLA, N.; ER-RECALDE, C.; PRIETO, G. Intravenous pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in broiler chickens. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 20 Supplement:203-204. 1997.
- [28] GOATER, E. Utilisation des antifectionneux dans l'espèce poule. **L'Aviculteur.** 486: 1-12. 1988.
- [29] GOODNOUGH, M.C.; JOHNSON, E.A. Control of *Salmonella enteritidis* infections in poultry by polymyxin B and trimethoprim. **App. Environ. Microbiol.** 57:785-788. 1991.
- [30] GUYONNET, J.; PACAUD, M.; DOISI, A.; SPAVONE, F.; HELLINGS, P.H. Residue depletion of flumequine after a continuous oral administration via drinking water in broilers. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 20 Supplement:206-207. 1997.
- [31] HUBER, W.G. Antiseptics and Desinfectants. In: Booth NH; McDonald LE. (Ed), **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. Iowa State University Press/Ames, Iowa: 765-784. 1988.
- [32] JORDAN, F.T.W.; HORROCKS, B.K. The minimum inhibitory concentration of tilmicosin and tylosin for *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* and a comparison of their efficacy in the control of *Mycoplasma gallisepticum* infection in broiler chicks. **Avian Dis.** 40:326-334. 1996.
- [33] KIETZMANN, M.; KNOLL, U.; GLUNDER, G. Pharmacokinetics of enrofloxacin and danofloxacin in broiler chickens. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 20 Supplement: 202. 1997.
- [34] LUBLIN, A.; MECHANI, S.; MALKINSON, M.; WEISMAN, Y. Efficacy of norfloxacin nicotinate treatment of broiler breeders against *Haemophilus paragallinarum*. **Avian Dis.** 37:673-679. 1993.

- [35] MORENO, L.; SERRANO, J.M.; REJA, A.; GUIMERA, E.; ESCUDERO, E. Pharmacokinetics of oxytetracycline after intravenous administration at two dose levels to hens. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 19:495-497. 1996.
- [36] NAGATA, T.; SAEKI, M. Determination of thiamphenicol residues in chicken muscles by column liquid chromatography. **J. Chromatog. Biomed. App.** 565: 471-476. 1996.
- [37] NIKOLOVSKI, J.; NIKOLOVSKI-STEFANOVIC, Z.; DAMNJANOVIC, N.; KALUDEROVIC, V. Selection and application of antibiotics in treatment of bacterial diseases in poultry. **Zivinarstvo.** 32:207-211. 1997.
- [38] PAIGE, J.C.; TOLLEFSON, L.; MILLER, M.A. Health implications of residues of veterinary drugs and chemicals in animal tissues. **Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.** 15:31-43. 1999.
- [39] PUYT, J.D. Antibiotic therapy in poultry production. **Bulletin des G.T.V.** 5:17-110. 1995.
- [40] RIOS, A.; MARTINEZ LARRANAGA, M.R.; ANADON, A. Plasma disposition of florfenicol in broiler chickens following intravenous administration. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July 1997. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 20 Supplement:182. 1997.
- [41] ROLINKSI, Z.; KOWALSKI, C.; WLAZ, P. Distribution and elimination of norfloxacin from broiler chicken tissues and eggs. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July 1997. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 20 Supplement:200-201. 1997.
- [42] RUSSEL, I.D. Proper water medication with good water systems. **Poultry Digest.** 40-48. 1992.
- [43] SERRANO, J.M.; MORENO, L.; ROSADO, I.; GUIMERA, E.; ESCUDERO, E.; SANTIAGO, D. Biliary elimination kinetics of oxytetracycline in laying hens. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 20 Supplement:191. 1997.
- [44] SUMANO, L.H. Quinolonas y Fluoroquinolonas en medicina veterinaria. **Vet. Mex.** 24:1-15. 1993.
- [45] SUMANO, L.H.; BRUMBAUGH, G.W. Farmacología clínica de los aminoglicósidos y los aminociclitolos en medicina veterinaria. **Vet. Mex.** 26:1-15. 1995.
- [46] SUMANO, L.H.; CABALLERO, C.H.S. Influencia de los antimicrobianos sobre la respuesta inmune. **Memorias del XXXII Congreso Nacional de la Asoc. Mex. de Med. Vet. Esp. en Cerdos.** 10-13 de agosto, Ixtapa-Zihuatanejo, Guerrero, México. 1997.
- [47] SUMANO, L.H.; FUENTES, H.V.; OCAMPO, C.L. Pharmacokinetic aspects of a sulphachloropyridazine trimethoprim preparation in normal and diseased fowl. **Br. Poultry Sci.** 31:627-634. 1990.
- [48] SUMANO, L.H.; MATEOS, T.G. Ventajas y desventajas de los antimicrobianos disponibles en México. **Memorias del Curso: Problemática del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria.** Del 3 al 6 de abril de 1995, pp 57-68, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. 1995.
- [49] SUMANO, L.H.; OCAMPO, C.L. Bases farmacológicas de la vigilancia de residuos de fármacos en productos de origen animal. **Vet. Méx.** 26:175-182. 1995.
- [50] SUMANO, L.H.; OCAMPO, C.L. **Farmacología Veterinaria.** Mc Graw Hill/Interamericana. 2da edición. México D.F., México. 680 pp. 1997.
- [51] SUMANO, L.H.; OCAMPO, C.L. ¿Es la combinación de antimicrobianos que esta utilizando sinérgica, antagónica o indiferente? **Memorias de la XXIII Convención Anual de Asoc. Nal. de Esp. en Ciencias Avícolas.** 12-15 Mayo. Puerto Vallarta, Jal., México: 240-243. 1998.
- [52] SUMANO, L.H.; ORTIZ, L.L.; HEVIA DEL P.C. Evaluación de la actividad antimicrobiana in vitro de la mezcla josamicina-trimetoprim. **Memorias del XXXII Congreso Nacional de la Asoc. Mex. de Med. Vet. Esp. en Cerdos,** 10-13 Agosto, Ixtapa-Zihuatanejo, Guerrero. 1997.
- [53] TAMASAUKAS, R.; RUIZ, H.; MORENO, J.; ROA, N. Efficacy of Semduramicin against avian Coccidiosis in floor pen trial with broilers in Venezuela. **Revista Científica FCV LUZ.** IX(4):321-325. 1999.
- [54] TANNER, A.C. Antimicrobial drug use in poultry. In: Prescott, J.F. and Baggot, J.D. (Ed.) **Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine.** 2nd Ed. 507-523. 1993.
- [55] TERHUNE, T.N. Pharmacokinetics of the tetracyclines in poultry. **Zoot. Internat.** 19:25-27. 1996.
- [56] TOCCHINI, M.; DI TORO, M.; CAPPELLO, G.; FRONTE, B.; DEGL'INNOCENTI, D. Use of thiamphenicol in rearing of poultry. Pharmacokinetics and residuals. **Ann. Facoltà Med. Vet. Pisa.** 48:181-192. 1995.
- [57] VAN VLEM, R.; VANHOLDER, P.; DE PAEPE, D. Immunomodulating effects of antibiotics. Literature review. **Infection.** 24:275-291. 1996.
- [58] VIAENE, J. Antimicrobials ban hits Swedish production. **Feed Mix.** 5:27-29. 1997.
- [59] WAGES, D.P. Proper medication procedures. **Poultry Digest.** 56:18-19. 1997.