

91
29j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) EN EL
TRATAMIENTO LOCAL DE LAS
METRITIS DEL GANADO BOVINO**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A**

JOSE ANTONIO MANZANILLA CHIMAL

ASESOR DE TESIS: M.V.Z. RAFAEL ORDOÑEZ MEDINA

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

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.

TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL)
EN EL TRATAMIENTO LOCAL
DE LAS METRITIS DEL
GANADO BOVINO.

P.M.V.Z.

JOSE ANTONIO MANZANILLA CHIMAL

ASESOR :

M.V.Z. RAFAEL CERDÓN MEDINA

I N D I C E

	Pag.
RESUMEN	1
INTRODUCCION.....	3
GENERALIDADES.....	5
OBJETIVO.....	13
MATERIAL.....	14
METODO.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	23

RESUMEN .

El presente trabajo se realizó en el Centro Nacional de Capacitación y Fomento Ganadero del Instituto Nacional de la Leche, perteneciente a la Subsecretaría de Ganadería de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos de Ajuchitlán Gro. Para ello se utilizó una combinación de TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) en el tratamiento local de las metritis del ganado bovino, comparando su efectividad con otro tratamiento a base de Oxitetraciclina (Emicina Líquida). Se trataron 46 hembras de la raza Holstein Friessan recién paridas, las cuales presentaron signos de la enfermedad al tercer día post-parto, tales como escurrimiento de exudados sucios, de olor fétido y acuosos; a la palpación clínica presentaban flacidez y aumento de tamaño del útero, presencia de fluidos y en ocasiones membranas fetales. De las 46 hembras, 23 se trataron con la terapia TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) aplicando 20 ml. de la solución al 24% (4 g. de SULFADOXINA + 800 mg. de TRIMETOPRIM), agregando suero fisiológico hasta completar 50 ml. por tratamiento. Las otras 23 se trataron con Oxitetraciclina (Emicina Líquida) aplicando 20 ml. de la solución (1 g. de Oxitetraciclina), agregando suero fisiológico hasta completar 50 ml. por tratamiento. Los grupos se formaron al azar, tratando una vaca con la terapia TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) y la siguiente con Oxitetraciclina (Emicina Líquida) y así sucesivamente. Posteriormente las vacas fueron revisadas una vez por semana y las que no presentaron una reacción favorable en la involución uterina se les aplicó tratamiento intrauterino hasta que a la palpación clínica se encontrara

el útero en condiciones normales y con presencia de exudados limpios en el momento del estro (calor), obteniéndose los siguientes resultados:

Tratamiento No. 1 = TRIMETOPRIM-SULFA (BORCAL)

	No.	%
Animales curados con un tratamiento.....	0	0.0
Animales curados con 2 tratamientos.....	4	17.3
Animales curados con 3 ó más tratamientos.....	<u>19</u>	<u>82.6</u>
	23	99.9

Tratamiento No. 2 = Oxitetraciclina (Emicina Líquida)

	No.	%
Animales curados con un tratamiento.....	3	13.0
Animales curados con 2 tratamientos.....	11	47.8
Animales curados con 3 ó más tratamientos.....	<u>9</u>	<u>39.1</u>
	23	99.9

INTRODUCCION .

Desde el punto de vista clínico y reproductivo, las metritis alcanzan una importancia relevante dentro de las explotaciones ganaderas, ya que esta enfermedad tiene serias repercusiones económicas al afectar los parámetros reproductivos - (días abiertos, intervalo entre partos, etc.) y en consecuencia la productividad se ve afectada.

La metritis se refiere a una infección puerperal aguda que generalmente causa síntomas tanto sistémicos como locales. Muchos casos de metritis son de origen post-partum y entre las causas que la producen las más frecuentes son: Retención placentaria, un deficiente manejo durante el parto, el stress de la distocia, el aborto y la introducción de contaminantes durante el parto al utilizar material no desinfectado previo a las maniobras obstétricas. (9, 11)

La enfermedad sistémica o la mala nutrición disminuyen la resistencia del organismo y predisponen a la enfermedad. Estas alteraciones usualmente son consecuencia de infecciones vaginales y con menos frecuencia son una secuela de salpingitis pudiendo existir la transmisión de ésta al útero por vía hemática. (9)

La resistencia del útero a infecciones es gobernada parcialmente por su estado hormonal. El útero es más susceptible a la infección si hay un Cuerpo Lúteo en el ovario. En los bovinos el útero es menos resistente a la infección durante el metaestro comparado con el estro. Un mecanismo que aumenta la resistencia uterina es la actividad de los leucocitos, la cual es estimulada por los estrógenos. (9)

La metritis es una seria enfermedad en las hembras de to-

das las especies. Un importante factor en su patogénesis es la falla del útero en involucionar después del parto, la cual puede estar dada por insuficiencias hormonales debido a alteraciones a nivel hipotalámico o hipofisario; la infección se establece fácilmente con gran cantidad de fluido, sangre y en ocasiones membranas fetales, éste lugar es ideal para la proliferación bacteriana. Después de la separación manual de la placenta, el lesionado epitelio uterino puede ser rápidamente invadido por microorganismos patógenos. La posible presencia de un feto muerto, enfisematoso y los abortos son factores importantes en el proceso infeccioso. (9, 11)

GENERALIDADES.

La combinación TRIMETOPRIM-SULFA (BORCAL), tiene una acción bloqueadora sobre la síntesis bacteriana del Acido Fólico, que es una etapa precursora de la biosíntesis de los ácidos nucleicos.

En razón de su composición química, resulta una sinergia potenciadora recíproca de las sustancias activas, la cual ha sido demostrada en pruebas tanto "in-vitro" como "in-vivo".

Su efecto antimicrobiano (bactericida) ejerce una influencia sobre los gérmenes tanto intracelulares (Brucella spp.) - como extracelulares en su fase de crecimiento, abarcando bacterias Gram Negativas y Gram Positivas y en algunos casos su acción se extiende también a microorganismos considerados difíciles de erradicar ya que resisten la acción de las Tetraciclinas, Cloranfenicol y Ampicilina (E. coli, Proteus, Estafilococos). (6)

COMPOSICION.

- a). Sulfonamida SULFADOXINA de efecto prolongado cuya designación química es: $N^1-(5,6-DIMETOXIPYRIMIDINA-4-IL) SULFANILAMIDA$.
- b). TRIMETOPRIM, una diaminopirimidina de la denominación química: 2,4-DIAMINO-(3,4,5-TRIMETOXIBENZIL) PYRIMIDINA.

Cada ml. de la solución al 24% contiene estas sustancias en relación de 5:1 = a:b (200 mg. de SULFADOXINA + 40 mg. de TRIMETOPRIM). (14)

MECANISMO DE ACCION.

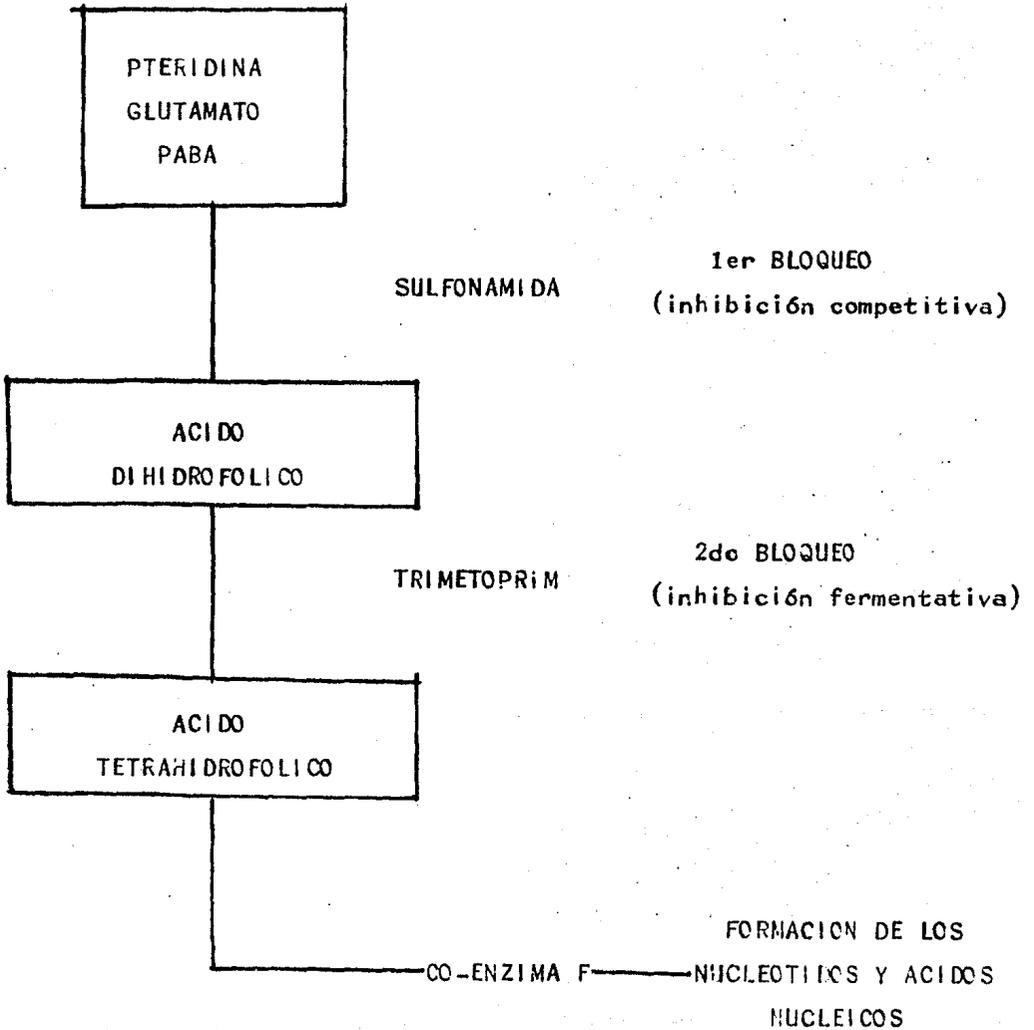
Las características de la combinación de estos dos fármacos (TRIMETOPRIM-SULFA), es el doble ataque secuencial sobre el metabolismo del Acido Fólico, que en las bacterias ocupa una parte importante para su metabolismo celular. Ambos actúan inhibiendo la biosíntesis de los ácidos nucleicos (Fig. No. 1) en las primeras etapas del metabolismo. La mayor parte de los microorganismos sintetizan a partir de la Pteridina, Glutamato y el Acido Para-aminobenzoico (PABA) el Acido Dihidrofólico que a su vez es reducido por acción enzimática a Acido Tetrahidrofólico. Como Co-enzima F, este último ejerce una acción importante en la formación de los nucleótidos, que a su vez constituyen los elementos estructurales del Acido Ribonucleico (RNA) y del Acido Desoxirribonucleico (DNA) compuestos indispensables en la vida celular. Si la síntesis del Acido Fólico es bloqueada o perturbada la célula bacteriana sufre grandes alteraciones. (4, 8, 14)

Las SULFONAMIDAS y el TRIMETOPRIM intervienen en dos fases sucesivas en la biosíntesis de los nucleótidos bacterianos. Debido a la semejanza de su estructura, el grupo para-aminobenzeno-sulfamídico de las SULFONAMIDAS compiten con el Acido Para-aminobenzoico (PABA) en la síntesis del Acido Dihidrofólico, esto es siempre que la cantidad de la SULFONAMIDA sea predominante, ésta es incorporada en la molécula del Acido Fólico en lugar del Acido Para-aminobenzoico (acción inhibitoria por competencia de la sulfonamida), así pues inhibe la formación del Acido Fólico por interferencia metabólica.

FIG. No. 1

PUNTOS DE ACCION DE TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL)

SINTESIS BACTERIANA DEL ACIDO FOLICO



El TRIMETOPRIM posee una capacidad antibacteriana contra gérmenes Gram Positivos y Gram Negativos, inhibe la enzima Dihidrofolato reductasa de todas las células vivas, pero tiene la ventaja de inhibir la enzima de las bacterias a concentraciones miles de veces menor que la necesaria para afectar a las células animales, de aquí que su acción pueda ejercer una influencia sobre gérmenes tanto intracelulares (Brucella spp.) como extracelulares en su fase de crecimiento. La enzima Dihidrofolato reductasa interviene en la formación del Acido F6-lico que al ser inhibido por la acción del TRIMETOPRIM, evita la formación de metabolitos esenciales en el soma bacteriano, así pues, interviene en el mismo ciclo de síntesis que la SULFONAMIDA, pero en la siguiente etapa del metabolismo bacteriano. (4, 5, 14)

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.

El TRIMETOPRIM es de 10 a 20 veces más activo que las SULFONAMIDAS. El factor de potencialización está definido como el grado de reducción en la concentración inhibidora del TRIMETOPRIM resultante de la adición de SULFURAXOLE en proporción estable. Cuando el TRIMETOPRIM se utiliza con SULFONAMIDAS la respuesta invariablemente es mayor ya que la combinación de estas dos drogas muestra un marcado sinergismo en su actividad antimicrobiana.

El doble efecto inhibitorio de las SULFAS y el TRIMETOPRIM en combinación, da por resultado un aumento substancial de las

propiedades de acción antibacteriana y las pruebas "in-vitro" e "in-vivo" han mostrado que las sustancias activas se refuerzan una a la otra en la intensidad de su acción alcanzando el efecto bactericida, también debido al reforzamiento recíproco se reducen en la combinación tanto la concentración inhibitoria mínima ("in-vitro") como la dosis terapéutica óptima ("in vivo"), en comparación con las concentraciones necesarias - cuando se les usa aisladamente a estas drogas para producir el mismo efecto. (1, 2, 3, 4, 8, 15)

La asociación del TRIMETOPRIM con las SULFONAMIDAS determina un aumento considerable de la intensidad de acción pudiendo calificarse como refuerzo del efecto, lo cual ha sido demostrado por medio de la prueba de dilución sobre gelosa, - esto es para determinar la concentración mínima de inhibición en donde con la combinación TRIMETOPRIM-SULFA la tasa de inhibición se reduce hasta 10 veces en comparación con cada sustancia utilizada por separado y la potencialización mutua del efecto se obtiene igualmente por el hecho de que los agentes primariamente resistentes a las SULFAS pueden ser influenciados, lo que hace suponer que la tasa necesaria de inhibición es realizable "in-vivo". Las SULFAS y el TRIMETOPRIM normalmente tienen efecto bacteriostático, pero con la asociación de ambas sustancias se ha registrado un refuerzo mutuo en su acción, lo cual se comprobó por medio de un método réplica de la prueba sobre gelosa en donde se registró un efecto bactericida contra los gérmenes examinados (Neisseria, E. coli, Proteus y Klebsiella). (2, 4)

El espectro de acción de la asociación de TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) abarca gérmenes Gram Positivos y Gram Negativos:

MUY SENSIBLES

Escherichia coli.

Clostridium spp.

Shigella spp.

Salmonella spp.

Proteus mirabilis.

Bacillus anthracis.

Pasteurella spp.

Haemophilus influenzae.

Vibrio spp.

Streptococcus zooepidermicus.

SENSIBLES

Brucella spp.

Enterococci.

Staphylococcus aureus.

Klebsiella spp.

Actinomyces.

Corynebacterium spp.

Bordetella spp.

Neisseria spp.

RESISTENTES

Pseudomona aureoginosa.

Mycobacterium tuberculosis.

Leptospira spp.

Erysipelothrix rhusiopathiae.

La acción bactericida ejercida por la combinación del TRIMETOPRIM con SULFONAMIDAS es considerablemente amplia por la actividad antibacterial de ambos; los organismos que solamente son sensibles a los componentes individualmente, son muy sensibles a la combinación de estos debido al efecto de potencialización y esto se ha demostrado en estudios clínicos con agentes como Fusiformes spp. y Pasteurella spp. y el período de morbilidad es considerablemente reducido con una resolución rápida de la infección. (1, 2, 3, 15)

POSOLOGIA

Se han realizado diversos estudios tratando de encontrar la dosificación óptima de esta combinación. Uno de ellos evalúa el éxito del tratamiento con diferentes dosis de SULFONAMIDAS + TRIMETOPRIM en relación de 5:1 (200 mg. de SULFONAMIDA + 40 mg. de TRIMETOPRIM) y de 9:1 (360 mg. de SULFONAMIDA + 40 mg. de TRIMETOPRIM) en una totalidad de 4,322 bovinos y porcinos clínicamente enfermos, en donde las principales enfermedades fueron del tipo gastro-intestinal, urogenitales, respiratorias y articulares. Entre ambas combinaciones de 5:1 y 9:1 no se observó ninguna diferencia de eficacia práctica -

mente, obteniéndose además un éxito del 77% de los animales _
tratados y en un 11% se encontró una manifiesta mejoría.

La dosis inicial óptima es de 10 a 15 mg. (relación 5:1) _
de la combinación por Kilogramo de peso. (13)

O B J E T I V O .

El objetivo de este trabajo es comparar la efectividad de la combinación TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) en el tratamiento local de las metritis del ganado bovino, ya que ésta enfermedad tiene serias repercusiones económicas en las explotaciones ganaderas al afectar los parámetros reproductivos y como consecuencia la productividad también se ve afectada. De tal manera se llevará a cabo un estudio comparativo con otro tratamiento a base de Oxitetraciclina (Emicina Líquida) que es una de las terapias más utilizadas en la actualidad en estos casos y así buscar un tratamiento más efectivo, económico y en una forma sencilla.

M A T E R I A L .

a). BIOLÓGICO.

- 46 hembras de la raza Holstein Friessan recién paridas clínicamente con metritis con edades entre los 5 y 7 _ años y con un peso promedio de 550 kg.

b). DE LABORATORIO.

- 2 jeringas metálicas de 50 ml. c/u
- 200 pipetas para Inseminación Artificial.
- 1 bolsa de 100 guantes desechables.

c). QUÍMICO

- 30 frascos de 100 ml. de la combinación TRIMETOPRIM- _ SULFA (BORGAL).
- 5 frascos de 500 ml. de Oxitetraciclina (Emicina Líqui da).
- 10 frascos de 500 ml. de suero fisiológico.
- 1 garrafón de 3.5 lts. de solución desinfectante (Benzal Concentrado).

M E T O D O .

1. Revisión de 136 vacas 2 ó 3 días después del parto mediante inspección y palpación rectal.
2. Se seleccionaron 46 vacas, las cuales presentaron signos de la enfermedad como fueron exudados sucios, presencia de membranas fetales, flúidos sanguinolentos y mal olientes y que a la palpación clínica el útero se encontrara friable y con presencia de líquidos.
3. Los animales seleccionados fueron divididos en dos grupos al azar. El grupo No. 1 fue tratado por vía intrauterina con la terapia TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) a razón de 20 ml. de la solución al 24% (4 g. de SULFADOXINA + 800 mg. de TRIMETOPRIM), agregando suero fisiológico hasta completar 50 ml. por tratamiento. El grupo No. 2 fue tratado por vía intrauterina con Oxitetraciclina (Emicina Líquida) a razón de 20 ml. de la solución (1 g. de Oxitetraciclina) agregando suero fisiológico hasta completar 50 ml. por tratamiento.
4. Después del primer tratamiento las vacas fueron revisadas semanalmente por palpación rectal masajeando para extraer loquios y moco vaginal y así mismo para verificar la involución uterina. Aquellas vacas que no presentaron una reacción favorable fueron tratadas una vez por semana con intervalo de 5 a 7 días, hasta la resolución de la enfermedad.
5. Análisis estadístico de los resultados.

RESULTADOS .

Tratamiento No. 1 = TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL).

23 hembras recién paridas con metritis.

101 tratamientos en total = 4.3 tratamientos por vaca (prom.)

13 vacas gestantes con 1.3 servicios por concepción.

10 vacas vacias (sanas)

	No.	%
Animales curados con un tratamiento.....	0	0.0
Animales curados con 2 tratamientos.....	4	17.3
Animales curados con 3 tratamientos o más.....	<u>19</u>	<u>82.6</u>
	23	99.9

Tratamiento No. 2 = Oxitetraciclina (Emicina Líquida).

23 hembras recién paridas con metritis.

63 tratamientos en total = 2.7 tratamientos por vaca (prom.)

20 vacas gestantes con 1.3 servicios por concepción.

3 vacas vacias (sanas).

	No.	%
Animales curados con un tratamiento.....	3	13.0
Animales curados con 2 tratamientos.....	11	47.8
Animales curados con 3 o más tratamientos.....	<u>9</u>	<u>39.1</u>
	23	99.9

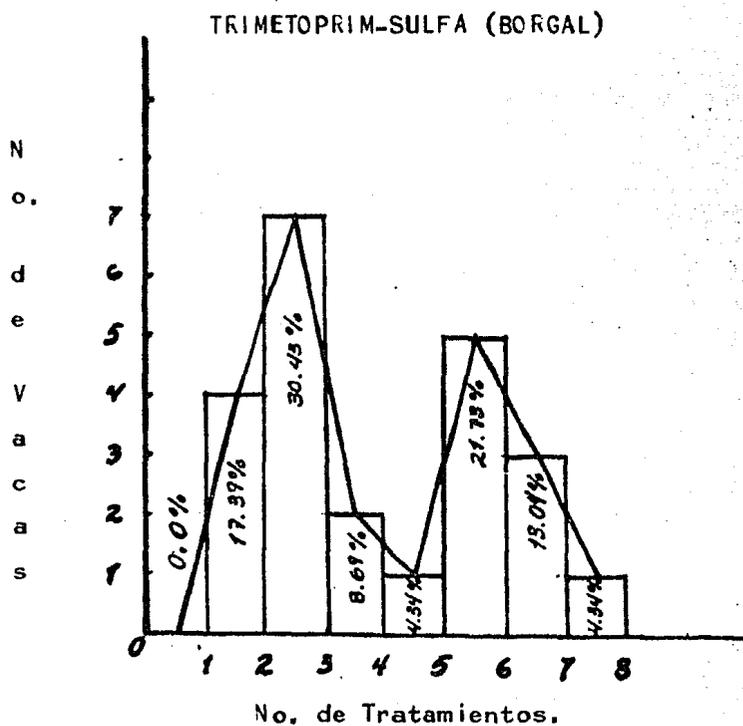
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .

De acuerdo a la cantidad de muestras se realizó el cálculo de la distribución T, este método sólo comprueba el efecto de los dos tratamientos en grupos que se supone son homogéneos, sin replicados y representativos de un hato normal. (10)

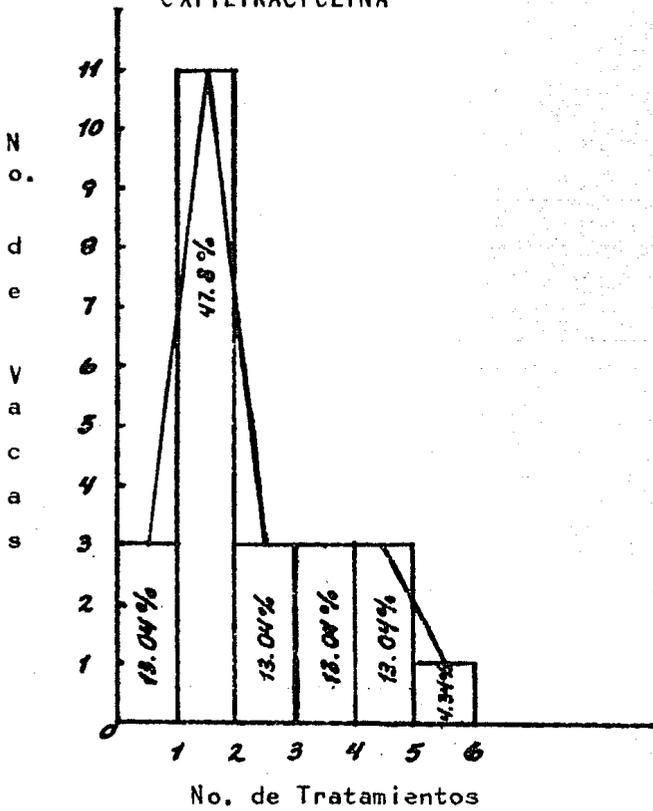
Una vez realizado el cálculo de la distribución T en donde T calculada = 3.11 y T observada en tablas al 5% de significancia = 2.01 se concluye que realmente existe una diferencia significativa entre los tratamientos efectuados, lo cual indica que la combinación TRIMETOPRIM-SULFA (B)RGAL no superó a la Oxitetraciclina

En las gráficas de frecuencias se puede observar que en el caso del tratamiento con la combinación TRIMETOPRIM-SULFA (B)RGAL se tuvo que llegar hasta 8 tratamientos para obtener resultados satisfactorios, mientras que en el caso del tratamiento con Oxitetraciclina (Emicina Líquida) la mayor parte de las vacas sanaron entre 1 y 3 tratamientos.

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS
DE LOS TRATAMIENTOS.



OXITETRACICLINA



D I S C U S I O N .

De acuerdo a los resultados obtenidos por medio de la distribución T en los dos grupos de vacas tratadas con diferentes terapias, es notorio que el grupo que obtuvo mejores resultados fué el que se trató con Oxitetraciclina (Emicina Líquida) lo cual es demostrado estadísticamente al existir una diferencia significativa a favor de esta.

La bibliografía indica que la combinación TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) se ha utilizado con éxito para el tratamiento de las enfermedades puerperales de las vacas (endometritis, metritis, retención placentaria, etc.), sólo que en este caso la vía de aplicación recomendada es intramuscular o intravenosa, apoyando ésta con un antibiótico de amplio espectro por vía intrauterina. (13). En este caso la aplicación se hizo por vía intrauterina ya que considero que es más sencilla, no requiere de mucho material y sobre todo que no causa demasiado stress a los animales.

En los casos de retención placentaria y metritis de las vacas se han utilizado las sulfonamidas por vía intrauterina con el fin de reducir la actividad bacteriana en el endometrio, sin embargo, parece ser que estas se difunden a la circulación a través del útero (7), además de que se precipitan las sales al perder solubilidad cuando son expuestas a cambios de pH (6, 7) lo cual podría ser causa de que la combinación TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) no haya obtenido mejores resultados que la Oxitetraciclina (Emicina Líquida) para el tratamiento local de las metritis.

Es importante hacer un diagnóstico temprano, lo cual evitará que el problema aumente y que sea aún más difícil atacar la enfermedad y de ser posible hacer pruebas de sensibilidad antibiótica para poder aplicar un tratamiento adecuado.

CONCLUSIONES .

En base al método estadístico realizado, en donde muestra una diferencia significativa a favor de la Oxitetraciclina, se puede concluir que la combinación TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) mostró menor eficiencia que el tratamiento a base de Oxitetraciclina (Emicina Líquida). Ya que para los casos de Metritis en los cuales se utilizó la terapia TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) se requirieron un mayor número de tratamientos, lo cual implica un aumento en el manejo de animales y un considerable incremento en los costos por vaca tratada para obtener resultados satisfactorios.

Por tal motivo no es recomendable la utilización de la combinación TRIMETOPRIM-SULFA (BORGAL) para el tratamiento local de las metritis del ganado bovino.

B I B L I O G R A F I A .

1. Barnet, M (1970): Trimethoprim and the Sulphonamides. *Vet. Rec.*, 87, 43-51.
2. Bisping, W. (1970): In-vitro-Untersuchungen zur Potenzierung der Sulfamidwirkung durch Trimethoprim. *Dtsch. tierärztli. Wsch.*, 77, 511-515.
3. Böhni, E. (1970): Experimentelle Grundlagen für die antibakterielle Wirkung der Kombination Sulfadoxin-Trimethoprim. *Berl. Münch. tierärztli. Wsch.*, 83 (im Druck).
4. Bushby, S. R. M. y G. H. Hitchings (1968): Trimethoprim, a sulfonamide potentiator. *British J. Pharmacol.*, 33, 72-90.
5. Fuentes O. Victor: *Farmacología Veterinaria, U.N.A.M. - F.M.V.Z.*, 1979. 81.
6. Gehring, W., B. Hamza, H. Lindner, D. Marx y K. Walser (1970): Klinische Prüfung des Chemotherapeutikums Borgal bei verschiedenen Infektionen der Haustiere. *Berl. Münch. tierärztli. Wsch.*, 83 (im Druck).
7. Goth Andres. *Farmacología Médica.*, Octava Edición 1977. Ed. Interamericana. 475.
8. Hitchings, G. H. y J. J. Burchal (1965): Inhibition of folate biosynthesis and function as a basis for chemotherapy. *Advances Enzymol.*, 27, 417-469.
9. Jennings A. R. *Patología Animal. Primera Edición 1975 Ed.* Prensa Médica Mexicana. 192-193.
10. Loveday Robert. *Statistics.* Cambridge University Press - 1977. Cambridge London. 95-96.
11. Merk & CO., Inc. *The Merk Veterinary Manual. Second Edition 1961.*, Ed. Board. 1032-1034.
12. Meyer Jones L. *Farmacología y Terapéutica Veterinarias. Primera Edición.*, 1959. Ed. UTEHA 486.

13. Rehm, W. F. (1969): Evaluation of the optimal initial dose of sulfadoxine compared with a combination containing sulfadoxine and Trimethoprim, in Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy. Proceedings of the 6th Int. Congr. of Chemotherapy, Vol. 111, 382-387, Univ. Tokyo Press 1970.
14. Rehm, W. F. y White (1970): A field trial with Trimethoprim and Sulfadoxine in bacterial diseases of cattle and pigs. Vet. Rec., 87, 39-42.
15. Reisberg, B. Herzog, J. y Weinstein, L. : In vitro antibacterial activity of Trimethoprim alone and combined with sulphonamides. Antimicrobial agents and chemotherapy 424-429.