

2ij. 19



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

CINETICA DE LA SULFAMONOMETOXINA EN BOVINOS HOLSTEIN

Tesis presentada ante la División de Estudios Profesionales de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México

Para la obtención del Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

por

JAIME ALCIDES ARAUJO MEJIA



Asesores: MVZ. Alfredo Butrón Ramírez
MVZ. Ph.D. Héctor Sumano López
MVZ. Héctor Basurto Camberos

México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN.....	ii
INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	11
CONCLUSIONES.....	13
LITERATURA CITADA.....	14

RESUMEN

Autor: Jaime Alcaldes Araujo Mejía
Asesores: M.V.Z. Alfredo Butrón Ramírez.
• M.V.Z. Héctor Sumano López.
M.V.Z. Héctor Basurto Camberos.

En el presente estudio se trató de demostrar si existe en las vacas Holstein un determinante genético que afecta la velocidad de acetilación, el cual se ha reportado en otras especies. Para esto se utilizaron 20 vacas de la raza Holstein, a las cuales se les administró individualmente una dosis de 20 mg/Kg de peso de sulfamonometoxina, por vía intravenosa, obteniéndose muestras de sangre a las 1,6 y 12 horas postadministración. Dichas muestras se trabajaron por el método de Bratton y Marshal - modificado por Hammond.

Por este método se obtuvieron las concentraciones de dicha sulfa en los diferentes tiempos, los cuales se graficaron y por análisis de regresión lineal se obtuvo la curva estandar. Posteriormente aplicando los métodos habituales se obtuvieron los valores de Vida Media, Volúmen de Distribución y de Depuración.

Los resultados obtenidos de la población muestreada, demuestran que no hubo diferencias significativas en la velocidad de acetilación ($p > 0.05$). Por lo antes mencionado se concluye que la velocidad de acetilación en las 20 vacas Holstein estudiadas no está regida genéticamente, que la sulfamonometoxina se recomienda usar preferentemente en problemas de tipo septicémico y además se proporcionan los primeros estudios cinéticos en bovinos.

INTRODUCCION

El uso correcto de los farmacos en general y en particular de los agentes antimicrobianos, requiere del conocimiento preciso de su cinética. El caso de las sulfas no es la excepción y - más, aun, queda mucho por averiguar acerca del comportamiento de este grupo en los animales domesticos (7,10,14).

Es aceptado como premisa angular en el manejo adecuado de agentes quimioterapéuticos que se conozca su volúmen de distribución (Vd), para tener una estimación aproximada de su capacidad de difusión a los tejidos; su vida media ($V 1/2$), para poder estimar el tiempo de permanencia en el organismo; sus valores de depuración (Ct), para poder evaluar el grado de capacidad bio- - transformadora y de excreción de un animal para un medicamento - (10,14,17,24).

Por otro lado, las sulfonamidas se han utilizado casi desde su introducción al armamentario terapéutico del médico como - herramienta de rutina para infecciones de curso agudo (3,12,13,- 15,16). Sin embargo, se desconocen aún los datos precisos referentes a su cinética en los bovinos; lo que añade un factor de - incertidumbre a la quimioterapia de enfermedades infecciosas en dicha especie (2,9,16).

Para complementar lo anteriormente expuesto, se hará una - breve descripción de las características farmacológicas de las - sulfonamidas.

El núcleo de estos quimioterapicos es la O-Amida del ácido sulfanílico también llamado núcleo P-aminobenceno-sulfanonamida.



Son compuestos blancos cristalinos, su solubilidad en en - agua depende de su pH. Como grupo, las sulfas son bases difíciles de disolver con excepción de la sulfacetamida, la cual es -- muy soluble.

Las sulfas son anfóteras por naturaleza, es decir forman - sales con bases fuertes (excepto la sulfaguanidina) o forman áci - dos con ácidos fuertes (10,14,17). Las sales sódicas son solu - bles en agua, lo que permite aplicarlas por vía intravenosa, por éste motivo las especies mayores solo aceptan soluciones de sul - fas sódicas del 10 al 25%.

Las sulfas son bacteriostáticos, porque interfieren con la asimilación del Acido Para-Amino Benzoico (PABA) por competencia, impidiendo que la bacteria continúe sus procesos vitales y su re - producción. Al disminuir su capacidad de proliferación infeccio - sa es susceptible de ser fagocitada por el sistema retículo endo - telial del organismo afectado. El PABA es indispensable para las bacterias porque su membrana celular es muy gruesa, lo que impi - de el libre acceso de ácido fólico, explicando así el porque las bacterias necesitan del PABA para fabricar ácido fólico (7,14).

Las sulfas poseen un amplio espectro antibacteriano, atacando a gérmenes gram + y a gram -. Entre los gérmenes considerados susceptibles se encuentran los siguientes:

Streptococcus, Staphylococcus, Actinobacillus, Pasteurellas, E. coli, Shiguella, Vibrio, Klebsiella, Aerobacter, Proteus, - - Haemophylus, Neissaria, Plasmodium falciparum, Diplococcus pneumoniae, Coccidias, etc.

Las sulfas se distribuyen en todos los tejidos con rapidéz atravezando con cierta facilidad las barreras placentaria y hema toencefálica. Se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas, ejemplo: la sulfapiridina, sulfamerazina, sulfatiazol y sulfametazina, se unen en un 60 a 70% a las proteínas plasmáticas. - Sulfisoxazol y sulfadimetoxina se unen hasta en un 90% a dichas proteínas. Una vez dentro del sistema orgánico, las sulfas pueden encontrarse en el plasma en diferentes formas (unida a proteínas plasmáticas, unida a proteínas tisulares, forma acetilada etc.).

El por ciento de acetilación de las sulfas en los diferentes animales domésticos varia bastante, ejemplo: la sulfapiridina es acetilada en un 15% y la sulfaquinoxalina es acetilada - en un 50% por los bovinos (14,17).

La principal vía de excreción de las sulfas en el riñón, - aunque por la bilis, las secreciones intestinales y el sudor también son excretadas. En la secreción láctea se encuentran cantidades insignificantes (14). Las sulfas no absorbidas en el tracto enterico son expulsadas en las heces.

En particular, la biotransformación de las sulfas revista-

interés en función de lo informado por otros autores, esto es -- que en forma similar a otros compuestos aminados se biotransforman mediante la acetilación (5,8,14,21) y que ésta reacción ocurre a velocidades variables, aún dentro de un mismo grupo racial (6,8,23). Aunque se ha demostrado en otras especies la acetilación a diferentes velocidades (6,8,21), aún no se determina si los bovinos pueden acetilar de esta manera, además de que no se tienen parámetros confiables de su grado de acetilación en sí. - Debido a que el proceso de acetilación no puede ser inducido como lo es el sistema microsomal enzimático en general (6), de encontrarse diferencias en la cinética de las sulfas entre individuos de un mismo grupo racial, se podrá inferir que al igual que otras especies tienen un determinante genético para la acetilación (4,19,20,23).

Así pues, a manera de secuencia, se puede deducir que si existen diferencias en la capacidad de acetilación en vacas de la misma raza, la cinética de eliminación de las sulfas variará, dando lugar a diferencias en el tiempo en el que se pueden tener concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de sulfonamidas en la sangre y por esto, las fallas en la actividad antibacteriana de una sulfa podrá ser debida a su mala dosificación y no solamente al desarrollo de resistencia. Como medida de la variabilidad de la CMI en sangre requeridas para diversos gérmenes, se presenta en el cuadro # 1 un listado de concentraciones mínimas inhibitorias para diferentes microorganismos (2).

CUADRO # 1

CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (CMI) ACTIVIDAD
DEL SULFAMETOXAZOLE (SMX)

ORGANISMO	SMX
Streptococcus pyogenes	95
Streptococci type II	28.5
Hemolytic streptococci	9.5
Str faecalis	95
Str agalactiae	28.5
Staphylococcus aureus	2.85
Erysipelothrix rhusiopathiae	95
Corynebacterium pyogenes	95
Coryn diphtheriae	95
Clostridium perfringens	28.5
Mycobacterium tuberculosis	950
Nocardia asteroides	2.85
Escherichia coli	9.5
Citrobacter freundii	2.85
Klebsiella pneumoniae	28.5
Enterobacter aerogenes	95
Salmonella typhi	2.85
Sal typhimurium.	9.5
Shigella sp	2.85
Vibrio comma	28.5
Pasteurella septica	9.5
Haemophilus influenzae	9.5
Moraxella lacunata	9.5
Proteus sp	28.5
Providencia B	28.5
Pseudomonas aeruginosa	28.5
Neisseria gonorrhoeae	0.95
N meningitidis	0.285
Brucella abortus	2.85

La CMI esta expresada en microgramos/mililitro.

Del cuadro # 1 se puede inferir que el intervalo de dosificación lo dicta la CMI y la velocidad de depuración, por lo que iterando, es necesario conocer la cinética del medicamento para optimizar la quimioterapia.

HIPOTESIS

Existen diferencias genéticas que determinan distintas velocidades de acetilación en los bovinos, aún dentro de un mismo-grupo racial.

OBJETIVOS

- 1) Conocer el comportamiento de una sulfonamida en 20 bovinos - Holstein.
- 2) Tratar de demostrar si existe diferencia genética en la velocidad de metabolización de las sulfonamidas en los 20 bovinos de la raza Holstein estudiados.
- 3) Si se demuestra la existencia de diferencias en la velocidad de acetilación de las sulfonamidas, proponer los reajustes necesarios a la dosis y a su intervalo de administración.

MATERIAL Y METODOS

En el presente trabajo se utilizaron 20 vacas de la raza - Holstein, con una edad que osciló entre 3 y 9 años y un peso - - aproximado de 500 Kg, el cual fué determinado con base al perímetro torácico. Estos animales estuvieron estabulados en los locales de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la - - U.N.A.M., dando un manejo convencional y no fueron sometidos a - ningún tipo de tratamiento 15 días antes del experimento.

Para iniciar el trabajo se administró una dosis de 20 - - mg/Kg de sulfamonometoxina, por vía intravenosa (i.v.); posteriormente se tomaron 10 ml de sangre por la misma vía, a los - - tiempos 1,6 y 12 horas postadministración de la sulfa. Estas - - muestras sanguíneas fueron colectadas en tubos, conteniendo como anticoagulante 2 mg de ácido etilendiaminotetracético (EDTA) por cada mililitro de sangre.

En el transcurso de las 24 horas siguientes a la obtención de la muestra sanguínea se determinó la concentración de sulfa libre (L) y sulfa total (T), siguiendo la metodología descrita - - por Bratton y Marshall modificada por Hammond (8,11).

Los resultados se expresan en microgramos de sulfamonometoxina por ml de sangre, calculados a partir de una curva estandar. Las mediciones de la concentración de sulfamonometoxina se realizaron utilizando un espectrofotómetro Carl Zeiss de México, S.A. modelo PM 2 DL, determinando la densidad óptica a una longitud de onda de 545 nanómetros.

Una vez obtenidos los valores de densidad óptica correspondientes a sulfa libre y sulfa total a los diferentes tiempos postadministración, se procedió a calcular el porcentaje de sulfa acetilada mediante la siguiente fórmula (5,6,8,24):

$$\frac{T - L}{T} \%$$

Una vez que se obtuvo el porcentaje de acetilación se tomó como base los parámetros utilizados para conejos, humanos - - etc; que señalan que los sujetos que acetilan más del 25% de sulfamonometoxina en una hora determinada (en nuestro estudio a las 6 horas) se consideran acetiladores rápidos y los que se encuentren por debajo de este valor se consideran acetiladores lentos (6,8).

La curva estandar se obtuvo mediante regresión lineal, a partir de las lecturas que dieron las concentraciones decrecientes de sulfamonometoxina en sangre. De la curva de concentración Vs tiempo se derivan los datos de $V_{1/2}$, V_d y depuración -- tanto para cada individuo como para el hato, de acuerdo con los métodos habituales (7,14). Con el fin de detectar si existen -- diferencias entre las curvas de concentración Vs tiempo se realizó una prueba de análisis de varianza y por análisis de regresión lineal se obtuvo la curva de concentración Vs tiempo del -- hato tratado en promedio.

RESULTADOS

Se llevaron a cabo 60 muestreos de sangre e igual número - de determinaciones de concentraciones de sulfamonometoxina libre y total en 20 vacas de la raza Holstein.

Se determinaron los siguientes parámetros:

- A) Porcentaje de acetilación a las 1,6 y 12 horas posteriores -- a la administración de la sulfamonometoxina.
- B) Se calculó la Vida media de dicha sulfa.
- C) Se calculó el Volumen de distribución de la misma.
- D) Se calculó el valor de la Depuración plasmática.

El grado de acetilación se obtuvo mediante la siguiente -- formula:

$$\frac{T - L}{T} \%$$

La comparación de los porcentajes de acetilación al mismo- intervalo de tiempo y entre los diferentes tiempos mostró que no existen diferencias significativas entre los animales en cuanto- a capacidad acetiladora ($p > 0.05$); por otro lado la sulfamome- toxina fué acetilada de manera constante. En el cuadro # 2 se - muestran los valores individuales de acetilación y el porcentaje y en la figura # 1 se muestra el carácter progresivo de la aceti- lación.

En la figura # 2 se muestra la gráfica tipo para la obtención de las vidas medias para las 20 curvas semilogarítmicas de eliminación de la sulfamonometoxina. Las curvas fueron en todos los casos trazadas por regresión lineal con un 95% de confiabilidad. El valor medio y desviación estándar fue de 3.56 ± 0.9074 horas para la vida media. Los valores individuales se listan en el cuadro # 3.

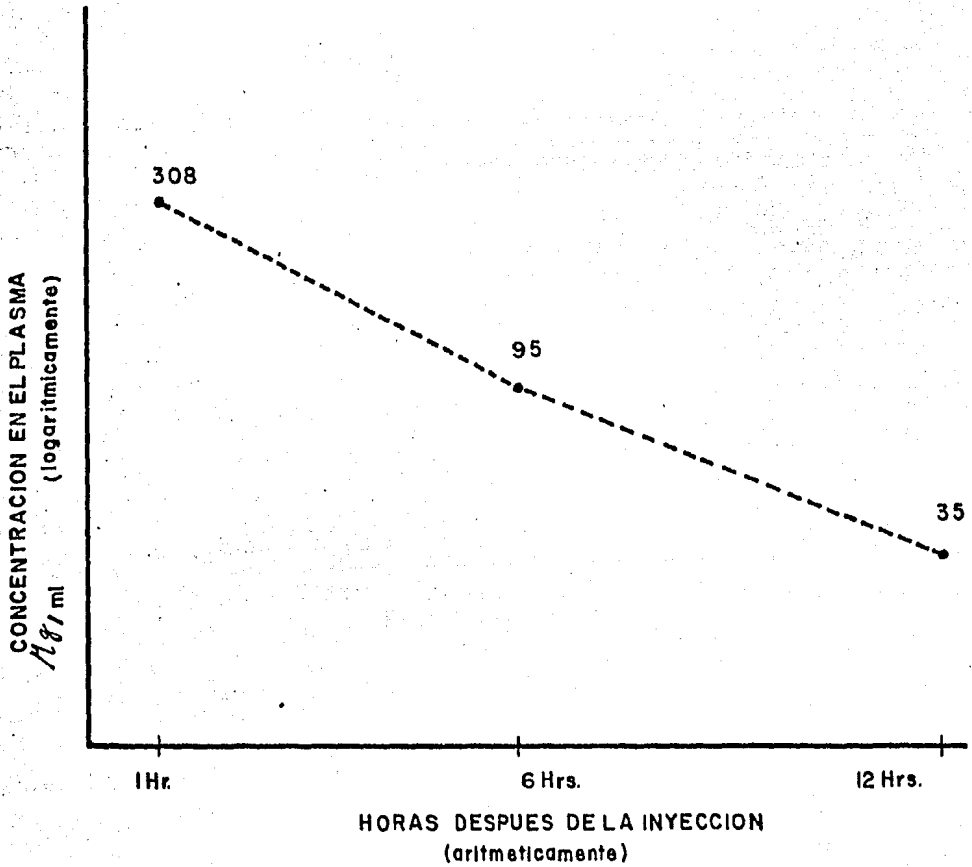
De la figura # 3 se puede apreciar la forma de obtención de los volúmenes de distribución cuya media fue de 0.8172 ± 0.0340 lts/Kg de desviación estándar. Los datos individuales se agrupan en el cuadro # 3.

La depuración media fue de 0.1217 lts/hora y se obtuvo de acuerdo a lo indicado en la figura # 3.

No hubo diferencias significativas ($p > 0.05$ en todos los casos) entre los valores individuales de Vida media, Volumen de distribución y Depuración.

FIGURA Nº 1

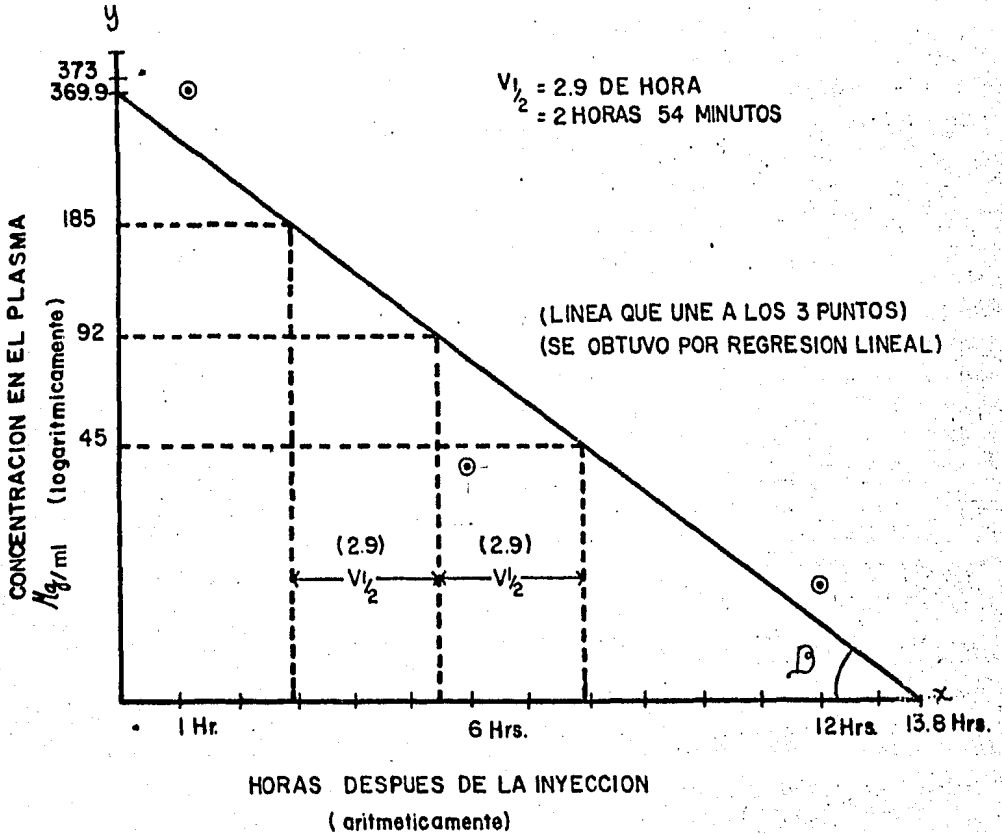
CONCENTRACION DE SULFAMONOMETOXINA
A LAS 1, 6 Y 12 Hrs. POSTADMINISTRACION.



Expresada en microgramos/ml.

FIGURA Nº 2

CALCULO GRAFICO DE LA VIDA MEDIA DE LA SULFAMONOMETOXINA

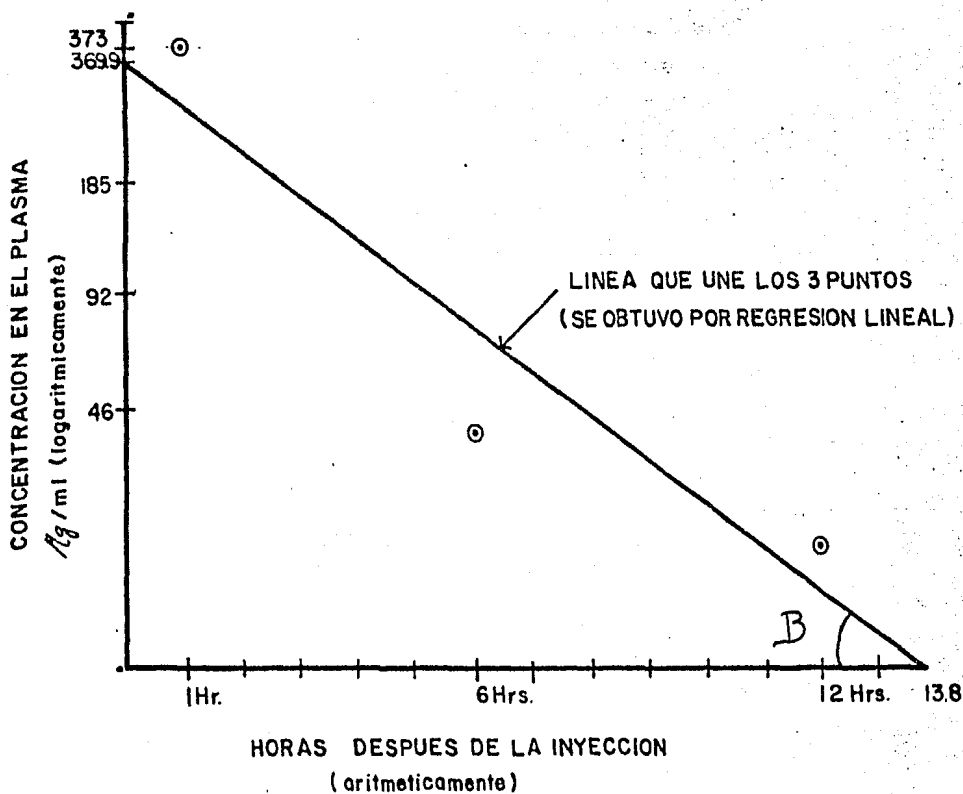


La concentración plasmática de sulfamonometoxina en ésta gráfica después de administración intravenosa a una vaca -- (20 Mg/Kg) fué de:

- 1a. Hora 373 Microgramos/Ml.
- 2a. Hora 48 Microgramos/Ml.
- 3a. Hora 20 Micorgramos/Ml.

FIGURA N° 3

FORMA DE CALCULAR EL VOLUMEN DE DISTRIBUCION



El volumen de distribución se calculó mediante la siguiente formula:

$$VD = \frac{\text{Log A}}{\text{área} \times B}$$

LOG A = 369.9 (en éste caso)

área = $\frac{13.8 \times \text{Log de } 369}{2}$ (En éste caso).

$$B = \frac{\text{Log A}}{13.80} = \frac{369.9}{13.8} = 0.1861$$

$$Vd = \frac{\text{Log } 369.9}{2} \times 0.1861$$

$$\frac{13.8 \times \text{Log } 369.9}{2}$$

Vd = 0.7788 Lts/Kg.

Para calcular la depuración fué mediante la siguiente fórmula:

$$D = B \times Vd$$

$$= 0.1861 \times 0.7788 \text{ Lts/Hora.}$$

CUADRO 2

PORCENTAJES DE ACETILACION EN VACAS HOLSTEIN A LAS 6 HORAS

Nº DE VACA	SULFA LIBRE (L)	SULFA TOTAL (T)	% DE ACETILACION *
1	0.047	0.049	4.08
2	0.026	0.028	7.14
3	0.033	0.038	13.15
4	0.036	0.038	5.26
5	0.025	0.029	13.79
6	0.046	0.048	4.16
7	0.045	0.051	11.76
8	0.033	0.036	8.33
9	0.032	0.035	8.57
10	0.039	0.041	4.87
11	0.038	0.040	5.0
12	0.044	0.050	12.0
13	0.053	0.056	5.35
14	0.056	0.060	6.66
15	0.051	0.053	3.77
16	0.042	0.045	6.66
17	0.021	0.027	22.22
18	0.037	0.040	7.5
19	0.026	0.027	3.7
20	0.032	0.033	3.03

* LOS VALORES FUERON OBTENIDOS POR LA SIGUIENTE FORMULA:

$$\frac{T-L}{T} \%$$

CUADRO 3

TIEMPOS DE VIDA MEDIA, VOLUMEN DE DISTRIBUCION Y
DEPURACION PLASMATICA EN VACAS HOLSTEIN.

Nº DE VACA	V _{1/2}	Vd. *	Dep. **
1	2.9 Hrs.	0.7788	0.1449
2	3.5 Hrs.	0.7869	0.1111
3	2.7 Hrs.	0.8011	0.1492
4	3.5 Hrs.	0.8172	0.1104
5	3.0 Hrs.	0.8091	0.1369
6	3.4 Hrs.	0.8252	0.1234
7	3.7 Hrs.	0.8192	0.1142
8	3.1 Hrs.	0.7864	0.1204
9	2.5 Hrs.	0.7932	0.1600
10	3.7 Hrs.	0.8062	0.1105
11	6.7 Hrs.	0.9090	0.0746
12	3.1 Hrs.	0.8154	0.1369
13	3.4 Hrs.	0.7808	0.1149
14	4.9 Hrs.	0.8534	0.0847
15	3.8 Hrs.	0.8010	0.1063
16	3.9 Hrs.	0.8006	0.1025
17	3.0 Hrs.	0.8475	0.1492
18	3.3 Hrs.	0.8045	0.1242
19	2.8 Hrs.	0.8138	0.1470
20	4.3 Hrs.	0.8947	0.1136

* LOS VALORES ESTAN EXPRESADOS EN Lts/Kg

** LOS VALORES ESTAN EXPRESADOS EN Lts/Hr.

DISCUSION

En función de que los resultados se produjeron de manera constante en todos los muestreos, en virtud de las características de la curva de recuperación y por comparación a otras determinaciones (8,11) de sulfonamida mediante el método de Bratton y Marshall, fué posible pensar que los valores obtenidos en este estudio reflejaron de manera verídica el comportamiento de la sulfamonometoxina en los bovinos. Con tal punto de vista es pertinente señalar que los datos cinéticos logrados (Vida media, Volumen de distribución y Duperación) reflejan uno de los primeros estudios cinéticos en bovinos (7).

Fué notable que la determinación de la capacidad acetiladora en vacas demostró, a diferencia de otras especies (conejo, -- primates) (8,18) que no existieron diferencias significativas en dicho paso. Esto permite un uso más fácil de la sulfamonometoxina y quizá de otras sulfonamidas en bovinos, puesto que no es necesario tomar en cuenta distintas curvas de eliminación del fármaco. Además, se observó que la sulfamonometoxina se acetila progresivamente, a manera de un proceso de cinética de primer orden (7,10,14), lo que resulta congruente con los datos cinéticos obtenidos, también de primer orden.

En lo que respecta a la vida media de la sulfamonometoxina, el valor promedio de 3.56 horas es comparable al que presentan otras sulfanamidas del mismo grupo (10,14). Sin embargo es demasiado pequeño por comparación al informado en humanos de 35 horas (20). De ésta comparación resulta que es un error ajustar --

las dosis y los intervalos de dosificación por transpolación entre especies. Sin embargo de la aparente acelerada eliminación de la sulfamometoxina en bovinos, los niveles séricos a las 12 horas (13.3 a 46.6 Mg/Ml) son considerablemente superiores a las Concentraciones Mínimas Inhibitorias que se listan en la literatura de 3.2 a 6.3 Mg/Ml para bovinos (20).

Un dato interesante es el del Volumen de distribución - - (0.8172 lts/Kg) ya que, generalmente, se considera a las sulfonamidas como fármacos con buena distribución, incluso superior a la de antibióticos de uso común como la penicilina, nitrofuranos (7,14). El volumen de distribución obtenido sugiere fuertemente que el fármaco permanece principalmente en sangre y que su desplazamiento al espacio intersticial y sobre todo al intracelular esta limitado. Esta observación quizá permita el uso mas adecuado de la sulfamometoxina, dirigiéndolo a problemas septicémicos mas que a infecciones profundas.

La depuración del fármaco (0.1217 lts/horas) refleja, una vez más la rapida eliminación de la sulfamometoxina. Si se toma en cuenta que todas las sulfonamidas son más solubles en pH alcalino y por ende precipitan menos a nivel renal (14,17) se podrá inferir que la sulfamometoxina es un fármaco de fácil eliminación en bovinos y que no tiende a precipitarse.

CONCLUSIONES

- 1) Se presentaron datos farmacocinéticos de Vida media, Volumen de distribución y Dupuración plasmática de sulfamonometoxina en bovinos, obtenidos en nuestro medio.
- 2) Se recomienda la utilización de sulfamonometoxina preferentemente en proceso infeccioso de tipo septicémico.
- 3) Se demostró que no existe control genético en la velocidad de acetilación en 20 bovinos Holstein.

LITERATURA CITADA

1. Bevill, R.F. and Huber, W.G.: Sulfonamides. In: Veterinary pharmacology and therapeutic. 4a. ed. Iowa State University Press. U.S.A. 894-911, 1981.
2. Bushby, S.R.: Sulfonamide and Trimetroprim Combination. JAVMA. 176: 1049-1053, (1980).
3. Blood, D.C. Henderson, J.A. and Radostits, J.H.: Medicina Veterinaria. 5a. ed. Interamericana, México, D.F. 580-583, 1983.
4. Chapron, J.D., Kramer, A.P. and Mercik, A.: Kinetic Discrimination Acetylation Phenotypes. Clin. Pharmacol. Ther., 27 (1): 104-113, (1980).
5. Evans, D.A.: Genetic Variations in the Acetylation of Isoniazid and Other Drugs. Ann. N.Y. Acad. Sci.,: 723-733 (1968).
6. Evans, D.A.: An Improved and Simplified Method of Detecting the Acetylator Phenotype. J. med. Genetic., 6:405-407, (1969).
7. Fuentes, V.O. y Sumano, H.S.: Farmacología Veterinaria. 2a. éd. Fuentes, V.O. y Sumano, H.S. México, D.F., 51-55, 1982.
8. Frymoyer, J.W. and Jacox, R.F.: Studies of the Genetic Control of Sulfadiazine and Isoniazid Metabolism in the Rabbit. J. Lab. & Clin. Med., 62 (6): 891-904, (1963).

9. Gibbons, W.J. Catcott, E.J. and Smithcors, J.F.: Bovine -
Medicine and Surgery. American Veterinary Publications, Inc.
Illinois, 161-165, 1970.
10. Goodman, A., Goodman, L.S. y Gilman, A.: Las Bases Farmaco-
lógicas de la Terapéutica. 6a. ed. Panamericana, México, --
1982.
11. Hammond, K.B.: Drugs and Children: Methods for Therapeutic
Monitoring. Clin. Toxic., 10 (2): 159-183 (1977).
12. Hjerpe, C.A.: The Bovine Respiratory Disease Complex. In:
Current Veterinary Therapy. Edited by Howard, J.L., Saun-
ders, W.B. Philadelphia, 708-722, 1981.
13. Jones, L.M.: The Chemotherapy of Calf Pneumonia. Am. J.
Vet. Res., 8: 1-13, (1947).
14. Jones, L.M. Booth. N.H., and Mc Donald L.E.: Veterinary
Pharmacology and therapeutics. 4a. ed. Iowa State University
Press. 1977.
15. Linkheimer, W.H., Stolzenberg, S.J., and Wozniak, L.A.: The
Pharmacology of Sulphaethoxyridazine in the Heifer. J.
Pharmacol. Exptl. Therap., 149: 280-287, (1965).
16. Maclay, M.H. and Slavin, G.: Sulphonamide Investigations.
Vet Rec., 24: 313-317, (1947).
17. Meyers, F.H., Jawetz, E. y Goldfien, A.: Manual de Farmaco-
logía Clínica. 4a. ed. El Manual Moderno, México, 1980.

18. Peters, J.H., Gordon, G.R. and Brown, P.: Studies on the Metabolism of Isoniazid in Subhuman Primates. Proc. of the Society for Exper. Biol. & Med., 120: 575-579. (1965).
19. Schroder, H.,: Simplified Method for Determining Acetylator Phenotype. Be. Med. J., 3: 506-507 (1972).
20. Struller: Antibiotica et Chemotherapia, 14, 179-215, (1968)
21. Sunahara, S., Urano, M. and Kawai, K.: Biochemical and Genetical Studies on Isoniazid Metabolism. Nat. Chest. Hosp. Annual Report. Tokio, (1963).
22. Swenson, J.J.: Dukes' Physiology of Domestic Animals. 8th. ed. Cornell University Press, (1970).
23. Wendel, W.W. and Brenner, W.: A Filter Paper Method for Determining Isoniazid Acetylator Phenotype. Am. J. Hum. Genetic., 26: 467-473, (1974).