

Efectos de la deshidratación y rehidratación sobre la farmacocinética de la norfloxacin en terneros

AMBROS, L. A.¹; MONTOYA, L.¹; KREIL, V. E.¹; ALBARELLOS, G. A.¹; RODRIGUEZ FERNANDEZ, C.²; REBUELTO, M.¹; HALLU, R. E.¹

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la deshidratación y posterior rehidratación sobre la farmacocinética de la norfloxacin, luego de la administración de una dosis de 10 mg/kg por vía endovenosa y oral a terneros. Se utilizaron 23 animales, 11 sanos y 12 a los que se los deshidrató mediante privación de sustituto lácteo y agua durante 26 horas previas a la administración de la droga lográndose un porcentaje de deshidratación promedio del 9.12 % del peso corporal. A las 3.5 horas post-administración de la droga todos los animales recibieron sustituto lácteo. El perfil farmacocinético de la norfloxacin cuando se administró por vía endovenosa mostró diferencias significativas en el volumen del compartimiento central. Tras la administración oral la absorción de la droga en los terneros deshidratados mostró importantes variaciones, siendo más rápida pero significativamente menor que en los animales sanos. Nuestros resultados indicarían que la administración oral de 10 mg/kg cada 24 horas sería útil para el tratamiento de bacterias con CIM de hasta 0.2 mg/ml en terneros sanos, mientras que este mismo esquema sólo sería efectivo para bacterias con CIM de hasta 0.09 mg/ml en el caso de que la droga sea administrada a terneros deshidratados.

Palabras clave: (farmacocinética), (norfloxacin), (terneros), (deshidratación).

¹Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires

²Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid

Recibido: diciembre 2005 - Aceptado: marzo 2006 - Versión on line: marzo 2006

Effect of dehydration and rehydration on norfloxacin pharmacokinetics in calves

SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate the effects of dehydration and rehydration on norfloxacin pharmacokinetics after a single dose (10 mg/kg) administration to calves by the intravenous and oral routes. Of the 23 animals used in this study, 12 were dehydrated by deprivation of milk-replacer and water for 26 h before drug administration, achieving a mean dehydration percentage of 9.12 of the body weight. At 3.5 h after drug administration, all animals received milk-replacer. The pharmacokinetic profile of norfloxacin after its intravenous administration showed significant differences for the central compartment volume. After oral administration, drug absorption in the dehydrated calves showed important variations, being more rapid but significantly less than in healthy animals. Our results indicate that oral administration of 10 mg/kg every 24 h would be effective for treating bacteria with MICs up to 0.2 µg/ml in healthy calves, however, this same treatment would be effective only for bacteria with MICs up to 0.09 µg/ml when administered to dehydrated calves.

Key words: (pharmacokinetics), (norfloxacin), (calves), (dehydration)

INTRODUCCIÓN

Por su alta incidencia, entre los problemas sanitarios que mayores pérdidas económicas producen durante la crianza artificial de terneros se encuentran las enfermedades infecciosas, dentro de ellas, una de las de mayor importancia es la diarrea neonatal⁵. Entre los agentes bacterianos que la causan, los más frecuentemente aislados son *Escherichia coli* y *Salmonella spp*, siendo el primero el más aislado^{4,15}.

La norfloxacin es un antimicrobiano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, la cual muestra una importante actividad *in vitro* contra una amplia variedad de bacterias gram-negativas, incluyendo enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁰. Sumado a su espectro, la amplia distribución tisular y sus escasos efectos adversos, posibilitan que sea utilizada para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades infecciosas.

Uno de los signos clínicos de frecuente aparición asociado a las enfermedades infecciosas es la deshidratación, es por ello que muchas veces se instauran en forma conjunta antibioticoterapia y fluidoterapia. Los cambios fisiológicos que se producen durante la deshidratación como ser, pérdida de peso y reducción del fluido extracelular, así como la restauración de los mismos durante la rehidratación, afectan la farmacocinética de distintas drogas como se ha demostrado previamente^{12,20}, es por ello que tendrían que ser considerados al diagramar un esquema terapéutico.

El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la deshidratación y posterior rehidratación oral sobre la farmacocinética de la norfloxacin luego de su administración endovenosa (ev) y oral (po) a terneros prerrumiantes.

MATERIALES Y METODOS

Animales

Se utilizaron 23 terneros Holando argentino, machos y hembras, clínicamente sanos, de entre 10 y 20 días de edad, y con un peso de 40.5 ± 8 kg al comienzo de la experiencia. Los mismos fueron alimentados con 4 litros diarios de sustituto lácteo libre de antibióticos divididos en dos tomas, con acceso libre al agua, no habiendo recibido alimentación sólida hasta el momento de la experiencia.

Diseño experimental

Los animales fueron divididos en forma aleatoria en cuatro grupos, grupos 1 (n=5) y 2 (n=6) controles sanos y grupos 3 (n=6) y 4 (n=6) deshidratados. Los animales que conformaron estos dos últimos grupos fueron privados de agua y sustituto lácteo durante 26 horas previas a la administración de la droga. Para uniformar el grado de deshidratación logrado se consideró pérdida del peso corporal, aumento del hematocrito y de la concentración de proteínas séricas.

A los grupos 1 y 3 se les administró 10 mg/kg de norfloxacina base al 5% vehiculizada en vehículo acuoso alcalinizado con NaOH, (Laboratorio Vetanco, Buenos Aires, Argentina), en dosis única por vía ev en la vena yugular derecha, mientras que los grupos 2 y 4 recibieron igual dosis administrada por po, (Norfloxacina, polvo, Laboratorio Vetanco, Buenos Aires, Argentina), la droga, en este caso, fue encapsulada en nuestro laboratorio en cápsulas de gelatina, aquellos animales que pesaron más de 40 kg recibieron 2 cápsulas para 20 kg cada una y una adicional completando el peso, mientras que los que pesaron más de 30 kg recibieron una cápsula para 20 kg, una para 10 y una adicional completando el peso. Para el cálculo de la

dosis de los animales de los grupos 3 y 4 se consideró el peso alcanzado una vez deshidratados. Los animales de los grupos control tuvieron 6 horas de ayuno (agua y sustituto lácteo), previo a la administración de la droga. A las 3.5 horas de administrada la droga todos los animales, independientemente del grupo en el que se encontraran recibieron 2 litros de sustituto lácteo, y luego de 20 minutos se tomaron muestras de sangre de los animales deshidratados para evaluar los parámetros considerados durante la deshidratación.

Luego de la administración de la droga se tomaron muestras de sangre de la vena yugular derecha a las 0.08, 0.16, 0.25, 0.33, 0.50, 0.75, 1, 1.50, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 horas. Las muestras se dejaron coagular a temperatura ambiente durante 2.5 h, luego se centrifugaron y el suero fue separado y conservado -20°C hasta su procesamiento.

Determinación de las concentraciones de norfloxacina

Las concentraciones séricas de norfloxacina se determinaron mediante el método microbiológico de difusión en agar¹. Se utilizó como microorganismo test *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 y agar Mueller-Hinton como medio de cultivo. Las muestras se sembraron por triplicado y los halos de inhibición fueron leídos luego de 18-20 horas de incubación a 36°C . La curva patrón se realizó el mismo día de la experiencia utilizándose suero de ternero libre de antibiótico, y fue conservada en idénticas condiciones que las muestras problema. El rango de concentraciones para el cual mostró linealidad fue entre 0.039 y 39.4 mg/ml ($r=0.99$). El límite de cuantificación fue de 0.039 mg/ml siendo el coeficiente de variación $< 6\%$ para todas las concentraciones.

Análisis farmacocinético

El análisis farmacocinético de los datos a partir de las curvas de concentración sérica en función del tiempo, se realizó utilizando un programa computarizado (PCNonlin, versión 4.0).

El estudio de la administración ev se llevó a cabo mediante un análisis compartimental, considerándose, para la elección del modelo más adecuado, los criterios de Akaike¹⁹. El modelo que mejor ajustó fue el bicompartimental abierto, siendo la ecuación que define a las concentraciones séricas en función del tiempo:

$$C=A.e^{-\alpha t}+B.e^{-\beta t}$$

Donde A y B son coeficientes matemáticos; e es la base de los logaritmos naturales; α y β son las constantes de distribución y eliminación, respectivamente; y t es el tiempo.

El estudio de la administración po no pudo ajustarse a un modelo compartimental, realizándose entonces un análisis no compartimental. La concentración sérica máxima (C_{max}) de norfloxacin, así como el tiempo al cual se alcanza dicha concentración (T_{max}) fueron obtenidos directamente a partir de los datos de cada animal. Para ambas vías de administración el área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo desde 0 a 24 horas (AUC_{0-24}) fue determinada utilizando la regla de los trapecios, mientras que el resto de los parámetros farmacocinéticos fueron calculados mediante ecuaciones convencionales⁹.

Debido a que cada animal recibió la droga únicamente por una vía, la biodisponibilidad oral (F) fue calculada relacionando el AUC_{po} de cada ternero con la media del AUC_{ev} siendo finalmente corregida por la vida media de eliminación ($t_{1/2}$)⁹:

$$F_{sanos} = (AUC_{po sanos} / AUC_{ev sanos}) \times (t_{1/2ev sanos} / t_{1/2po sanos})$$
$$F_{deshidratados} = (AUC_{po deshidratados} / AUC_{ev deshidratados}) \times (t_{1/2ev deshidratados} / t_{1/2po deshidratados})$$

donde AUC_{po} es el área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo de cada ternero tras la administración po, AUC_{ev} la media del área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo luego de la administración ev, $t_{1/2ev}$ es la media de la vida media tras la administración ev y $t_{1/2po}$ es la vida media tras la administración po de cada ternero.

Análisis estadístico

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras cada vía de administración fueron comparados entre sanos y deshidratados utilizando el test de Mann-Whitney, se consideró diferencia estadísticamente significativa $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Grado de deshidratación

Los parámetros estudiados desde que se inició la privación del agua y sustituto lácteo hasta que los animales fueron rehidratados se muestran en la Tabla 1. Al momento de la administración de la droga se observó una disminución del peso corporal de $9.12 \pm 0.73\%$ y un aumento de $10.45 \pm 2.74\%$ y $7.62 \pm 3.15\%$ en el hematocrito y en la concentración de proteínas séricas, respectivamente.

Administración ev

La Figura 1 y la Tabla 2 muestran las curvas de disposición y los parámetros farmacocinéticos (media y DE) obtenidos, respectivamente. El perfil farmacocinético de la droga fue muy similar en ambos grupos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el volumen del compartimento

Tabla 1. Parámetros fisiológicos monitoreados durante el período de ayuno a los animales de los grupos 3 y 4

Ternero	Peso Corporal (kg)			Hematocrito (%)			Proteínas séricas (%)		
	Inicial	Deshid	Rehid	Inicial	Deshid	Rehid	Inicial	Deshid	Rehid
M ev	47.5	42.9	47.0	32	35	31	6.0	6.4	5.9
N ev	34.3	31.5	34.6	27	30	27	5.8	6.2	5.6
O ev	41.1	36.7	40.3	39	43	39	6.2	6.4	6.2
P ev	43.2	39.0	42.9	29	34	29	5.0	5.6	4.5
Q ev	42.0	38.6	42.1	38	41	37	5.4	5.6	5.4
R ev	44.0	40.0	44.0	36	40	39	5.4	5.8	5.4
S po	35.2	32.1	35.0	29	32	29	5.2	5.8	5.0
T po	41.3	37.5	40.9	30	33	30	5.2	5.6	5.2
U po	39.6	36.1	39.8	29	33	30	5.0	5.6	5.0
W po	42.0	39.3	41.1	38	41	38	6.2	6.6	6.2
X po	41.5	37.9	41.6	38	41	37	5.0	5.2	5.0
Z po	39.2	35.4	39.5	35	38	35	5.2	5.6	5.4

Inicial: inicio del ayuno

Deshid: momento de la administración de norfloxacina, luego de 26 horas de ayuno

Rehid: muestras tomadas 20 minutos post-hidratación de los animales

central (V_c), (el cual fue mayor) y la concentración sérica inicial (C_{p0}) (la cual fue menor) en los terneros deshidratados, comparados con los sanos.

Administración po

La Figura 2 y la Tabla 3 muestran las curvas de disposición y los parámetros farmacocinéticos (media y DE), respectivamente.

Los procesos de deshidratación y de rehidratación de los animales han llevado a una modificación estadísticamente significativa en aquellos parámetros farmacocinéticos relacionados principalmente con la absorción, encontrándose menor T_{max} , C_{max} , AUC_{0-24} y F y mayor tiempo medio de absorción (MAT) en los terneros deshidratados que en los sanos.

DISCUSIÓN

Durante el curso clínico de una infección, la deshidratación es un signo que aparece frecuentemente como consecuencia de una disminución de la ingesta de agua y alimentos, o bien por un aumento en la eliminación de agua y electrolitos, como en el caso de las diarreas.

Estudios previos han demostrado que la deshidratación puede modificar de forma muy variable el comportamiento farmacocinético de distintas drogas, inclusive en la misma especie, como es el caso del ácido mefenámico y el piroxicam en conejos, donde la deshidratación produjo un aumento del volumen de distribución y del clearance de la primera droga¹⁷, mientras que no produjo ninguna modificación en estos parámetros en la segunda droga¹¹.

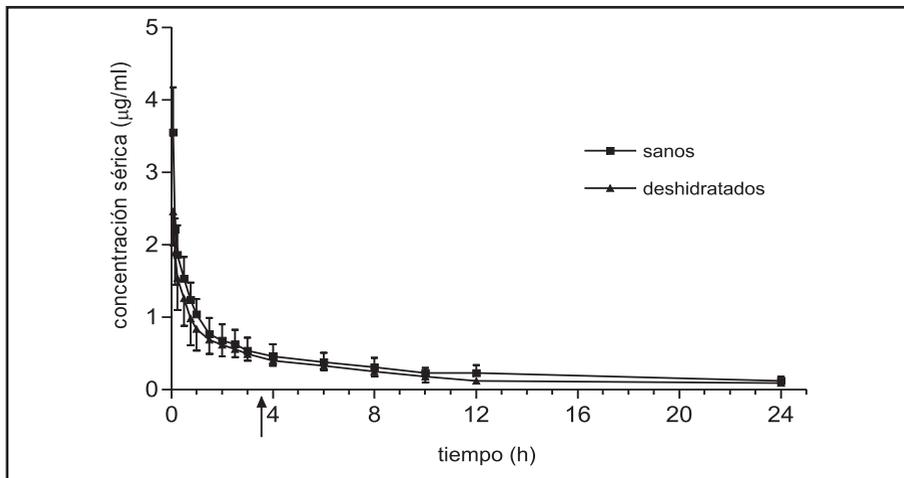


Figura 1. Concentraciones séricas de norfloxacina ($\mu\text{g/ml}$) en función del tiempo (h), luego de la administración ev de una dosis de 10 mg/kg a terneros sanos y a terneros deshidratados. La flecha indica el momento de la rehidratación de los animales.

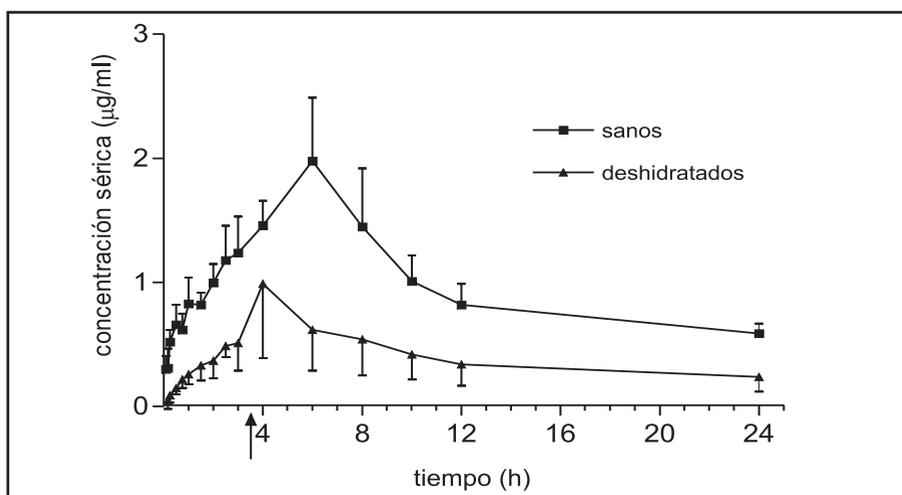


Figura 2. Concentraciones séricas de norfloxacina ($\mu\text{g/ml}$) en función del tiempo (h), luego de la administración po de una dosis de 10 mg/kg a terneros sanos y a terneros deshidratados. La flecha indica el momento de la rehidratación de los animales.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos (media \pm DE), analizados a través de un modelo bicompartimental abierto, luego de la administración ev de una dosis de norfloxacin (10 mg/kg) a terneros sanos (grupo 1, n=5) y deshidratados (grupo 3, n=6).

Parámetro	Grupo 1		Grupo 3	
	Media	\pm DE	Media	\pm DE
A ($\mu\text{g/ml}$)	3.94	1.46	2.09	0.27 *
B ($\mu\text{g/ml}$)	0.83	0.43	0.79	0.20 ^{ns}
$t_{1/2\alpha}$ (min)	0.24	0.20	0.24	0.15 ^{ns}
$t_{1/2\beta}$ (min)	7.14	2.73	5.03	1.76 ^{ns}
K_{10} (min^{-1})	0.57	0.16	0.49	0.12 ^{ns}
K_{12} (min^{-1})	3.31	2.32	2.38	1.55 ^{ns}
K_{21} (min^{-1})	0.99	0.75	1.20	0.78 ^{ns}
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g h/ml}$)	8.46	2.24	6.03	1.76 ^{ns}
C_{p0} ($\mu\text{g/ml}$)	4.77	1.78	2.88	0.37 *
V_c (l/kg)	2.32	0.78	3.52	0.46 *
V_{ss} (l/kg)	10.72	4.37	10.73	3.35 ^{ns}
Cl (ml/kg h)	1.23	0.26	1.73	0.43 ^{ns}
MRT ₀₋₂₄ (h)	6.72	0.56	5.39	1.56 ^{ns}

A: interceptación de la fase de distribución con el eje de las ordenadas en la curva de disposición; B: interceptación de la fase de eliminación con el eje de las ordenadas en la curva de disposición; $t_{1/2a}$: vida media de distribución; $t_{1/2b}$: vida media de eliminación; K_{10} : constante de eliminación de primer orden desde el compartimento central; K_{12} : constante de distribución de primer orden desde el compartimento central al compartimento periférico; K_{21} : constante de distribución de primer orden desde el compartimento periférico al compartimento central; AUC₀₋₂₄: área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo desde 0 hasta 24 horas postadministración de la droga; C_{p0} : concentración sérica extrapolada al tiempo 0; V_c : volumen de distribución del compartimento central; V_{ss} : volumen de distribución en el estado estacionario; Cl: clearance corporal, MRT₀₋₂₄: tiempo medio de residencia, *diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$), ^{ns} diferencias estadísticamente no significativas.

En nuestro estudio, luego de la administración ev, la droga mostró una rápida fase de distribución con una lenta fase de eliminación en ambos grupos, no observándose un comportamiento significativamente distinto entre ellos, a excepción de un aumento del V_c en los terneros deshidratados, que no se tradujo

ni en el volumen de distribución área, ni en el volumen de distribución en el estado estacionario. Si bien serían necesarios nuevos estudios para determinar el origen de esta modificación, podría estar originada por los mecanismos compensadores del organismo puestos en marcha frente a un proceso de

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos (media \pm DE) obtenidos luego de la administración po de una dosis de norfloxacin (10 mg/kg) en terneros sanos (grupo 2, n=6) y deshidratados (grupo 4, n=6).

Parámetro	Grupo 2		Grupo 4	
	Media	\pm DE	Media	\pm DE
T _{max} (h)	6.00	0.00	4.33	0.82 *
C _{max} (μg/ml)	1.98	0.51	1.00	0.61 *
t _{1/2λ} (h)	12.54	3.22	14.10	2.70 ^{ns}
AUC ₀₋₂₄ (μg h/ml)	23.48	4.05	9.60	4.61 *
F (%)	169.41	69.51	57.63	32.24 *
V _{da} (l/kg)	8.28	1.03	7.92	0.75 ^{ns}
Cl (ml/kg h)	49.86	19.35	40.76	11.58 ^{ns}
MRT ₀₋₂₄ (h)	10.05	0.47	9.93	0.64 ^{ns}
MAT (h)	3.36	0.46	4.66	0.47*

T_{max}: tiempo en que se alcanza la concentración sérica máxima; C_{max}: concentración sérica máxima; t_{1/2λ}: vida media de eliminación; AUC₀₋₂₄: área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo desde 0 hasta 24 horas post-administración de la droga; F: biodisponibilidad; V_{da}: volumen de distribución; Cl: clearance corporal; MRT₀₋₂₄: tiempo medio de residencia; MAT: tiempo medio de absorción, *diferencia estadísticamente significativa (p \leq 0.05), ^{ns} diferencias estadísticamente no significativas.

deshidratación, o bien, en la liberación de catecolaminas y cortisol derivada del estrés sufrido por los animales durante el ayuno, ya que, en ambos casos, se produciría una redistribución del flujo sanguíneo, incrementándolo en órganos vitales como corazón, riñón y pulmones, los cuales se encuentran en el compartimiento central, a expensas de una disminución de la perfusión periférica^{3,18}. A diferencia de nuestro estudio, se encontró un menor V_c en los animales deshidratados, luego de administrar sulfamidina⁶ y gentamicina⁷ a cabras desérticas, o cuando se administró tilosina a camellos²¹, estas diferencias podrían estar dadas tanto por las drogas estudiadas en cada caso, como por la especie animal, ya que, los animales desérticos responden a la deshidratación en forma distinta a los no desérticos².

Luego de la administración po, el

comportamiento farmacocinético de la norfloxacin, en terneros sanos y deshidratados mostró mayores diferencias que en el caso de la vía ev, viéndose afectados principalmente aquellos parámetros relacionados con la absorción de la droga.

El T_{max} si bien en ambos grupos se logró luego de la rehidratación, fue significativamente menor en los animales deshidratados, a su vez, en este grupo, la C_{max}, el AUC y la F, mostraron importantes variaciones entre los distintos animales siendo todos estos parámetros significativamente menores que en los sanos. En concordancia con nuestro trabajo, luego de la administración de enrofloxacin a camellos deshidratados por vía subcutánea, se observó una menor C_{max} que cuando fue administrada a sanos⁸, sin embargo cuando se administró ampicilina a ovejas deshidratadas, la C_{max} de la droga fue mayor que en las ovejas sanas¹⁶, a

diferencia de todos estos trabajos, no se encontraron modificaciones cuando se comparó este parámetro luego de administrar tilosina por vía intramuscular a camellos sanos y deshidratados, aún así, en este último caso, la biodisponibilidad de la droga fue significativamente menor en los animales deshidratados²¹.

En nuestro estudio, por el diseño empleado, fue difícil precisar si las diferencias encontradas fueron en respuesta a la deshidratación o a la rehidratación, sin embargo, la disminución de la absorción observada, podría corresponderse con una disminución de la irrigación de la mucosa intestinal durante la deshidratación de los animales. La rehidratación de los mismos provocaría un importante aumento en el flujo sanguíneo intestinal en los terneros deshidratados lo cual posibilitaría un aumento en la velocidad de absorción de la droga en este grupo, siendo éstas las posibles causas de los resultados obtenidos.

No se encontraron diferencias en los parámetros relacionados con la eliminación de la droga, esto podría deberse a la rehidratación de los animales, ya que, para este momento, todos los terneros habían recuperado su estado normal de hidratación.

CONCLUSIONES

La deshidratación en terneros modificó la farmacocinética de la norfloxacina cuando fue administrada po, disminuyendo significativamente la absorción de la misma. Teniendo en cuenta que la relación AUC_{0-24}/CIM es el parámetro de mayor importancia utilizado como predictor de la eficacia clínica de drogas concentración dependiente como las fluoroquinolonas, y considerándose como óptimo un valor entre 100-120^{13,14}, a partir de los resultados obtenidos en este trabajo, la administración de 10 mg/kg cada

24 horas de norfloxacina po en terneros sanos podría utilizarse con éxito para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias con $CIM \leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, mientras que el mismo esquema sólo podría ser efectivo frente a bacterias con $CIM \leq 0.09 \mu\text{g/ml}$ si es administrado a terneros deshidratados.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Laboratorios Vetanco, S.A., por la donación de la norfloxacina utilizada en este estudio y al Dr. Juan Pablo Abal por su invalorable ayuda en la toma de muestras y proveer generosamente los animales.

BIBLIOGRAFÍA

1. BENNET, J.V.; BRODIE, J.L.; BENNER, E.J.; KIRBY, W.M. 1966. Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Appl Microbiol* 14 (2): 170-177.
2. BEN-ZVI, Z.; GOLDIN G.; VAN CREVELD, C.; YAGIL, R. 1995. Lidocaine elimination and monoethylglycine xylidide formation in dehydrated camel. *J Vet Pharmacol Ther* 18: 442-445.
3. BLOOD, D.C.; RADOSTITS, O.M. 1992. Medicina veterinaria. Séptima edición. Volumen I, Parte I, capítulos 2 y 3: 39-131. Interamericana Mc Graw Hill, México.
4. DAFFNER, J.; GARCÍA, M.; OCHI, H.; DELGADO, A.; SCORTTI, M.; DEICAS, F.; PINOTTI, M.; GOLLÁN, A. 1990. Búsqueda de rotavirus y *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) en crías artificiales de terneros del departamento de Las Colonias (Santa Fe) durante 1987 y 1988. *Vet Arg VII* (64): 230-236.
5. DONNENBERG, M.S.; KAPER, J.B. 1992. Enteropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 60: 3953-3961.
6. EL SHEIK, H.; OSMAN INTISAR, A.M.; SALAM

- ABDULLAH, A. 1997. The effect of water deprivation on the pharmacokinetics of antipyrine and sulphadimidine following intravenous administration in Nubian goats. *Vet Res* 21: 587-597.
7. EL SHEIK, H.A.; OSMAN INTISAR, A.M.; SALAM ABDULLAH, A. 1999. Pharmacokinetics of gentamicin administered intravenously to water-deprived goats. *Small Rumin Res* 34: 15-20.
 8. GAVRIELLI, R.; YAGIL, R.; ZIV, G.; CREVELD, C.; GLICKMAN, A. 1995. Effect of water deprivation on the disposition kinetics of enrofloxacin in camels. *J Vet Pharmacol Ther* 18: 333-339.
 9. GIBALDI, M.; PERRIER, D. 1982. *Farmacocinética*. 2 edición, 47-98. Editorial Reverté S.A., Barcelona.
 10. HOOBKAMP-KORSTANJE, J. A. A.; ROELOFS-WILLEMSE, J. 2003. Antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria for intensive care units and urology service. A nationwide study in The Netherlands 1995-2000. *Int J Antimicrob Agents* 21: 547-556.
 11. IRFAN, N.; AHMAD, M.; QAMAR, S.; MUZAFFAR, N.A.; AKHTAR, N. 1999. Changes in the pharmacokinetics of piroxicam in dehydrated rabbits. *Acta Pharmaceutica Turcica* 41 (2): 54-57.
 12. LECOMPTE, J.; DUMONT, L.; HILL, J.; DU SOVICH, P.; LELORIER, J. 1981. Effect of water deprivation and rehydration on gentamicin disposition in the rat. *J Vet Pharmacol Ther* 218: 231-236.
 13. LODE, H.; BORNER, K.; KOEPPE, P. 1998. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 27: 33-39.
 14. MADARAS-KELLY, K.J., OSTERGAARD, B.E., BAEKER HOVDE, L., ROTSCHAFER, J.C. 1996. Twenty-four hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 627-632.
 15. OCHI, H., SCORTTI, M.; GARCÍA, M.; DELGADO, A.; BLACKHALL, J.; NICOLA, A.; DEICAS, F.; DAFFNER, J. 1992. Relevamiento de rotavirus y *Escherichia coli* en terneros de la cuenca lechera central de Argentina 1984-1989. *Av Cs Vet* 7 (1): 69-73.
 16. OUKESSOU, M.; TOUTAIN, P.L. 1992. Effect of water deprivation on absorption (oral, intramuscular) and disposition of ampicillin in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 15: 421-432.
 17. QAMAR, S.; BUKHARI, N.I.; AHMAD, M.; JAMSHAD, M.; MUZAFFAR, N.A. 1999. Effect of dehydration on the pharmacokinetics of mefenamic acid. *Tr J of Medical Sciences* 29 (2): 101-104.
 18. STABENFELDT, G.H. 1992. Glándulas endocrinas y su función. En: Cunningham. *Fisiología veterinaria*. Capítulo 33: 430-469. Editorial Interamericana-Mc Graw-Hill. México.
 19. YAMAHOKA, K.; NAKAGAWA, T.; UNO, T. 1978. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacok Biopharm* 6: 547-558.
 20. ZIV, G.; BEN-ZVI, Z.; YAGIL, R.; CREVELD, C.; GLICKMAN, A. 1991. Disposition kinetics of gentamicin in the normal and dehydrated camel. *Acta Vet Scand* 87: 110-113.
 21. ZIV, G.; VAN CREVELD, C.; BEN-ZVI, Z.; GLICKMAN, A.; YAGIL, R. 1995. Disposition kinetics of tylosin tartrate administered intravenously and intramuscularly to normal and water-deprived camels. *J Vet Pharmacol Ther* 18: 299-305.