



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

DETERMINACION DEL FENOTIPO ACETILADOR EN LAS RAZAS
DE CONEJOS NUEVA ZELANDA Y CALIFORNIA

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

P r e s e n t a

LUIS MANUEL BARCENAS RESENDIZ

Asesores : M.V.Z. Alfredo Butrón Ramírez
M.V.Z. Hector Basurto Camberos



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.

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	13
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	21
LITERATURA CITADA	22

"DETERMINACION DEL FENOTIPO ACETILADOR
EN LAS RAZAS DE CONEJOS NUEVA ZELANDA
Y CALIFORNIA."

Luis Manuel Bárcenas Reséndiz.

Asesores: M.V.Z. Alfredo Butrón Ramírez.

M.V.Z. Héctor Basurto Camberos.

RESUMEN.

Se administró sulfametazina sódica a una dosis de 20 mg/kg en 15 conejos de la raza California y en 15 de la raza Nueva Zelanda, para poder conocer el fenotipo acetilador a partir de la vida media del fármaco en cada animal. Dicho fenotipo está determinado genéticamente y a diferencia del sistema microsomal, no es inducible, por lo que, el sexo, el peso, la edad y diversos factores ambientales no influyen en su capacidad, misma que puede tener la característica de ser rápida o lenta.

La velocidad con que son metabolizados diferentes fármacos que son básicamente acetilados, determina posibles efectos tóxicos en los lentos e insuficiente acción medicamentosa en los rápidos dentro de las dosificaciones terapéuticas existentes.

Se concluye que al haber diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) de acuerdo con la prueba T de Welch

entre el grupo California que presentó una tendencia a la acetilación rápida y el grupo Nueva Zelanda que la tuvo hacia la acetilación lenta, convendría en ciertos casos reconsiderar los regímenes de dosificación en fármacos que son biotransformados principalmente por la vía de la acetilación.

INTRODUCCION.

Cuando se administra un medicamento en el organismo de un paciente, con la finalidad de obtener resultados favorables con relación a su salud, se pretende que de acuerdo con el estado del mismo, se obtengan efectos rápidos y precisos, por lo que habrán de tomarse en consideración múltiples factores como son: el tipo de fármaco a utilizar, su vía de administración, los procesos de absorción, los mecanismos de acción, su inactivación o metabolización, así como su tiempo y vía de excreción. Tales condiciones estan comprendidas dentro del estudio de la farmacología de la cual se desprende una rama de estudio conocida como farmacocinética, que específicamente se encarga del análisis de la absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos. Estos aspectos junto con la dosificación determinan las concentraciones de una droga en sus sitios de acción y en consecuencia la intensidad de sus efectos en función del tiempo. Habiendo ejercido su acción farmacológica, el cese de esta acción dependerá de la eliminación de dicha droga, que puede seguir básicamente dos vías generales: 1) eliminación sin cambio (excreción pulmonar, renal, biliar, vómito, leche, secreción en colon, saliva y sudor) y 2) a través de cambios en su estructura química (biotransformación) (2, 13, 15, 18, 21).

La biotransformación puede modificar los efectos del fármaco administrado por lo menos en cuatro formas:

a) Produciendo metabolitos inactivos a partir de un medicamento activo.

b) Produciendo un metabolito activo a partir de otro inicialmente inactivo.

c) Formando un metabolito activo a partir de otro inicialmente activo.

d) Transformando un medicamento inicialmente menos tóxico en otro con mayor toxicidad.

Los principales tipos de reacciones enzimáticas que se llevan a cabo en el metabolismo de los fármacos son: hidrólisis, oxidación, reducción y conjugación, sucediéndose con mayor frecuencia en la fracción soluble mitocondrial y microsomal del hígado (4, 13, 15, 18). Dentro de las reacciones sintéticas también llamadas de conjugación, se conocen:

1) Formación de glucurónidos.

2) Formación de sulfatos.

3) O - Metilación.

4) N - Metilación.

5) N - Acetilación.

Enfatizando sobre el último punto por se parte del fundamento teórico del presente trabajo, se observa que la N - Acetilación puede seguir dos caminos a su vez:

a) Cuando el fármaco es un ácido carboxílico el cual afi-

la a la glicina y produce un derivado del ácido hipúrico y
b) cuando el fármaco es una amina, es acetilado y el transportador ácido es la acetil CoA, el producto es fácilmente acilado a través de varios pasos secuenciales y debido a que es desplazado con facilidad se forman amidas (15, 18).

Se ha demostrado que el proceso de la N - Acetilación se realiza en la fracción soluble del hepatocito, la cual a diferencia de lo que sucede con el sistema microsomal, no es inducible (9,14,26).

La eliminación y toxicidad de muchos compuestos hidrazino y de aminas aromáticas está influido por la tasa y magnitud de la N - Acetilación. La capacidad de N - Acetilar tales fármacos, entre los cuales se encuentran el isoniazida,hydralazina, procainamida, dapsona, nitrazepam, sulfas y probablemente la fenelzina así como la histamina, está determinado genéticamente (5,6,7,19,20,22).

La investigación genética de la acetilación de fármacos ha demostrado que esta ruta metabólica es controlada por dos alelos autosómicos en un solo locus identificados como R (rápido) y r (lento) (6,7). Además se ha señalado que este carácter fenotípico de acetilación posee una distribución racial, de manera que por ejemplo, individuos humanos de origen caucásico, africano o mexicano presentan mayor frecuencia de acetiladores

lentos, mientras que en aquellos cuyo origen es asiático (coreano, chino, japones) predomina el fenotipo acetilador rápido (7,26).

Así mismo se ha reportado la existencia de dos fenotipos acetiladores en conejos aunque sin considerar la raza (11,12). Este fenómeno se ha detectado también en primates, pichones, ratas y otras especies mamíferas (12,23 26).

El fenotipo acetilador juega un papel importante en la variabilidad de la respuesta terapéutica a ciertos fármacos, algunos ejemplos relacionados directamente sobre este punto son:

1) El efecto del fenotipo acetilador en la curva dosis respuesta, puede producir una acción farmacológica elevada como en el caso de la mayor respuesta hipotensora en acetiladores lentos con la administración de hidralazina (19).

2) El efecto antidepresor de la fenelzina y el grado de inhibición de la monoaminoxidasa, son significativamente mayores en acetiladores lentos que en acetiladores rápidos usando las mismas dosis (5).

3) La hepatitis producida por la isoniazida puede ser más común entre los acetiladores rápidos que en los lentos usando las mismas dosis (22).

4) La incidencia de las polineuropatías provocadas por el isoniazid es mayor en acetiladores rápidos que en lentos (6).

Los casos mencionados muestran la importancia que representa conocer la capacidad de acetilación que pudiese tener algún paciente sobre el cual se emplearan fármacos que son acetilados al ser biotransformados, para instituir una terapia adecuada.

La determinación del fenotipo acetilador puede realizarse utilizando fármacos que son exclusivamente acetilados, en cuyo sentido se informa que existe una correlación significativa en su metabolismo, por lo que en el presente trabajo se utiliza la sulfametazina como herramienta en la ejecución de la prueba (8.27). Con dicho experimento, se presenta la posibilidad de señalar la existencia de diferencias en el fenotipo acetilador de las razas de conejos Nueva Zelanda y California.

Se presenta un resumen de las propiedades más relevantes de las sulfas, en virtud de ser fármacos ampliamente utilizados en la práctica de la Medicina Veterinaria y Zootecnia y tener como base en su biotransformación el mecanismo de la acetilación.

Las sulfonamidas, dentro de las cuales se encuentra la sulfametazina, se caracterizan por ser agentes quimioterapéuticos derivados de la paraaminobenzenosulfonamida, su solubilidad en el agua depende de su pH, aunque como grupo, las sulfas son bases difíciles de disolver exceptuando a la sulfacetamida; son

bacteriostáticos al interferir con la asimilación del ácido paraaminobenzoico (PABA) por competencia, impidiéndole a la bacteria sintetizar el ácido fólico (ácido pteroilglutámico, PGA) que le es importante para desarrollar sus procesos vitales y de reproducción, aunque también actúan como sustratos alternativos por el sistema enzimático para formar productos probablemente análogos de formas reducidas de ácido pterico, produciéndose entonces efectos inhibidores. El espectro antibacteriano de las sulfas es amplio (ataca gérmenes gram + y gram -) actuando además sobre coccidias y algunos virus patógenos; se distribuyen en todos los tejidos con rapidez atravesando con cierta facilidad las barreras placentaria y hematoencefálica; se adsorben en la superficie de las proteínas de la sangre dependiendo de la concentración, tanto del medicamento como de las proteínas plasmáticas en un momento dado; su excreción se da sobre todo por la vía renal, aunque también participan en este efecto, la bilis, las secreciones intestinales, y el sudor (1,13,15,18). En cuanto a su toxicidad se reporta que con dosis excesivas, rápidamente administradas o bien con dosis terapéuticas pero lentamente acetiladas, pueden manifestarse signos de intoxicación aguda como midriasis, debilidad muscular, ataxia, colapso y posible muerte en bovinos; en el perro (cuya capacidad acetiladora es deficiente) puede observarse ptialismo, vómito, diarrea, hiperpnea, excitación, debilidad muscular y ataxia; en

los gatos puede sucederse un estado similar a la anestesia con espasticidad de las extremidades y disnea (4,13,18).

La toxicidad renal de las sulfas está sujeta a varios factores:

a) La solubilidad intrínseca de la droga ya que es menos peligrosa mientras sea más soluble.

b) Al pH de la orina puesto que mientras sea más ácida, habrá mayor facilidad para que precipiten.

c) Mientras mayor sea la velocidad de excreción, la cantidad de sulfa presente en el glomérulo será mayor y se favorecerá la precipitación.

d) Con una mayor producción de orina existe un riesgo menor de que precipiten.

Acerca de la toxicidad crónica de las sulfas se reporta que:

a) Adicionadas a la dieta de los animales de laboratorio produce baja de peso e inhibición del crecimiento.

b) Produce daño directo en el tejido hematopoyético y en la sangre (agranulocitosis) en tratamientos de más de una semana

c) Se presentan estados de hipoprotrombinemia por falta de vitamina K, al inhibirse el crecimiento de enterobacterias.

d) Inhibe a la enzima anhidrasa carbónica, lo que puede ocasionar una acidosis sistémica. En aves no se forma el cascarón en ausencia de esta enzima ya que es responsable de la secreción de las sales de calcio.

e) Produce reacciones en la piel debidas a hipersensibilidad individual.

f) Poseen efectos antitiroideos porque interfieren con la absorción del yodo.

g) Se llegan a producir neuritis periféricas cuando la ingestión es prolongada, sobre todo en aves donde se utilizan las sulfas como coccidiostatos.

h) Dan lugar a malformaciones fetales en ratones y ratas; atrofia de testículos, vesículas seminales y próstata en ratas.

Las sulfas se clasifican de acuerdo con su rapidez de absorción y excreción como se señala a continuación: (13)

- 1) Sulfas de absorción y excreción rápidas.
- 2) Sulfas de absorción rápida y excreción lenta.
- 3) Sulfas no absorbibles por el tracto digestivo, útiles en infecciones localizadas en el tracto intestinal.
- 4) Sulfas para usos terapéuticos especiales.

La sulfametazina se encuentra agrupada dentro de las sulfas de absorción y excreción rápida y por lo general se usa en combinación con una o más sulfas (3, 13, 15, 16, 18).

HIPOTESIS:

Debido a las diferencias que el proceso de acetilación muestra en las especies hasta ahora reportadas, se postula que en la raza de conejos California predomina el fenotipo acetilador rápido, mientras que en la raza Nueva Zelanda prevalece el fenotipo acetilador lento.

OBJETIVO:

Evaluar y estandarizar la técnica de Bratton y Marshall modificada por Hammond para la determinación de fenotipos acetiladores (17).

Detectar las diferencias entre las razas de conejos Nueva Zelanda y California en cuanto a la velocidad de acetilación de la sulfa .

Señalar que la diferente velocidad de acetilación en conejos implica reconsiderar los regímenes de dosificación terapéutica de fármacos tales como la sulfas y de aquellos que siguen la misma ruta de inactivación, por lo menos en esta especie.

MATERIAL Y METODOS.

Se utilizó un total de 30 conejos, 15 de la raza Nueva Zelanda y 15 de la raza California; de ambos sexos, de 2 a 8 meses de edad y con peso de 1 a 3 kg. Alojándolos en jaulas con capacidad para 5 animales cada una, suministrándoles alimento comercial y agua a libre acceso durante un período de adaptación de 15 días previos a la realización del experimento. Doce horas antes del ensayo fueron sometidos a la suspensión del alimento.

Se comenzó administrando por vía endovenosa (vena marginal del pabellón auricular izquierdo), sulfametazina sódica a dosis de 20 mg/kg de peso corporal, preparada al 1.8 % y teniendo un pH de 7.6 . Posteriormente se colectaron muestras de dos a tres mililitros de sangre por la misma vía pero del pabellón auricular derecho a los 20, 40 y 60 minutos. Tales muestras se recibieron en tubos de vidrio para 5 ml, conteniendo ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante.

Durante el transcurso de las 24 horas siguientes a la extracción de cada muestra se hicieron determinaciones por duplicado de la concentración de sulfa libre y total para conocer indirectamente la concentración de sulfa acetilada, siguiendo la metodología descrita por Bratton y Marshall modificada por Hammond (17), expresando las concentraciones resultantes en microgramos de sulfametazina sódica por mililitro de sangre. Las me-

diciones de la densidad óptica de cada muestra para obtener la concentración, se realizaron utilizando un espectrofotómetro Karl Zeiss modelo PM 2 - DL (Karl Zeiss de México, S.A.) a una longitud de onda de 545 nanómetros. Se construyeron curvas de eliminación para sulfametazina libre y total, graficando las concentraciones logarítmicas en función del tiempo para la determinación de la vida media (12).

De acuerdo con lo reportado por Frimoyer y Jacox (12), se consideraron animales con fenotipo acetilador lento aquellos en los que la vida media de la sulfametazina es superior a 60 minutos y animales con fenotipo acetilador rápido a aquellos cuya vida media fué inferior a 60 minutos. Sin embargo además de dicha consideración los resultados obtenidos se trabajaron mediante el método estadístico de T de Welch de acuerdo con el siguiente diagrama de flujo.

OBJETIVO

Probar la hipótesis de que los conejos Nueva Zelanda son acetiladores más lentos que los conejos California.

Ecuación Operacional:

$$H_0 = X_A = X_B$$

$$H_A = X_A < X_B$$

2 muestras

Independientes

Escala de intervalo: minutos

Heterogeneidad de varianzas

(χ^2 de Pearson)

$$S_A^2 \neq S_B^2$$

≈ 30 casos por muestra

T de Welch

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo se muestran en los cuadros 1 y 2 en los cuales comparando las vidas medias para las dos razas, se encuentran marcadas diferencias como se aprecia en la gráfica 1 . Puede observarse que los conejos de la raza California presentan una tendencia hacia la acetilación rápida, mientras que la raza Nueva Zelanda la tiene hacia la acetilación lenta.

El promedio aritmético de las vidas medias de la sulfametazina en el grupo California arrojó un resultado de 18.2' y el del grupo Nueva Zelanda 48.4'. El cálculo de la vida media se realizó para cada conejo, graficando en papel semilogarítmico las concentraciones obtenidas en los tiempos de muestreo como se ejemplifica en las gráficas 2 y 3 que corresponden a un animal representativo de cada grupo.

La clasificación de acetiladores rápidos y lentos que reportan Frymoyer y Jacox (12), señala que serán lentos aquellos en los que la vida media del fármaco sea superior a 60 minutos y rápidos los que presentan una vida media inferior a 60 minutos, por lo que resulta que el 10.6 % del total de conejos con los que se trabajó fueron lentos y el 89.34 % rápidos. Encontrando que el grupo California presentó el 100 % de acetiladores rápidos y el grupo Nueva Zelanda 68.7 %

acetiladores rápidos y el 31.6 acetiladores lentos.

Si se contrastan los promedios aritméticos de ambos grupos a través de la prueba T de Welch se encuentra que hay diferencias estadísticamente significativas, ($p < 0.05$),

$$T_c = 4.51 > T_t = 1.74 \quad \alpha = 0.05$$

CUADRO 1

VALORES DE VIDA MEDIA OBTENIDOS EN EL GRUPO CALIFORNIA

No DE ANIMAL	VIDA MEDIA MINUTOS
1	41'
2	31'
3	32'
4	22'
5	20'
6	17'
7	19'
8	16'
9	13'
10	10'
11	8'
12	11'
13	13'
14	15'
15	6'
TOTAL 15.	\bar{x} VIDA MEDIA 18.2'

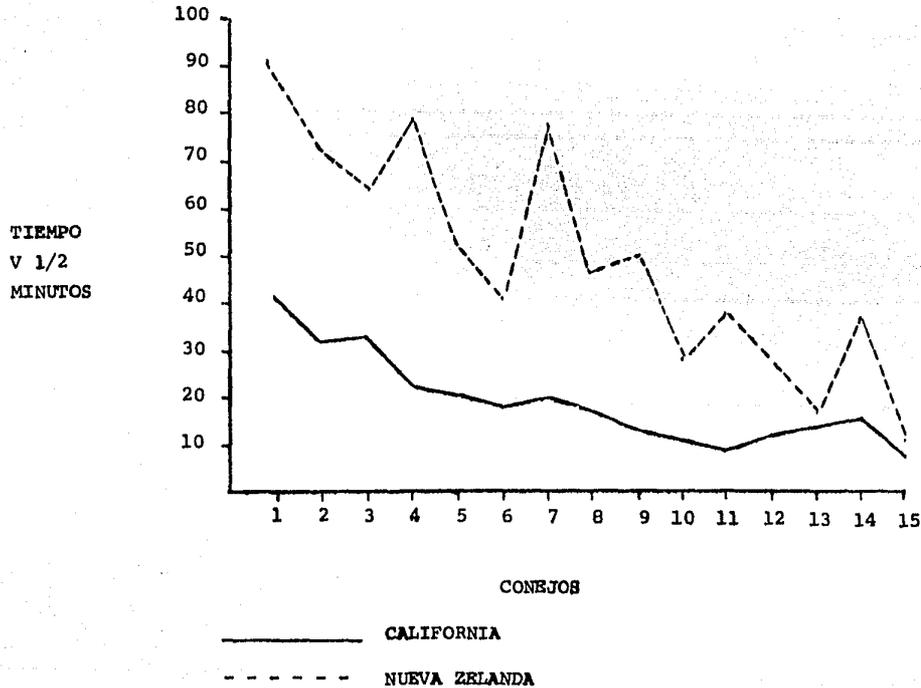
CUADRO 2

VALORES DE VIDA MEDIA OBTENIDOS EN EL GRUPO NUEVA ZELANDA

NO DE ANIMAL	VIDA MEDIA MINUTOS
1	91'
2	72'
3	64'
4	79'
5	52'
6	40'
7	77'
8	46'
9	50'
10	28'
11	38'
12	27'
13	16'
14	37'
15	9'
TOTAL 15	X VIDA MEDIA 48.4'

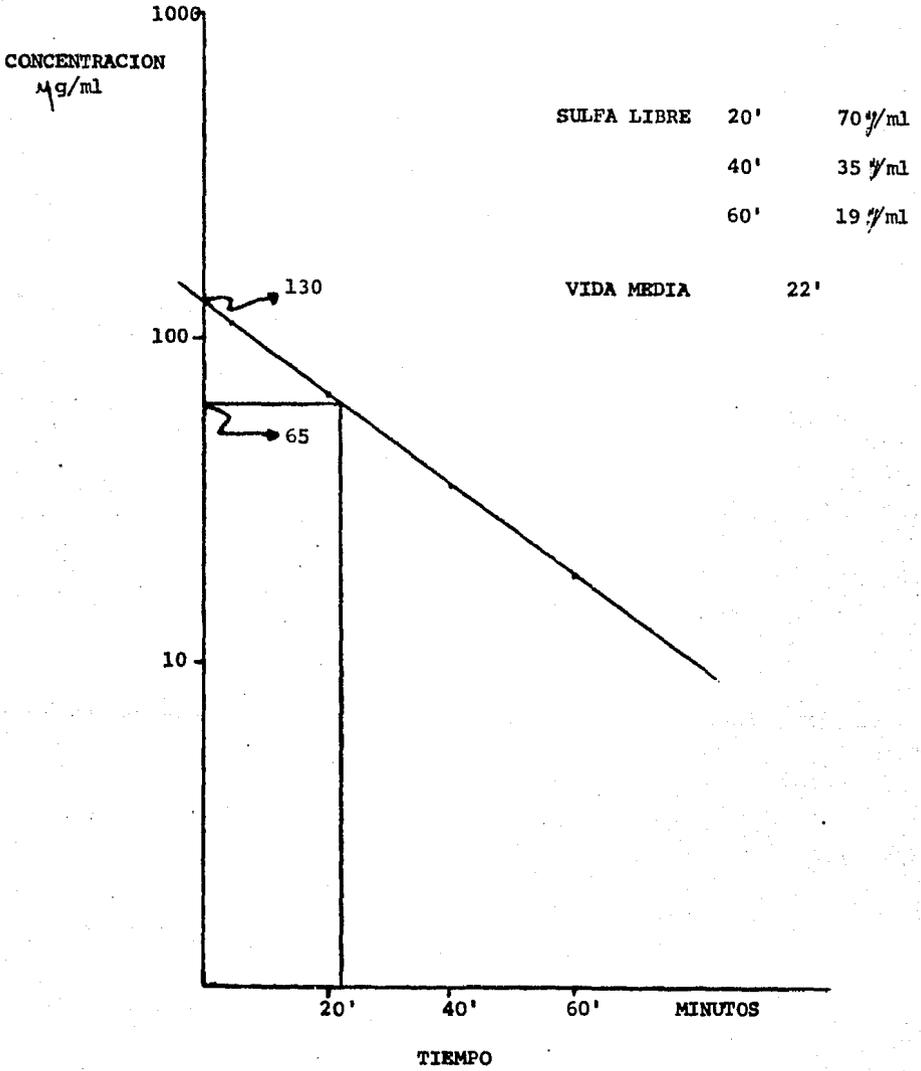
GRAFICA 1

COMPARACION DE LAS VIDAS MEDIAS DE LA SULFAMETAZINA CON EL GRUPO CALIFORNIA Y EL GRUPO NUEVA ZELANDA



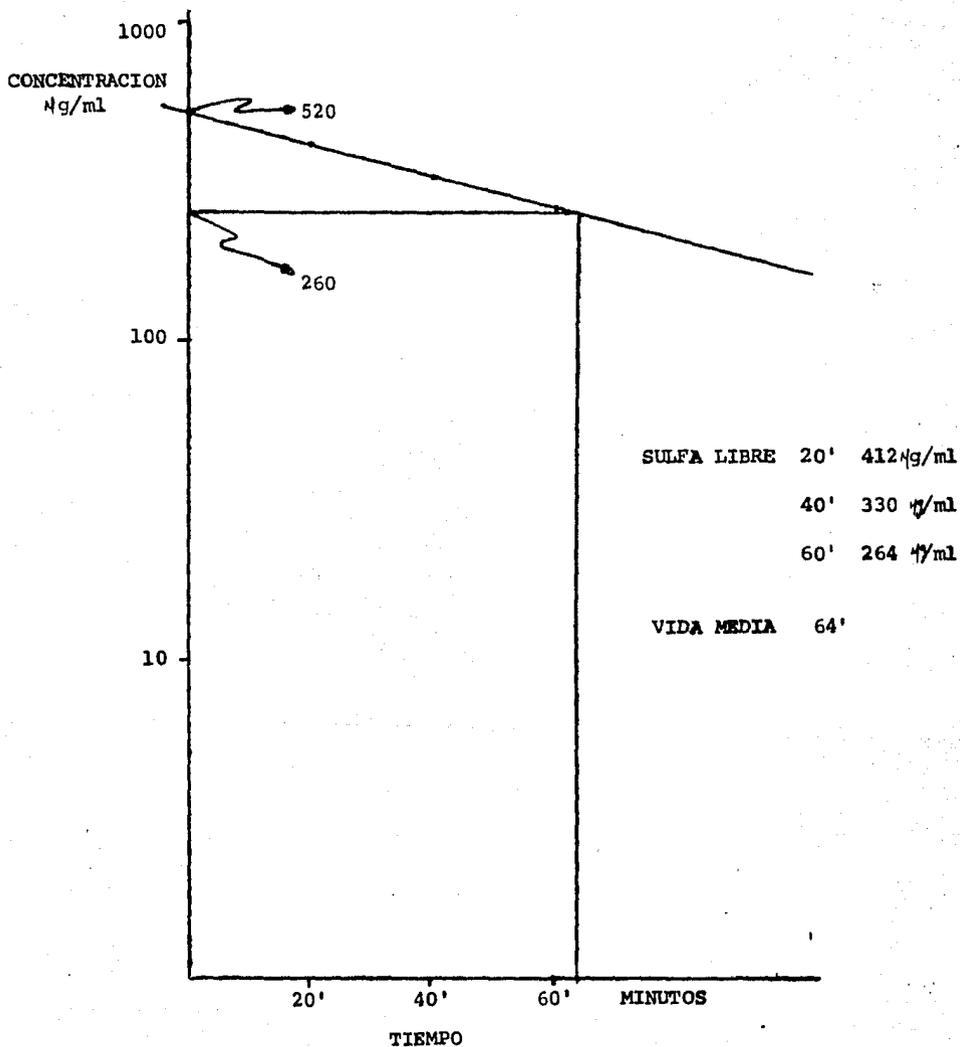
GRAFICA 2

OBTENCION DE LA VIDA MEDIA EN EL CONEJO No. 4
DEL GRUPO CALIFORNIA



GRAFICA 3

OBTENCION DE LA VIDA MEDIA EN EL CONEJO No. 3
DEL GRUPO NUEVA ZELANDA



DISCUSION.

Los resultados obtenidos considerados globalmente concuerdan con lo reportado por otros autores (11, 25, 12), en el sentido de la predominancia del fenotipo acetilador rápido sobre el lento, por el hecho de que este carácter tiene un control genético que se hereda bajo un patrón mendeliano simple, siendo la acetilación rápida un factor dominante y la acetilación lenta recesivo. Cabe señalar que los autores considerados no toman en cuenta la raza de los animales utilizados

Cuando un individuo pertenece a una raza definida se espera una mayor uniformidad en su genotipo por lo que aumenta la probabilidad de que domine un carácter sobre otro (1). Sin embargo en el presente trabajo no fué posible determinar el grado de homocigosis y consanguinidad para cada raza, a pesar de lo cual se logró el objetivo de encontrar una separación en cuanto a la velocidad de inactivación de la sulfa.

Debe apreciarse que la población total muestreada no fué más amplia y por ello, sería posible obtener ligeras diferencias si se considera una población mayor en la cual se conozca el grado de homocigosis.

CONCLUSIONES.

- 1.- En poblaciones globales predomina el acetilador rápido sobre el lento.
- 2.- En el conejo California el 100 % de la población muestreada fué acetiladora rápida.
- 3.- En la raza Nueva Zelanda el 68.7 % fué acetilador rápido y el 31.6 % acetilador lento.
- 4.- Considerando animales por raza definida, es posible separar la característica acetiladora.
- 5.- La dosificación de fármacos que sean básicamente acetilados deberá ser diferente para rápidos y lentos.

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.- Blood, D.C., Henderson, J.A. and Radostits, J.H. : Medicina Veterinaria. 5a ed. Interamericana, Mexico, 1983.
- 3.- Chapron, J.D., Kramer, A.P. and Mercik, A. : Kinetic discrimination of three sulfamethazine acetylation phenotypes. Clin. Pharmacol. Ther., 27 : 104-113, (1980).
- 4.- Das, M.K., Eastwood, A.M. and McManus, P.J. : Adverse Reactions During Salicylazosulfapyridine Therapy and the Relation with Drug Metabolism and Acetylator Phenotype. N. England Med. J., 289 : 491-495, (1973).
- 5.- Drayer, E.D. and Reidenberg, M.M. : Clinical Consequences of Polymorphic Acetylation of Basic Drugs. Clin. Pharmacol. Ther., 22: 251-258, (1977).
- 6.- Ellard, A.G. : Variations Between Individuals and Populations in the Acetylation of Isoniazid and its Significance for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. Clin. Pharmacol. Ther., 19: 610-625, 1976.
- 7.- Evans, D.A. : Genetic Variations in the Acetylation of Isoniazid and Other Drugs. Ann.-N.Y. Acad. Sci., : 723-733 (1968).
- 8.- Evans, D.A. : An Improved and Simplified Method of Detecting the Acetylator Phenotype. J. Med. Genet., 6 :405-407 (1969).

- 18.- Jones, L.M., Booth, N.H. and Mc Donald, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4a ed. Iowa State University Press. 1977.
- 19.- Jounela, A.J., Pasanen, M. and Mattila, M.J.: Acetylator Phenotype and the Antihypertensive Response to Hydralazine. Acta Med. Scand., 197: 303-306 (1975).
- 20.- Karim, A.K. and Evans, D.A.: Polimorphic Acetylation of Nitrazepam. J. Med. Genet., 13: 17-19 (1975).
- 21.- Meyers, F.H., Jawetz, E. y Goldfien, A.: Manual de Farmacología Clínica. 4a ed. El Manual Moderno, México, 1980.
- 22.- Mitchell, R.J., Thorgeirsson, U.P. and Timbrell, A.J.: Increased Incidence of Isoniazid Hepatitis in Rapid Acetylators: possible Relation to Hidrazine Metabolites. Clin Pharmacol. Ther. 18: 70-79 (1975).
- 23.- Peters, H.J. and Gordon, R.G.: Studies on the Metabolism of Isoniazid in Subhuman Primates. P.S.E.B.M., 120: 575-579 (1965).
- 24.- Rao, K.V., Mitchison, D.A. and Nair, N.G.: Sulphadimidine Acetylation Test for Classification of Patients as Slow or Rapid Inactivators of Isoniazid. Br. Med. J., 3: 495-497 (1970).
- 25.- Schroder, H.: Simplified Method for Determining Acetylator Phenotype. Br. Med. J., 3: 506-507 (1972).
- 26.- Schroeder, H. and Evans, D.A.: The Polymorphic Acetylation of Sulphapyridine in Man. J. Med. Genet., 9: 168-171 (1972).
- 27.- Weber, W.W. and Brenner, W.: A Filter Paper Method for Determining Isoniazid Acetylator Phenotype. Am. J. Hum. Genet., 26: 467-473 (1974).

- 9.- Evans, D.A. and White, A.T. : Human Acetylation Polymorphism. J. Lab. and Clin. Med., 63 : 394-403 (1964).
- 10.- Evans, D.A., Bullen, F.M. and Houston, J. : Antinuclear Factor in Rapid and Slow Acetylators Patients Treated with Isoniazid. J. Med. Genet., 9 : 53-56 (1972).
- 11.- Frymoyer, W.J. and Jacox, F.R. : Studies of Genetically Controlled Sulfadiazine Acetylation in Rabbit Livers: Possible Identification of the Heterozygous Trait. J. Lab. and Clin. Med., 62 : 905-909 (1963).
- 12.- Frymoyer, W.J. and Jacox, F.R. : Investigation of the Genetic Control of Sulfadiazine and Isoniazid Metabolism in the Rabbit. J. Lab. and Clin. Med., 62 : 891-904 (1963).
- 13.- Fuentes, V.O. y Sumano, H.S. : Farmacología Veterinaria. 2a ed. Fuentes, V.O. y Sumano, H.S., México, 1982.
- 14.- Gibson, T.P., Matusik, J. and Nelson, H.A. : Acetylation of Procainamide in Man and its Relationship to Isonicotinic Acid Hydrazide Acetylation Phenotype. Clin. Pharmacol. Ther., 17 : 395-399 (1974).
- 15.- Goodman, A., Goodman, L.S. y Gilman, A. : Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a ed. Panamericana, México, 1982.
- 16.- Grace, E.V., Stein, M.R. and Bigger, J.T. : The Relationship Between the Metabolism of Procainamide and Sulfamethazine. Am. Fed. Clin. Res., 55: 388-394 (1977).
- 17.- Hammond, K.B. : Drugs and Children: Methods for Therapeutic Monitoring. Clin. Toxic., 10: 159-183 (1977).