



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

## DETERMINACION DE RESIDUOS DE SULFA- CLOROPIRIDACINA SODICA EN TEJIDOS DE AVES LEGHORN CON CORIZA

*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*

**JOSE MANUEL BURGOS LANDRON**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**BIBLIOTECA DE UNAM**

*Asesores:*

*Luis Ocampo Camberos*

*Héctor Sumano López*



México, D. F.

1985



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.

**D E D I C A T O R I A S**

**A Dios Nuestro Señor  
Poseedor de la Sabiduría Divina**

**A mi Esposa, Hijos y Padres  
cuya fe, paciencia, y apoyo  
permitieron la terminación  
de este trabajo**

**A mis asesores por su  
valiosa colaboración**

**GRACIAS**

## C O N T E N I D O

RESUMEN .....	ii
INTRODUCCION .....	2
MATERIAL Y METODOS .....	10
RESULTADOS .....	12
DISCUSION .....	20
LITERATURA CITADA .....	23

## RESUMEN

BURGOS LANDRON JOSE MANUEL. Determinación de Residuos de Sulfaclopiridacina Sódica en Tejidos de Aves Leghorn con Coriza. Bajo la dirección de los M.V.Z.: Luis Ocampo Camberos y Héctor Sumano López.

En el presente trabajo se intentó demostrar si existen niveles residuales de sulfaclopiridacina sódica en diferentes tejidos de aves enfermas con Coriza Infecciosa (Haemophilus gallinarum) 6 días después de suspendido el tratamiento. Para esto se utilizaron 8,977 aves Leghorn, a las cuales se les administró sulfaclopiridacina sódica a razón de 200 mg/Kg/día en el agua de bebida, obteniéndose muestras de músculo, hígado, corazón, riñón y huevo diariamente y durante 10 días después de suspender la medicación. Dichas muestras se trabajaron por el Método de Bratton y Marshall modificado por Hammond. Los resultados obtenidos de la población muestreada demuestran que sí existieron residuos de sulfaclopiridacina sódica en los diferentes tejidos y el huevo, encontrándose que en hígado, riñón y corazón la mencionada sulfonamida persistió durante 10 días a razón de 14.5, 4.5 y 3.8 ppm respectivamente, y en músculo y huevo durante 4 días a razón de 3.5 partes por millón. Por lo antes mencionado se concluye que se debe modificar el tiempo de espera para el consumo de dichos tejidos y del huevo provenientes de aves enfermas, ya que éste puede ser correcto si fluctúa entre 6 y 10 días, y que se hace necesario realizar nuevos estudios de la cinética de eliminación de residuos considerando otras enfermedades de las aves.

## INTRODUCCION

En años recientes se han desarrollado nuevos y más seguros agentes antimicrobianos útiles en la terapéutica veterinaria, así como combinaciones de tipo sinérgico tales como las sulfonamidas con trimetoprim. Además se tiene un mejor conocimiento de los mecanismos de acción a través de los cuales modifican las funciones bioquímicas de los microorganismos sensibles (3,5,6,9,14).

Uno de los puntales para tal desarrollo es la Toxicología Veterinaria, ciencia que durante los ensayos biológicos en el laboratorio o en el campo se encarga, como rama de la Farmacología, de evaluar no sólo los efectos principales y deseables de los agentes antimicrobianos, sino aquellas acciones colaterales, secundarias y adversas que se pueden presentar en forma aguda o crónica durante el curso de su utilización (4,5,6,8,11,12,13,16). Esta rama de la Farmacología Veterinaria también se encarga de estudiar la presencia de residuos de fármacos en los diferentes tejidos animales y de recomendar los plazos de espera antes del sacrificio de los animales para el abasto (3,4,5,11,15,18,21).

En la actualidad muchos medicamentos sintéticos y naturales (inclusive sus derivados) se han ensayado en las diferentes especies de animales de laboratorio y en las especies domésticas, aunque pocos han logrado convertirse en fármacos clínicamente efectivos debido principalmente a su poca eficacia in vivo, a sus efectos residuales o tóxicos y a su alto costo de producción (3,4,5,8). Este es el caso de las sulfonamidas,

ya que se han sintetizado más de 5,000 derivados a partir de su descubrimiento en 1935; empero, debido a su inactividad in vivo y a sus efectos indeseables, su número se ha visto reducido a menos de 30 compuestos que han comprobado su eficacia y seguridad en la práctica (3,14).

Las sulfonamidas son un grupo complejo de compuestos orgánicos sintéticos con actividad quimioterapéutica contra diversos microorganismos, tales como bacterias gram positivas y gram negativas, e incluso algunos protozoarios (2,3,5,7,8,9, 13,14,17,20,22). Poseen un núcleo común, el para-amino-benceno sulfónico, muy parecido al ácido para-amino-benzóico, un miembro esencial del complejo de vitaminas B (3,5,8,9,13,14). Se emplean en la profilaxis, metafilaxis y tratamiento de enfermedades específicas de los animales domésticos, principalmente de las aves, en las que sus fórmulas potencializadas mantienen un lugar prominente ya que sus variadas presentaciones permiten su dosificación en el alimento y agua de bebida (3,5,8,9, 14,17,22).

Como familia son polvos blancos cristalinos relativamente insolubles en agua (3,5,8,13,14). Exhiben comportamiento anfotérico y el  $pK_a$  de las sulfonamidas utilizadas en Medicina Veterinaria varía de 4.79 a 8.56 (1,3,5,8). En general, se comportan como ácidos orgánicos débiles. Las sales sódicas poseen mayor solubilidad en agua y su combinación permite una mayor solubilidad total, disminuyendo así los riesgos de daño renal (1,3,5,8,14,22).

Estos compuestos ejercen un efecto bacteriostático (3,5, -

ya que se han sintetizado más de 5,000 derivados a partir de su descubrimiento en 1935; empero, debido a su inactividad in vivo y a sus efectos indeseables, su número se ha visto reducido a menos de 30 compuestos que han comprobado su eficacia y seguridad en la práctica (3,14).

Las sulfonamidas son un grupo complejo de compuestos orgánicos sintéticos con actividad quimioterapéutica contra diversos microorganismos, tales como bacterias gram positivas y gram negativas, e incluso algunos protozoarios (2,3,5,7,8,9, 13,14,17,20,22). Poseen un núcleo común, el para-amino-benceno sulfónico, muy parecido al ácido para-amino-benzóico, un miembro esencial del complejo de vitaminas B (3,5,8,9,13,14). Se emplean en la profilaxis, metafilaxis y tratamiento de enfermedades específicas de los animales domésticos, principalmente de las aves, en las que sus fórmulas potencializadas mantienen un lugar prominente ya que sus variadas presentaciones permiten su dosificación en el alimento y agua de bebida (3,5,8,9, 14,17,22).

Como familia son polvos blancos cristalinos relativamente insolubles en agua (3,5,8,13,14). Exhiben comportamiento anfotérico y el  $pK_a$  de las sulfonamidas utilizadas en Medicina Veterinaria varía de 4.79 a 8.56 (1,3,5,8). En general, se comportan como ácidos orgánicos débiles. Las sales sódicas poseen mayor solubilidad en agua y su combinación permite una mayor solubilidad total, disminuyendo así los riesgos de daño renal (1,3,5,8,14,22).

Estos compuestos ejercen un efecto bacteriostático (3,5, -

7,8,9,13,14,17,22) y clínicamente son más efectivos en las etapas agudas de los procesos infecciosos (3,5,14). Evidentemente el tratamiento exitoso dependerá de la presencia de una población de microorganismos sensibles, de que se alcance una concentración adecuada del fármaco en los tejidos y de los mecanismos de defensa celulares y humorales del hospedador necesarios para la remoción definitiva del organismo infeccioso (3,5,9,14,22).

Aunque las sulfas se pueden administrar por diferentes vías se prefiere la vía oral por motivos de seguridad. Sin embargo, en infecciones agudas se prefiere la vía endovenosa (3,5,8,14,22). Por lo general, las utilizadas en las infecciones sistémicas se absorben en forma rápida y adecuada desde el tracto gastrointestinal (3,5,8,14). Se ha encontrado que la concentración sanguínea efectiva en los animales domésticos varía de 50-150 microgramos por mililitro (3,5). Una vez en el torrente sanguíneo, todas se adsorben en forma variable a la superficie de las proteínas plasmáticas, aunque no de manera exclusiva a la albúmina (3,5,8,14).

La fracción libre y activa presente en la sangre se distribuye con rapidez en todos los tejidos y secreciones corporales, incluyendo la orina, bilis y leche (1,3,5,8,15,22), alcanzando en esta última niveles inefectivos para el tratamiento de la mastitis (1,3). También atraviesan con relativa facilidad la barrera hematoencefálica y la placentaria (3,5,8), por lo que su uso debe tomarse con reserva durante la gestación debido a la posibilidad del daño renal que pueden provocar en el feto y al riesgo de aborto que se puede presentar en el último tercio

de la gestación (3,11,14).

Las sulfonamidas se biotransforman en buena proporción en diferentes tejidos, especialmente en el hígado, y básicamente por procesos de oxidación y acetilación (1,3,5,8,13,14, 22). Algunos investigadores creen que los productos metabólicos de las sulfonamidas, especialmente los de la oxidación, son los responsables de muchas reacciones tóxicas sistémicas, específicamente de lesiones en la piel y fenómenos de hipersensibilidad (3,5,8,14). En general, las formas acetiladas e hidroxiladas exhiben una marcada disminución en la actividad antimicrobiana, y las primeras una reducida solubilidad en orina ácida o neutra, lo que aumenta los riesgos de reacciones adversas, principalmente toxicidad renal (1,3,5,8,14,22). Es por ésto que se recomienda la administración de alcalinizantes sistémicos en aquellos animales con sospecha de acidosis o que poseen orina ácida como los carnívoros y que se encuentran en tratamiento con sulfas (3,5,8,14,22).

Estos compuestos se eliminan parcialmente como tales y parcialmente como productos metabólicos inactivos y acetilados, sobre todo a través de la orina (1,3,5,8,14), aunque también se excretan a través de las heces, bilis, sudor, lágrimas y leche (3,5,8). Las formas aún no acetiladas se reabsorben a nivel tubular en grado variable, siendo más rápida la eliminación de aquellas formas ya metabolizadas (3,5).

Todas las sulfonamidas son potencialmente peligrosas, ya que pueden ocasionar diferentes reacciones indeseables que se pueden clasificar como agudas y crónicas (3,5,8,14,22). Se han estudiado estos efectos tóxicos y residuales en algunas de

ellas y en diferentes especies, como las aves domésticas (3,5,-8), en donde, por ejemplo, la sulfanilamida a razón de 0.3 a -- 0.5% de la ración diaria provoca baja en la postura, reducción de la ganancia diaria de peso y producción de cascarones defectuosos (3,4,5,8). También se ha comprobado que al incorporar - sulfametilfenazole a razón de 0.3 a 0.5% en el agua de bebida - durante 15 días, se presentan lesiones hepáticas y renales en - los pollitos (3,4). Por otro lado, cuando se incluye sulfaquinoxalina, en la ración de gallinas por más de cuatro semanas a - concentraciones de 0.0125, 0.0174 y 0.05%, provoca anorexia, -- anemia severa, agranulocitosis, hidropericardio y aumento de la mortalidad en un 1.1, 4.5 e incluso 11% respectivamente (4).

De la misma manera se han estudiado los niveles residuales - en los tejidos animales, y se han recomendado algunos plazos de espera para algunas, más no para todas las sulfonamidas (4). En general, la concentración máxima tolerada en los tejidos de - animales para abasto es de 0.1 partes por millón (ppm) (3,4). - Los plazos de espera de la sulfacolorpiracina sódica, de la fórmula potencializada sulfadimetoxina-ormetoprim, del sulfanitrán, de la sulfaquinoxalina y del sulfomixin son 4,5,5,10 y 5 días - respectivamente (4).

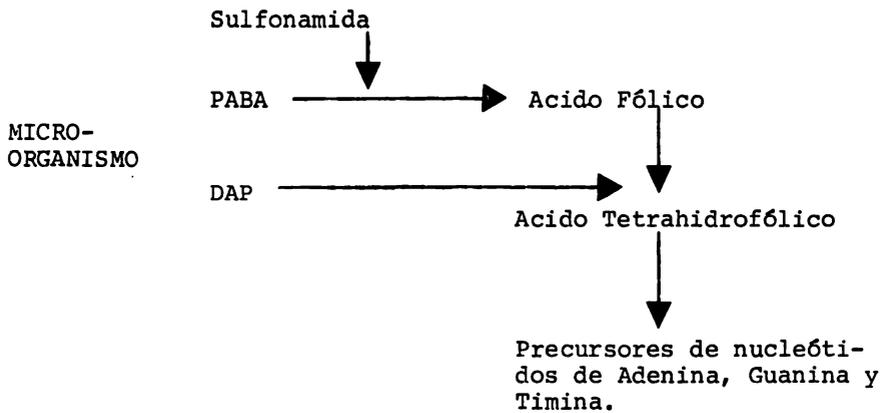
Por todo lo antes mencionado, en la actualidad los fabricantes de compuestos a base de sulfonamidas han enfocado su investigación en el desarrollo de compuestos más eficaces y seguros, como la sulfacolorpiridacina sódica, que en asociación con el - trimetoprim\*, un derivado de la 2,4-diaminopirimidina (DAP) - -

\* COSUMIX PLUS (CIBA-GEIGY)

(19), poseen una acción supraditativa o sinérgica en contra de gérmenes sensibles (2,3,5,7,8,13,14,17,19,20,22). Esta actividad antimicrobiana se basa en la inhibición doble secuencial de la síntesis del ácido tetrahidrofólico, de vital importancia para las bacterias y algunos protozoarios como las coccidias (2,3,5,7,8,13,14,17,19,22). Este efecto secuencial se esquematiza en la figura 1.

Sin embargo, a pesar de que esta nueva asociación de fármacos se ha ensayado in vitro e in vivo por algunos laboratorios farmacéuticos dando buenos resultados, poco se conoce en la avicultura sobre su acumulación en los tejidos, por lo que resulta interesante determinar el plazo de espera en gallinas, sobre todo si están enfermas, ya que es factible pensar que la eliminación de las sulfonamidas y de cualquier fármaco será distinta en animales enfermos, incluso en los casos en los que la Patología no interese directamente los órganos de biotransformación y excreción (4,8). Por lo tanto, no sólo será conveniente conocer la cinética de eliminación del fármaco en animales sanos, sino preferentemente en los enfermos, que es a quienes se dirige el tratamiento y de quienes se puede derivar un conocimiento más acorde con la realidad. Así pues, es probable que la condición de "enfermo" modifique la cinética de eliminación de residuos aún y cuando no se vean afectadas directamente las funciones del hígado y el riñón.

FIGURA 1. Mecanismo de acción doble secuencial de la combinación sinérgica sulfonamida-trimetoprim.



## HIPOTESIS

Seis días después de suspendido el tratamiento con la combinación sulfacloropiridacina sódica-trimetoprim, existen niveles detectables del fármaco en el músculo, hígado, corazón, riñón y huevo de gallinas enfermas de un brote natural de coriza (Haemophilus gallinarum).

## OBJETIVO

Determinar los niveles de sulfacloropiridacina sódica en músculo, hígado, corazón, riñón y huevo provenientes de gallinas enfermas de un brote natural de coriza (Haemophilus gallinarum) durante 10 días después de la suspensión de la medicación con sulfacloropiridacina sódica-trimetoprim, con el fin de conocer la cinética de eliminación de los residuos de dicha sulfonamida.

## MATERIAL Y METODOS

Se administró sulfacloropiridacina sódica en el agua de be bida a 8,977 pollas de postura de la raza Leghorn (ligeras) a dosis de 200 mg/Kg/día durante 6 días. Los animales tenían 52 semanas de edad, un peso promedio de 1.7 Kilogramos y estaban alojadas en jaulas comerciales de tres animales por división, con un régimen alimenticio y condiciones de fotoperíodo semejantes al que tenían en producción.

Las gallinas se encontraban en un período clínico de coriza (Haemophilus gallinarum), diagnosticada de manera rutinaria mediante el cultivo y aislamiento del agente causal por el ser vicio de diagnóstico del Departamento de Producción Animal: -- Aves de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM. Una vez que se suspendió el tratamiento, diariamente, y por un período de 10 días, se tomaron 5 aves y 5 huevos al azar. Se sacrificó a las aves por desnucamiento no traumático y se realizó una laparatomía media para extraer muestras de músculo -- (pechuga), corazón, hígado, y riñón.

Los tejidos y el huevo se congelaron hasta terminar el período de muestreo, al cabo del cual se trabajaron por el Método de Bratton y Marshall modificado por Hammond (10) para determinar la concentración de sulfonamida presente en los tejidos, utilizando para esto el espectrofotómetro Carl Zeiss modelo PM-2 DL, calibrado a una longitud de onda de 545 nanómetros.

Una vez obtenidos los valores de densidad óptica correspondientes a la concentración de sulfonamida en los tejidos y el huevo, se procedió a la comparación de los datos obtenidos con

una curva de calibración estandar para determinar la cantidad de sulfacloropiridacina sódica presente en los diferentes tejidos y huevo.

A partir de estos valores se pudo establecer el plazo de espera. Se calculó la vida media de eliminación de residuos conforme a lo descrito en la literatura (4,8).

## RESULTADOS

Se llevaron a cabo en total 190 determinaciones de la concentración de sulfacloropiridacina sódica en los diferentes tejidos durante 10 días. En el cuadro No.1 se detallan los valores medios obtenidos en ppm y cada valor representa el estudio de 5 muestras. En el cuadro No.2 se listan los valores en densidad óptica obtenidos para derivar los datos vertidos en el cuadro No.1. En la figura No.2 se presenta la curva de recuperación lograda para esta determinación, ajustada por regresión lineal con un límite de confiabilidad del 95%. En la figura No.3 se grafican las tendencias de eliminación de los residuos de sulfacloropiridacina sódica en forma semilogarítmica, correspondientes a los diferentes tejidos analizados (músculo, hígado, corazón, riñón y huevo). El análisis de varianza y de t de Dunnet para detectar si existían diferencias entre las concentraciones de sulfacloropiridacina sódica en los diferentes tejidos reveló que solamente el hígado difirió de manera estadísticamente significativa ( $\alpha=0.05$ ), siendo el órgano con mayor concentración. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones encontradas en el músculo, corazón, riñón y huevo. Los datos relevantes del análisis de varianza se detallan en el cuadro No.3 y los datos de la prueba de t de Dunnet en seguida de éste.

CUADRO 1. Valores medios en ppm de sulfacloropiridacina sódica en hígado, riñón, corazón, músculo y -huevo de aves enfermas con Coriza Infecciosa, tratadas con sulfacloropiridacina sódica-trimetoprim (COSUMIX PLUS) durante 6 días y muestreadas durante 10 días después de suspendido el tratamiento.

TEJIDO	HIGADO	RIÑON	CORAZON	MUSCULO	HUEVO
DIA	$\bar{x}$ de ppm				
1	41.2	34.0	8.0	5.5	12.1
2	34.0	10.5	5.1	3.8	6.6
3	30.0	7.5	5.1	3.8	4.5
4	29.0	7.0	5.0	3.5	3.5
5	24.4	6.5	5.0	---	---
6	24.4	6.0	4.7	---	---
7	24.0	5.0	4.5	---	----
8	24.0	5.1	4.3	---	---
9	21.0	5.0	4.3	---	---
10	14.5	4.5	3.8	---	---

CUADRO 2. Valores medios en densidad óptica y sus respectivas desviaciones estandar obtenidos por el -- Método de Bratton y Marshal modificado por -- Hammond.

TEJIDO	HIGADO	RIÑON	CORAZON	MUSCULO	HUEVO
DIA	$\bar{X} \pm$ desviación estandar de densidad óptica				
1	.166 $\pm .017$	.077 $\pm .001$	.019 $\pm .003$	.012 $\pm .004$	.032 $\pm .001$
2	.126 $\pm .010$	.028 $\pm .001$	.011 $\pm .002$	.005 $\pm .001$	.013 $\pm .001$
3	.104 $\pm .013$	.018 $\pm .001$	.011 $\pm .002$	.005 $\pm .0008$	.008 $\pm .001$
4	.100 $\pm .006$	.016 $\pm .0008$	.010 $\pm .001$	.004 $\pm .0004$	.004 $\pm .0004$
5	.085 $\pm .011$	.014 $\pm .0005$	.010 $\pm .001$	----- -----	----- -----
6	.085 $\pm .006$	.013 $\pm .0008$	.009 $\pm .001$	----- -----	----- -----
7	.078 $\pm .018$	.012 $\pm .0005$	.008 $\pm .001$	----- -----	----- -----
8	.078 $\pm .004$	.011 $\pm .0007$	.007 $\pm .0005$	----- -----	----- -----
9	.067 $\pm .011$	.010 $\pm .0005$	.007 $\pm .001$	----- -----	----- -----
10	.047 $\pm .009$	.008 $\pm .0005$	.005 $\pm .001$	----- -----	----- -----

FIGURA 2. Regresión lineal de sulfacloropiridacina sódica para establecer una curva estandar para el estudio de la cinética de residuos.

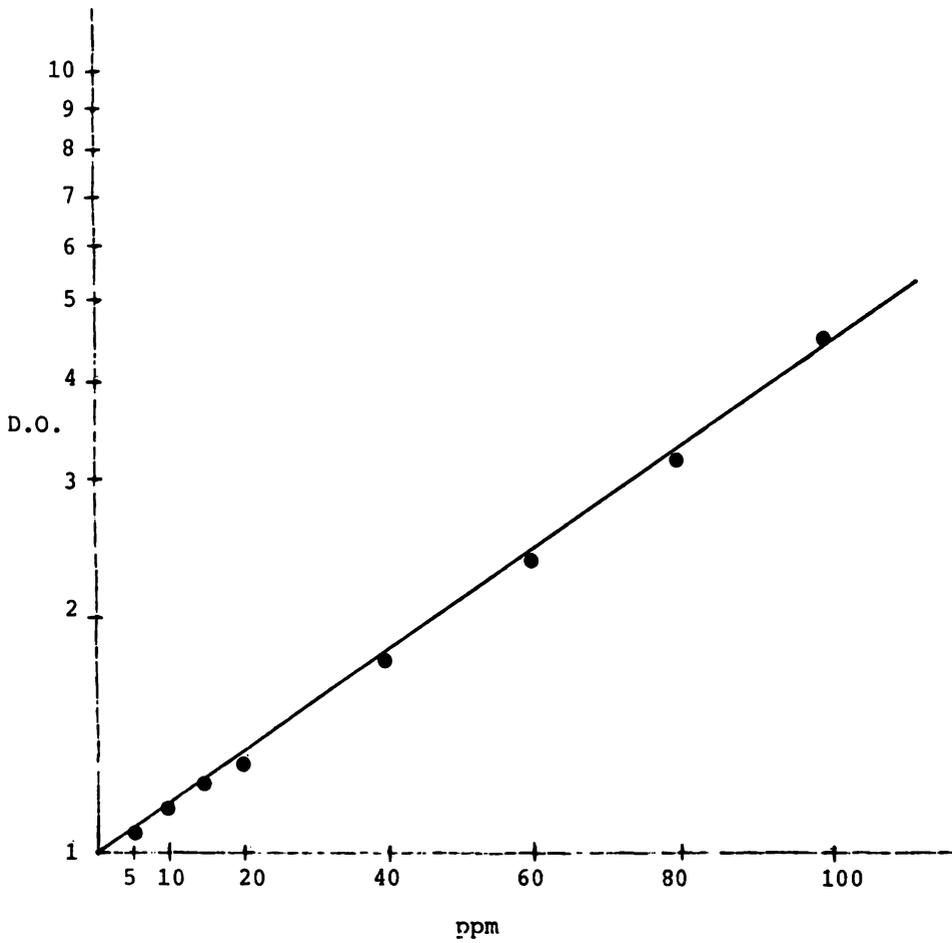
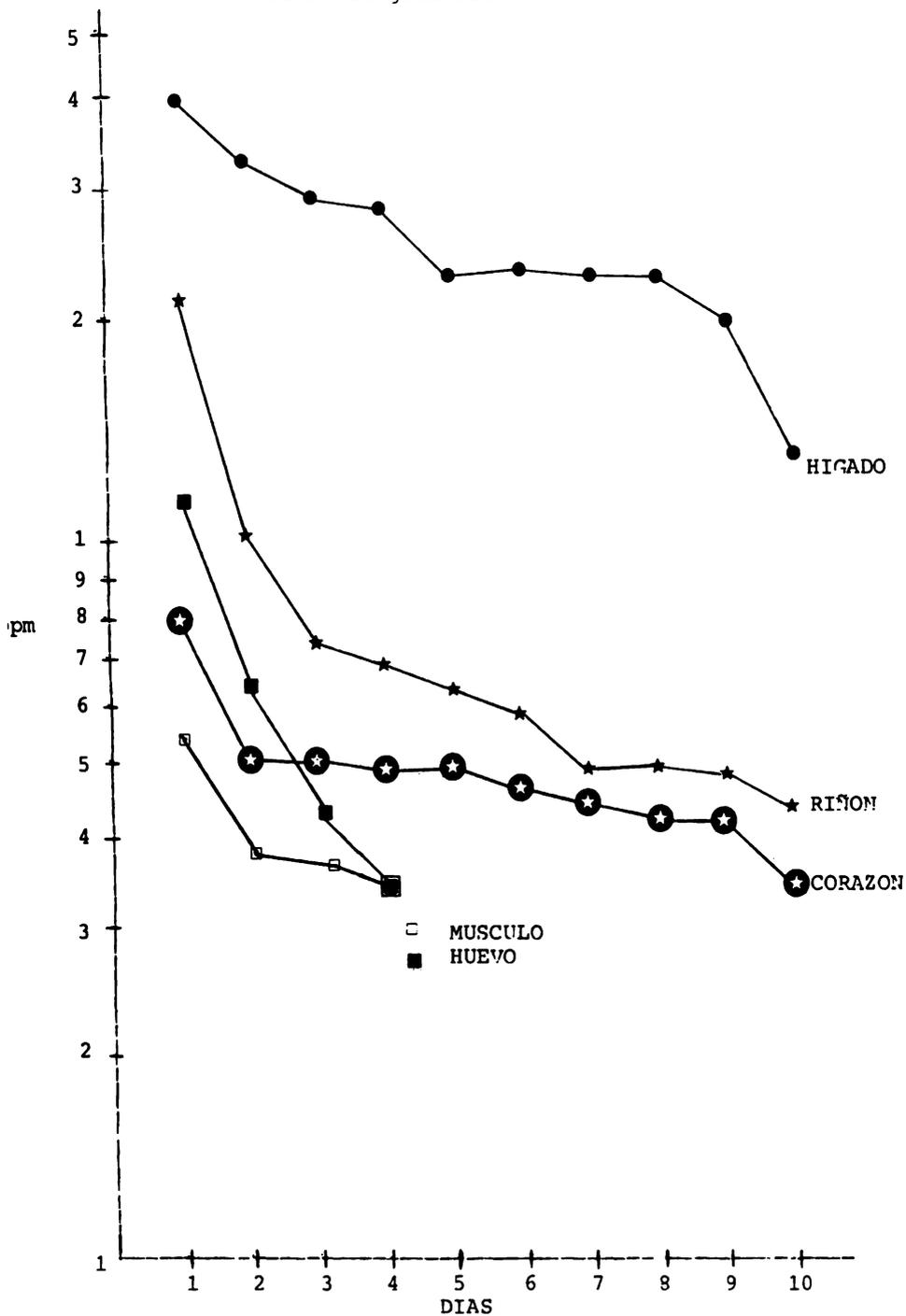


FIGURA 3. Tendencias de eliminación de sulfacloropiridacina sódica en los diferentes tejidos muestreados, graficadas en forma semilogarítmica.



CUADRO 3. Datos relevantes del Análisis de Varianza y t de Dunnet comparando las concentraciones de SCP-Na- encontradas en los diferentes tejidos.

Fuente de la variación	S.C.	g.l	C.M.	F.
Entre los grupos Entre los órganos	3158.3464	4	789.5866	32.85
Dentro de los grupos Debido al error	793.0275	33	24.031136	
Total	3951.3739	37		

$$F_T = \alpha = 0.05 = 2.67 = 32.85$$

En donde:

- S.C. Significa suma de cuadrados
- g.l. Significa grados de libertad
- C.M. Significa cuadrado medio
- F. Significa distribución F

Por lo tanto existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los diferentes órganos, por lo que se lleve a cabo una t de Dunnet para ver cuales fueron los órganos que difirieron.

$$C.M.e. = 24.031$$

$$S_d = \frac{2 \times 24.031}{3} = 4.8062$$

$$\begin{array}{ll}
 d_1 = 7.91-26.65 = - 18.75 & d_1/S_d = 3.90 \\
 d_2 = 4.98-26.65 = - 21.67 & d_2/S_d = 4.50 \\
 d_3 = 4.15-26.65 = - 22.50 & d_3/S_d = 4.68 \\
 d_4 = 6.67-26.65 = - 19.98 & d_4/S_d = 4.15
 \end{array}$$

Considerando al hígado como base de comparación todos los órganos difieren en concentración de manera estadísticamente significativa.

$$\begin{array}{l}
 d_1 = 26.65-7.91 = 18.75 = 3.90 \\
 d_2 = 4.98-7.91 = -2.93 = 0.60 \\
 d_3 = 4.15-7.91 = -3.76 = 0.78 \\
 d_4 = 6.67-7.91 = - 1.24 = 0.25
 \end{array}$$

Considerando al riñón como base de comparación sólo difiere significativamente de la concentración en el hígado

$$\begin{array}{l}
 d_1 = 26.65-4.98 = 21.67 = 4.50 \\
 d_2 = 7.91-4.98 = 2.93 = 0.58 \\
 d_3 = 4.15-4.98 = 0.83 = 0.17 \\
 d_4 = 6.67-4.98 = 1.69 = 0.35
 \end{array}$$

Considerando al corazón como base de comparación sólo difiere significativamente de la concentración en el hígado.

$$d_1 = 26.65 - 4.15 = 22.50 = 4.68$$

$$d_2 = 7.91 - 4.15 = 3.76 = 0.78$$

$$d_3 = 4.98 - 4.15 = 0.83 = 0.17$$

$$d_4 = 6.67 - 4.15 = 2.52 = 0.52$$

Considerando al músculo como base de comparación sólo difiere -  
significativamente de la concentración en el hígado.

$$d_1 = 26.65 - 6.67 = 19.98 = 4.15$$

$$d_2 = 7.91 - 6.67 = 1.24 = 0.25$$

$$d_3 = 4.98 - 6.67 = -1.69 = 0.35$$

$$d_4 = 4.15 - 6.67 = -2.52 = 0.52$$

Considerando al huevo como base de comparación sólo difiere - -  
significativamente de la concentración en el hígado.

## DISCUSION

Tomando como referencia al cuadro No. 2 y a la figura No. 2 se puede inferir que el método elegido para la determinación -- de la sulfacloropiridacina sódica es muy confiable y repetible, por lo que es muy factible asumir que los valores aquí obtenidos representan datos confiables acerca de la persistencia de la sulfacloropiridacina sódica en los tejidos. Sin embargo, al igual que Hammond (10), los límites mínimos de confiabilidad de esta determinación fluctúan alrededor de 1.0 ppm.

A pesar de que la confiabilidad del método elegido sólo llega hasta 1.0 ppm en sus límites mínimos, la densidad de sulfacloropiridacina sódica detectada en los tejidos estudiados fue la mayoría de las veces superior a dicho valor. Más aún, en algunos casos, en especial en el tejido hepático y en el renal, los valores en ppm se iniciaron a los 41.2 y 22.0 ppm respectivamente y en los 10 días que duró el experimento nunca disminuyeron por debajo de 4.0 ppm. Aunque en el caso del corazón nunca hubo una disminución de 3.8 ppm, el análisis de varianza no separó la cinética de eliminación de estos residuos como estadísticamente diferentes. En el caso del tejido muscular y del huevo, los residuos de sulfacloropiridacina sódica dejaron de ser detectables al quinto día, y resulta lógico pensar que los tiempos de espera para el consumo de dichos tejidos puedan ser correctos si fluctúan entre 6 y 10 días. Sin embargo, será necesario llevar a cabo estudios con métodos que permitan una mayor sensibilidad en la detección de residuos, como es el caso del uso de radioisótopos, aunque la mayor parte de las veces el

empleo de estas técnicas tiene un costo prohibitivo (21).

Resulta interesante destacar que en la mayoría de los casos de las sulfonamidas se recomienda un tiempo de espera de 5 - - días antes de utilizar al animal para el consumo humano (4). y en contados casos se especifica un tiempo de espera de 10 días (por ejemplo para la sulfaquinoxalina) (4). La observación de tales tiempos para la sulfacoloropiridacina sódica no resulta -- conveniente, pues aunque el músculo y el huevo pueden consumirse con cierto grado de seguridad después del séptimo día, seguramente el consumo de hígado, corazón y riñón tendrá repercusiones inherentes a la Salud Pública. Cabe destacar que los hábitos alimenticios nacionales contemplan el consumo de vísceras de pollo, especialmente en el caso de los infantes, donde incluso existen preparados comerciales elaborados a base de vísceras.

También es interesante señalar que el informe técnico de -- la sulfacoloropiridacina sódica \* marca un tiempo de espera de 48 horas, lo que no resulta congruente con los resultados obtenidos, incluso para músculo y huevo, ya que el nivel mínimo aceptable es de 0.1 ppm (3). Es probable que las diferencias se deben en buena medida a que el modelo utilizado en este trabajo - contempla el uso de aves enfermas de Coriza Infecciosa, situa--ción que refleja de manera más real la problemática de residuos de medicamentos en tejidos destinados al abasto, y que probablemente los estudios del informe básico se llevaron a cabo en - -

\* COSUMIX PLUS (CIBA-GEIGY)

animales sanos.

Por otro lado, es necesario señalar que se escogió a la Co-riza Infecciosa como enfermedad útil en el estudio de la cinéti-ca de residuos debido a que no es acostumbra asociarla con defi-ciencias hepáticas o renales, y por ello los procesos de elimi-nación no están directamente afectados. Empero, este trabajo - descarta la posibilidad de lesiones hepáticas o renales, aunque su detección escapa a los objetivos del presente estudio.

Finalmente, se sugiere que los estudios destinados a preci-sar los tiempos de espera para el consumo de productos de ori-- gen animal provenientes de sujetos tratados con diversos fárma-cos deben llevarse a cabo en animales enfermos, o bien puede -- añadirse un tiempo adicional de espera en dichos casos.

## LITERATURA CITADA

1. Baggot, J.D.: Principles of Drug Disposition in Domestic -- Animals. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1977.
2. Baggot, J.D.: Pharmacodynamics. In Veterinary Pharmacology- and Therapeutics. 5th. ed. Booth, N.H.; McDonald. L.E. - - Iowa State University Press, U.S.A., 1982.
3. Bevill, R.F.: Sulfonamides. In Veterinary Pharmacology and- Therapeutics. 5th. ed. Booth, N.H.; McDonald, L.E. Iowa -- State University Press, U.S.A., 1982.
4. Booth, N.H.: Toxicology of Drug and Chemical Residues. In - Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5th. ed. Booth, - N.H.; McDonald. L.E. Iowa State University Press, U.S.A., - 1982.
5. Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary - - Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th. ed. Baillieri - Tindall, London, 1982.
6. Buck, W.B.: Untoward Reactions Encountered with Medicated - Feeds, The Use of Drugs in Animal Feeds, Proceedings of a - Symposium, Washington, D.C., 196-217. National Academy of - Science, Washington, D.C., (1969).
7. Conney, A.H. and Hitchings, G.H.: Combination of Drugs in - Animal Feeds, The Use of Drugs in Animal Feeds, Proceedings of a Symposium, Washington, D.C., 180-192, National Academy of Science, Washington, D.C., (1969).
8. Fuentes, V.O. y Sumano, L.H.: Farmacología Veterinaria. 2a. ed. Fuentes, V.O. y Sumano, L.H. México, D.F., 1982.

9. Gabriel, K.L. and Occhipinti, H.L.: The Mechanisms of - -  
Action of Nitrofurans and Sulfonamides in Feedson Perfor--  
mance and Health of Animals, The Use of Drugs in Animal -  
Feeds, Proceedings of a Symposium, Washington, D.C., 67-75,  
National Academy of Science, Washington, D.C., (1969).
10. Hammond, K.B.: Drug and Children: Methods for Therapeutic--  
Monitoring., Clin. Toxic., 10: 159-183, (1977).
11. Kingma, F.J.: Criteria for Establishing and Monitoring Per--  
missible Drug Residues Levels, The Use of Drugs in Animal -  
Feeds, Proceedings of a Symposium, Washington, D.C., 270--  
278, National Academy of Science, Washington, D.C., (1969).
12. Klaassen, C.D.: Principles of Toxicology. In The Pharmaco--  
logical Basis of Therapeutics. 6th. ed. Gillman, A.; Good--  
man, L.S. and Gillman, A. Macmillan Publishing Co., Inc., -  
U.S.A., 1980.
13. Levine, R.R.: Pharmacology Drugs Action and Reactions. - -  
1st. ed. Little, Brown and Company, U.S.A., 1973.
14. Mandel, G.L. and Sande, M.A.: Sulfonamides, Thrimetoprim--  
Sulfamethoxazole and Urinary Tract Antiseptics. In the --  
Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th. ed. Gillman, -  
A.; Goodman, L.S. and Gillman, A., Macmillan Publishing --  
Co., Inc., U.S.A., 1980.
15. Morrison, A.B. and Munro, I.C.: Appraisal of the Signifi--  
cance to Man of Drug Residues in Edible Animal Products. - -  
The Use of Drugs in Animal Feeds, Proceedings of a Sympto--  
sium, Washington, D.C., 255-266, National Academy of - -  
Science, Washington, D.C., (1969).

16. Norton, H.W.: Assessment of the Efficacy and Safety of --  
Drugs as Used in Animal Feeds, The Use of Drugs in Animal-  
Feeds, Proceedings of a Symposium, Washington, D.C., 173 -  
179, National Academy of Science, Washington, D.C., (1969).
17. Prontuario de Especialidades Veterinarias: Diccionario de-  
Productos. 8a. ed. Centro Profesional de Publicaciones, --  
S.A. México, D.F., 1984.
18. Radeleff, R.D.: Assessment of the Safety of Drugss as Used  
in Animal Feeds, The Use of Drugs in Animal Feeds, Proceed  
ings of a Symposium, Washington, D.C., 193-195, National -  
Academuy of Science, Washington, D.C., (1969).
19. Rollo, I.M.: Drugs Used in the Chemotherapy of Malaria. In  
The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th. ed. Gill--  
man. A.; Goodman, L.S. and Gillman, A. Macmillan Publi- -  
shing Co., Inc., U.S.A., 1980.
20. Rosselet. A.: Microbiological Characterization in vitro of  
the Combined Action of Sulfachloropyridazine and Trimetho-  
prim, in Comparison to other Sulfonamide-Trimethoprim Com-  
binations, Report CIBA-GEYGY Ltd., 22.2, 1979.
21. Sutherland, G.L.: Principles for Establishing Withdrawal -  
Periods for Feeds Containing Drugs, The Use of Drugs in --  
Animal Feeds, Proceedings of a Symposium, Washington, D.C.,  
244-254, National Academy of Science, Washington, D.C., -  
(1969).
22. The Merck Veterinary Manual: Infectious Diseases. 5th. ed.  
Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A., 1979.