

179
2Ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**Determinación del Fenotipo Acetilador en vacas
Indobrasil, Holstein y Fl
(Holstein x Indobrasil).**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

ARMANDO MORELL BARRAGAN

ASESORES:

HECTOR BASURTO CAMBEROS

ALFREDO BUTRON RAMIREZ

PAUL R. NODOT CONTRERAS



1987



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 está 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.....	11
INTRODUCCION.....	3
MATERIALES Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	13
DISCUSION.....	29
CONCLUSIONES.....	31
LITERATURA CITADA.....	32

RESUMEN

MORELL BARRAGAN ARMANDO. Determinación del fenotipo Acetilador en vacas Indobrasil. Holstein y F_1 (Holstein x Indobrasil).- (Bajo la dirección de: Héctor Basurto Camberos, Alfredo Butrón Ramírez y Paul R. Nodot Contreras).

En el presente trabajo se trató de demostrar si en los bovinos existe un determinante genético que afecta la velocidad de acetilación, el cual se ha reportado en otras especies. Para lo cual se utilizaron 60 vacas: 20 de la raza Holstein, 20 de la raza Indobrasil y 20 cruce de la raza Holstein x Indobrasil (F_1), a las que se les administró sulfamonometoxina a dosis de 20mg/kg de peso vivo por vía intravenosa, colectándose una muestra de sangre 6 horas después de la administración. Dichas muestras fueron trabajadas en el laboratorio por el método de Bratton y Marshall modificado por Hammond, para obtener el porcentaje de sulfacetilada. Al conocer este porcentaje se puede clasificar a cada animal, tomando como base los indicadores utilizados para otras especies, que muestran que los sujetos que acetilan más del 25% de la sulfacetilada se considerarán como acetiladores rápidos y los que acetilan por debajo de este porcentaje serán acetiladores lentos. Los resultados obtenidos indican que las vacas Indobrasil presen

tan una tendencia a ser más rápidas para acetilar que las -
Holstein y éstas a su vez son más rápidas que las F_1 . Sin -
embargo, las diferencias no fueron estadísticamente signifi-
cativas ($P > 0.05$).

INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas en los animales domésticos son de gran importancia como causa de pérdida económica en las explotaciones pecuarias, si se considera la erogación por compra de medicamentos antimicrobianos y básicamente por la disminución en el rendimiento productivo de los animales afectados (3). Aún cuando en el ganado bovino las enfermedades infectocontagiosas específicas, tales como la brucelosis, leptospirosis, vibriosis y otras ocasionadas por virus, se han controlado a través de diagnósticos oportunos y por el establecimiento de programas de medicina preventiva, no obstante, las infecciones esporádicas como infecciones del tracto reproductor (metritis, piometra), infecciones del sistema músculo esquelético (pododermatitis, actinobacilosis, clostridiasis), infecciones del tracto respiratorio (neumonías, pasteurelisis) infecciones del tracto gastrointestinal (salmonelosis, coccidiosis, colibacilosis), etc., siguen siendo los principales problemas infecciosos encontrados en la clínica de los bovinos. Esto es debido principalmente a la gran variedad de agentes causales y a sus diferentes sensibilidades ante los fármacos antimicrobianos (ver cuadro 1) (6,21, 26).

Los criterios comunes, los cuales sostienen que el

CUADRO 1

SENSIBILIDAD DE ALGUNOS GERMENES A LA SULFAMONOMETOXINA

ORGANISMO	CMI ug/ml
<u>Streptococcus pyogenes</u>	95
<u>Streptococcus faecalis</u>	95
<u>Streptococcus agalactie</u>	28.5
<u>Staphylococcus aureus</u>	2.85
<u>Erysipelothrix rhusiopathiae</u>	95
<u>Corynebacterium pyogenes</u>	95
<u>Corynebacterium diptheriae</u>	95
<u>Clostridium perfringens</u>	28.5
<u>Nocardia asteroides</u>	2.85
<u>Escherichia coli</u>	9.5
<u>Klebsiella pneumoniae</u>	28.5
<u>Enterobacter aerogenes</u>	95
<u>Salmonella typhi</u>	2.85
<u>Salmonella typhimurium</u>	9.5
<u>Shigella sp.</u>	2.85
<u>Vibrio comma</u>	28.5
<u>Pasteurella septica</u>	9.5
<u>Proteus sp.</u>	28.5
<u>Pseudomona aeruginosa</u>	28.5
<u>Neisseria meningitidis</u>	0.285
<u>Brucella abortus</u>	2.85

CMI= Concentración Mínima Inhibitoria.

éxito terapéutico depende principalmente de un diagnóstico seguro (aislamiento y sensibilidad antimicrobiana del germen etiológico) y de los aspectos farmacológicos de los agentes quimioterapéuticos recomendados, no toman en consideración el estado fisiológico y las características inherentes del paciente, sobre todo en lo que respecta al tiempo de permanencia del fármaco activo dentro del organismo (5, 20, 22, 30).

Algunas investigaciones han demostrado que el metabolismo de los fármacos puede tener grandes variaciones, tanto entre las especies animales, como entre individuos de una misma raza (8).

Dentro del gran armamento quimioterapéutico, las sulfonamidas son el grupo de fármacos más ampliamente utilizados, tanto en humanos como en medicina veterinaria, sobre todo en casos de infecciones de curso agudo, debido principalmente a las características de su mecanismo de acción, el cual se ha descrito detalladamente en la literatura (9, 20, 24, 27, 32), así como también a sus propiedades farmacocinéticas (9, 27, 31, 36).

Entre los parámetros cinéticos de un fármaco, dentro del organismo, que de manera más significativa pueden hacer fallar una quimioterapia determinada, se pueden men

cionar los siguientes: el volumen de distribución del fármaco, cuya variación, entre las especies, puede resultar en elecciones equivocadas de agentes antibacterianos. Por ejemplo, el volumen de distribución de una sulfa en particular puede ser elevado en una especie y apenas intermedio en otra (1, 5, 7, 23, 30).

La vida media del fármaco, está determinada, entre otras cosas, por la capacidad excretora del paciente y por su integridad de biotransformación (5, 7, 20, 23, 24, 30). Es éste último rubro una de las características más variables entre las especies, e incluso entre individuos de la misma especie (5, 7, 20).

La velocidad de biotransformación depende, dentro de individuos de una misma especie, de diversos factores, entre los que destacan la raza (7, 20), algunos estados fisiológicos (20, 39) e incluso el tipo de biotransformación (5, 7, 20, 23).

En forma similar a algunos compuestos aminados, también las sulfonamidas se biotransforman por acetilación -- (5, 20, 24, 27). Las evidencias experimentales que existen en otras especies, indican que la acetilación se lleva a cabo a diferentes velocidades (14, 15, 18, 36). Como el proceso de la acetilación no puede ser inducido, a dife

rencia del sistema microsomal enzimático en general, porque este obedece a un control genético, ha ocasionado que los individuos hasta ahora estudiados se clasifiquen en dos grupos: 1).- R= acetiladores rápidos; 2).- r= acetiladores lentos (10, 14, 16, 17, 18, 19, 22, 29, 36, 38).- Recientemente, se ha determinado que el proceso de la acetilación está controlado genéticamente por dos alelos autosómicos, en un solo locus, que controlan la ruta metabólica (10, 14, 38); tales observaciones están reportadas para humanos (16), primates (36), aves (35) y roedores (19). Sin embargo, en los bovinos, al igual que en otras especies de interés zootécnico, en las cuales el uso de las sulfonamidas es una práctica rutinaria, no se ha determinado el grado de acetilación de éste grupo de fármacos (9, 27, 31).

La importancia clínica que involucra conocer el fenotipo acetilador de los individuos de una población, se hace evidente al indicar las diferentes concentraciones terapéuticas que se pueden tener, en función de tiempo, de sulfonamidas en la sangre representada por la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Así pues, el desconocimiento del fenotipo acetilador de un individuo, a menudo resulta en que la actividad antimicrobiana de la sulfonamida sea incierta, debido principalmente a una incorrecta dosificación, así como también, a los intervalos de ad

ministración del fármaco, lo que conlleva, desde una pobre actividad antimicrobiana, que a su vez favorece el desarrollo de resistencia bacteriana, hasta grados diversos de toxicidad, que en ambos casos da por resultado el fracaso de la terapia instituida (11, 12, 13, 25, 28, 33).

Con base en los datos disponibles sobre las diferencias en el proceso de acetilación que se reportan para las especies hasta ahora estudiadas, se postula la siguiente hipótesis:

HIPOTESIS

Si el fenómeno de la acetilación está determinado genéticamente, entonces la velocidad de acetilación de la sulfamonometoxina será diferente para los distintos grupos raciales de bovinos (Holstein, Indobrasil y Holstein x Indobrasil).

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo fueron:

1).- Determinar la velocidad de acetilación de la sulfamometoxina en tres grupos raciales de bovinos (Holstein, Indobrasil y Holstein x Indobrasil).

2).- determinar si existen diferencias de sulfa acetilada en los tres grupos raciales de bovinos, que permitan clasificarlos como acetiladores rápidos ó acetiladores lentos.

MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio se utilizaron 20 vacas de la raza Holstein, ubicadas en el municipio de Polotitlán, Edo. de México (km 133 autopista México-Querétaro), 20 vacas de la raza Indobrasil y 20 vacas cruza de la raza Holstein x Indobrasil (F₁), pertenecientes al Centro de Investigación, Enseñanza y Extensión en Ganadería Tropical (C.I.E. E.G.T.), de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, de la Universidad Nacional Autónoma de México, ubicada en Martínez de la Torre, Veracruz, (tomando en cuenta que la interacción genotipo-medioambiente es nula).

Se identificaron a los animales en número progresivo hasta el 20 para cada grupo racial, administrándoseles 20mg de sulfamonometoxina por kg de peso corporal por vía intravenosa. Posteriormente, se obtuvieron muestras sanguíneas de 10 ml por punción en la vena caudal a las 6 horas después de la administración de la sulfa. Las muestras se colectaron en tubos limpios y secos sin anticoagulante, para la extracción del suero sanguíneo.

Después de obtenido el suero sanguíneo y antes de 24 horas, se determinó la concentración de sulfa libre y sulfa total, siguiendo la metodología descrita por Bratton

y Marshal modificada por Hammond (15, 25). Utilizando un espectrofotómetro Carl Zeiss, modelo PM 2 DL, para determinar la densidad óptica a una longitud de onda de 545 nm.

Una vez obtenidos los valores de densidad óptica correspondientes a la sulfa libre y a la sulfa total de las muestras de suero sanguíneo, se procedió a calcular el porcentaje de sulfa acetilada mediante la fórmula propuesta por Evans (14, 15) y por Frymoyer y Jacox (19), la cual se representa como sigue:

$$\frac{T - L}{T} \times 100 = A$$

En donde:

L = Sulfa libre.

T = Sulfa total.

A = % de sulfa acetilada.

Una vez que se obtuvo el porcentaje de acetilación se procedió a clasificar a los animales como acetiladores lentos y rápidos, con base en los indicadores reportados por Evans (15) y por Frymoyer y Jacox (19), en los que se indica que los sujetos que acetilan más del 25% de sulfamometoxina en un tiempo determinado (6 horas), se

consideran acetiladores rápidos y los que se encuentran por debajo de este valor ($< 25\%$) se consideran acetiladores lentos.

Para corroborar los resultados obtenidos y apoyar la metodología utilizada, los datos se sometieron al análisis probit (40) para muestras de distribución normal, y así determinar entre qué porcentajes se encontraron los acetiladores rápidos y los lentos.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio se muestran en los cuadros 2, 3 y 4, donde se presentan los valores de sulfa libre, sulfa total y el porcentaje de acetilación, para cada uno de los grupos raciales estudiados. Los resultados de las pruebas estadísticas se presentan en los cuadros 5, 6 y 7, y las diferencias en el porcentaje de acetilación para las vacas Indobrasil, Holstein y F_1 (Holstein x Indobrasil), respectivamente se muestran en las figuras 1 y 2.

Como se puede notar en los cuadros 2, 3 y 4, el porcentaje de acetilación no difiere estadísticamente ($P > 0.05$) entre las 3 razas, pero se advierte una tendencia en favor de las vacas Indobrasil como las menos lentas en acetilar la sulfa, obteniendo un 75% de vacas con acetilación lenta y un 25% de vacas con acetilación rápida; le siguen las vacas Holstein que presentaron un 80% con acetilación lenta y un 20% con acetilación rápida; por último las vacas F_1 resultaron las más lentas con un 85% y un 15% respectivamente.

El análisis probit para muestras de distribución normal reveló que no existe una diferencia significativa ($P > 0.05$) entre las 3 razas estudiadas, lo que se puede apreciar en los cuadros 5, 6 y 7.

En la figura 1 se puede observar la diferencia en el porcentaje de acetilación entre las diferentes razas, y en la figura 2 la diferencia entre el número de animales que son acetiladores lentos y los que son acetiladores rápidos para cada raza.

CUADRO 2

PORCENTAJE DE ACETILACION EN SUERO DE BOVINOS INDOBRASIL -
OBTENIDO A LAS 6 HORAS POSTADMINISTRACION DE SULFAMONOMETO
XINA.

No. de BOVINO	SULFA LIBRE	SULFA TOTAL	% DE ACETILACION (+)
	mg/100 ml (L)	mg/100 ml (T)	
1	35	36	2.78
2	59	62	4.84
3	38	40	5.0
4	0.066	0.07	5.71
5	30	32	6.25
6	39	42	7.14
7	23	25	8.0
8	32	35	8.57
9	0.02	0.022	9.09
10	68	76	10.53
11	0.039	0.045	13.33
12	31	36	13.89
13	37	45	17.78
14	28	35	20.0
15	19	24	20.83
16	0.032	0.049	34.69
17	36	56	48.1
18	41	79	48.1

No. de BOVINO SULFA LIBRE SULFA TOTAL % DE ACETILACION (+)

	mg/ 100 ml (L)	mg/ 100 ml (T)	
19	12	24	50.0
20	37	162	76.16

(+) Los valores fueron obtenidos por la siguiente fórmula:

$$\frac{T - L}{T} \times 100$$

CUADRO 3

PORCENTAJE DE ACETILACION EN SUERO DE BOVINOS HOLSTEIN -
OBTENIDO A LAS 6 HORAS POSTADMINISTRACION DE SULFAMONOME
TOXINA.

No. de BOVINO	SULFA LIBRE mg/100 ml (L)	SULFA TOTAL mg/100 ml (T)	% DE ACETILACION (+)
1	38	39	2.56
2	29	30	3.33
3	28	29	3.54
4	38	40	5.0
5	38	40	5.0
6	65	71	8.45
7	66	70	8.57
8	39	43	9.30
9	29	33	12.12
10	47	55	14.54
11	73	86	15.11
12	33	39	15.38
13	32	38	15.78
14	31	37	16.21
15	41	52	21.15
16	37	47	21.27
17	38	52	26.92
18	45	63	28.57

No. DE BOVINO SULFA LIBRE SULFA TOTAL % DE ACETILACION (+)

	mg/100 ml	mg/100 ml	
	(L)	(T)	
19	35	52	32.69
20	23	49	53.06

(+) Los valores fueron obtenidos por la siguiente ---
fórmula:

$$\frac{T - L}{T} \times 100$$

CUADRO 4

PORCENTAJE DE ACETILACION EN SUERO DE BOVINOS HOLSTEIN X IN DOBRASIL (F₁) OBTENIDO A LAS 6 HORAS POSTADMINISTRACION - DE SULFAMONOMETOXINA.

No. DE BOVINO SULFA LIBRE SULFA TOTAL % DE ACETILACION (+)

	mg/100 ml	mg/100 ml	
	(L)	(T)	
1	0.059	0.061	3.28
2	0.043	0.045	4.44
3	0.061	0.065	6.15
4	0.056	0.061	8.19
5	0.032	0.035	8.57
6	0.059	0.065	9.23
7	0.029	0.032	9.38
8	0.045	0.051	11.76
9	0.041	0.048	14.58
10	0.052	0.061	14.75
11	0.021	0.025	16.0
12	0.026	0.031	16.13
13	0.036	0.043	16.28
14	0.035	0.042	16.66
15	0.032	0.039	17.95
16	0.025	0.032	21.87
17	0.029	0.038	23.68
18	0.021	0.030	30.0

No. DE BOVINO SULFA LIBRE SULFA TOTAL % DE ACETILACION (+)

	mg/100 ml	mg/100 ml	
	(L)	(T)	
19	0.023	0.033	30.30
20	0.012	0.018	33.33

(+) Los valores fueron obtenidos por la siguiente ---
fórmula:

$$\frac{T - L}{T} \times 100$$

CUADRO 5

ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS OBTENIDOS EN BOVINOS --
INDOBRASIL.

ANALISIS PROBIT PARA MUESTRAS EXTRAIDAS DE POBLACIONES
BAJO EL SUPUESTO DE DISTRIBUCION NORMAL.

VALORES DE "Y"	VALORES DE "Z"	VALORES DE "h"	
2.78	0.8769	0.2709	
4.84	0.7718	0.2900	
5.0	0.7636	0.2989	
5.71	0.7274	0.3056	
6.25	0.6999	0.3123	
7.14	0.6545	0.3230	
8.0	0.6106	0.3312	
8.57	0.5815	0.3372	
9.09	0.5550	0.3429	
10.53	0.4815	0.3555	
13.33	0.3387	0.3187	
13.89	0.3101	0.3802	
17.78	0.1117	0.3970	
20.0	0.0015	0.3989	
20.83	0.0438	0.3986	
34.69	0.7509	0.3011	
35.71	0.8029	0.2897	
48.1	1.4350	0.1435	
50.0	1.5319	0.1238	
77.16	2.9175	0.0449	$\bar{Y} = 19.97$

EN DONDE:

"Y" Es igual a cada uno de los porcentajes obtenidos por muestra.

"Z" Es igual a la distancia de "Y" con respecto a la media \bar{Y} .

"h" Es la ordenada ó la distancia de "Z" al punto de intersección con la curva de distribución normal.

CUADRO 6

ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS OBTENIDOS EN BOVINOS --
HOLSTEIN.

ANALISIS PROBIT PARA MUESTRAS EXTRAIDAS DE POBLACIONES
BAJO EL SUPUESTO DE DISTRIBUCION NORMAL.

VALORES DE "Y"	VALORES DE "z"	VALORES DE "h"	
2.56	1.0824	0.2270	
3.33	1.0201	0.2371	
3.54	1.0031	0.2420	
5.0	0.8848	0.2709	
5.0	0.8848	0.2709	
8.45	0.6055	0.3332	
8.57	0.5957	0.3352	
9.3	0.5366	0.3448	
12.12	0.3083	0.3802	
14.54	0.1123	0.3965	
15.11	0.0661	0.3980	
15.38	0.0443	0.3986	
15.78	0.0119	0.3989	
16.21	0.0228	0.3902	
21.15	0.4229	0.3653	
21.27	0.4326	0.3637	
26.92	0.8901	0.2685	
28.57	1.0237	0.2371	
32.69	1.3573	0.1582	
53.06	3.0069	0.0046	Y = 15.9275

EN DONDE:

"Y" Es igual a cada uno de los porcentajes obtenidos por muestra.

"Z" Es igual a la distancia de "Y" con respecto a la media \bar{Y} .

"h" Es la ordenada ó la distancia de "Z" al punto de intersección con la curva de distribución normal.

CUADRO 7

ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS OBTENIDOS EN BOVINOS --
HOLSTEIN x INDOBRASIL (F_1).

ANALISIS PROBIT PARA MUESTRAS EXTRAIDAS DE POBLACIONES
BAJO EL SUPUESTO DE DISTRIBUCION NORMAL.

VALORES DE "Y"	VALORES DE "z"	VALORES DE "h"	
3.28	1.4303	0.1497	
4.44	1.2959	0.1872	
6.15	1.0978	0.2179	
8.19	0.8615	0.2756	
8.57	0.8174	0.2850	
9.23	0.7410	0.3034	
9.38	0.7236	0.3079	
11.76	0.4479	0.3605	
14.58	0.1212	0.3961	
14.75	0.1015	0.3970	
16.0	0.0432	0.3986	
16.13	0.0583	0.3982	
16.28	0.0757	0.3977	
16.66	0.1197	0.3961	
17.95	0.2691	0.3847	
21.87	0.7233	0.3079	
23.68	0.9329	0.2589	
30.0	1.6651	0.1006	
30.30	1.6999	0.0940	
33.33	2.0509	0.0488	$\bar{Y} = 15.6265$

EN DONDE:

"Y" Es igual a cada uno de los porcentajes obtenidos por muestra.

"Z" Es igual a la distancia de "Y" con respecto a la media \bar{Y} .

"h" Es la ordenada ó la distancia de "Z" al punto de intersección con la curva de distribución normal.

FIGURA 1.

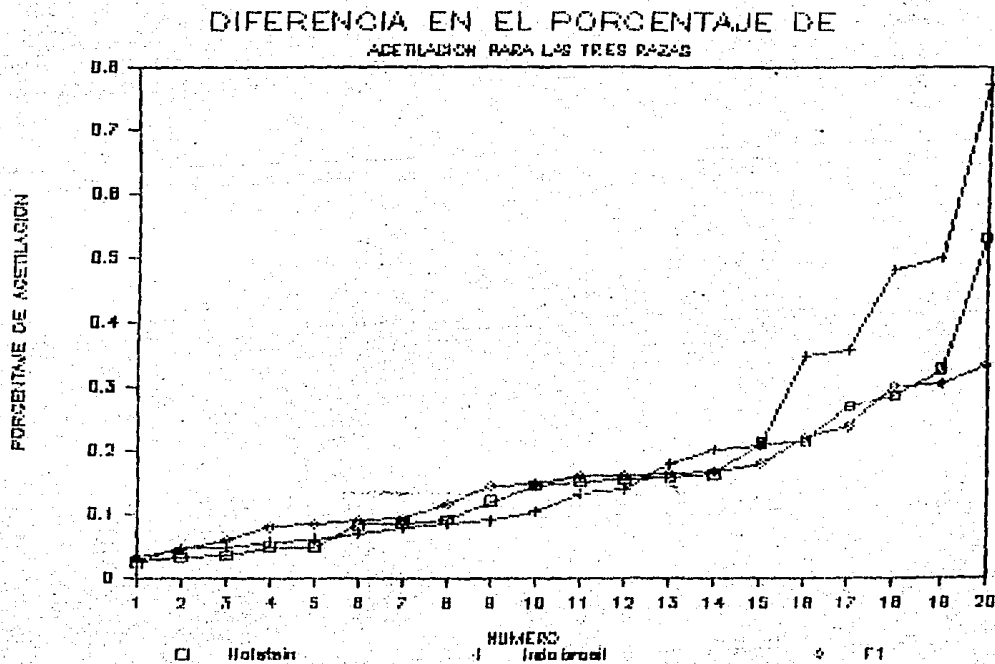
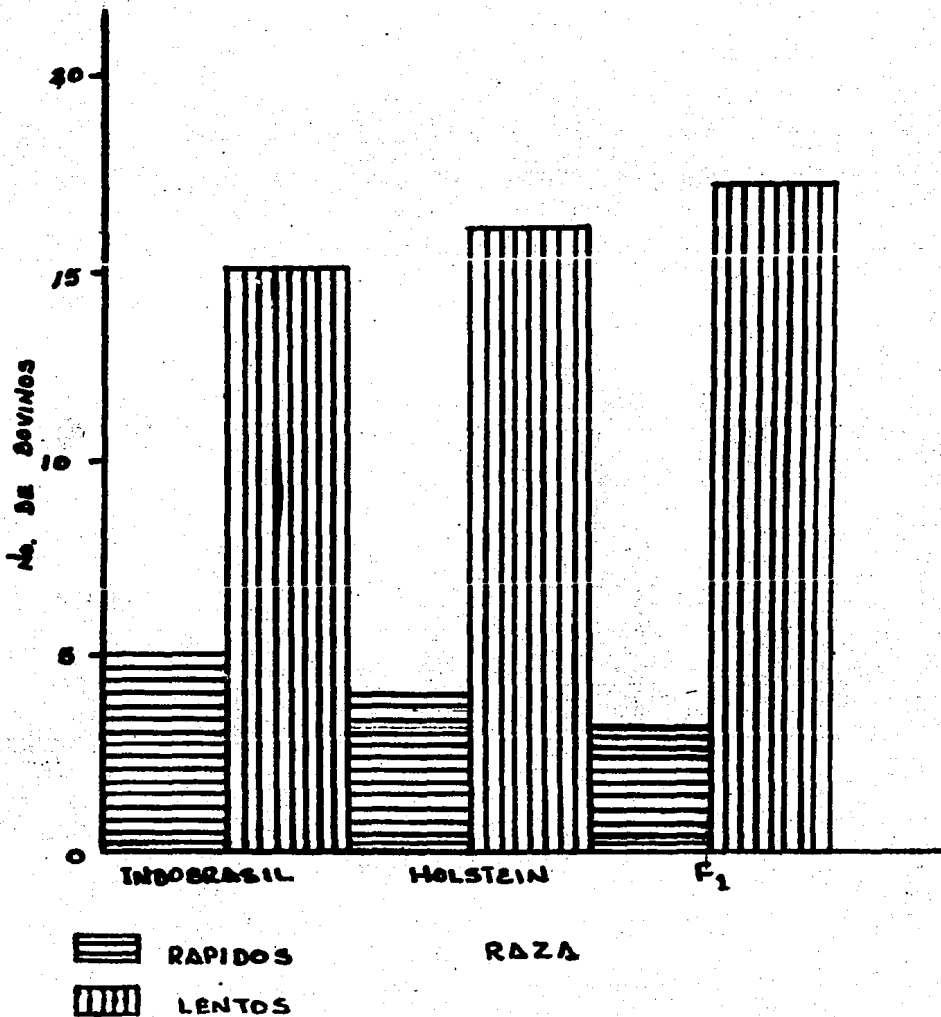


FIGURA 2.

DIFERENCIAS ENTRE EL NUMERO DE ANIMALES ACETILADORES RAPIDOS Y ACETILADORES LENTOS PARA CADA RAZA.



DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente estudio, - revelan una predominancia del genotipo acetilador lento; - esto es, 75% en vacas Indobrasil, 80% en vacas Holstein y 85% en las vacas F₁. Estos resultados concuerdan con lo in formado por otros autores para humanos (25), para cone- jos (20), para aves (35) y para equinos (34), en el sentido de que en el mayor número de individuos domina el fenotipo acetilador lento sobre el rápido, debido al hecho de que este caracter tiene un control genético que se here da bajo un patrón mendeliano simple, siendo la acetilación rápida un factor dominante y la acetilación lenta recesivo.

Así mismo, es evidente que la determinación de la - capacidad acetiladora en las vacas del presente estudio, - no varía en forma significativa, pues más del 75% de los - casos presentan un patrón similar, diferente a lo que ocu- rre en otras especies como los conejos (4), aves (35) y ovinos (37); sin embargo, estos resultados concuerdan con lo informado para bovinos Holstein (2).

El hecho de no existir grandes variaciones en la ve locidad de acetilación de la sulfamometoxina, permite un uso más fácil de ésta, y quizás otras sulfonamidas en bovii

nos, pues no es necesario tomar en consideración distintas curvas de eliminación del fármaco (2).

CONCLUSIONES

Los resultados indican que no hubo diferencia significativa en la velocidad de acetilación entre la raza Indo brasil, la raza Holstein y la raza F₁.

Las tres razas acetilaron la sulfa casi con la misma velocidad, por lo que se rechaza la hipótesis planteada y podría asegurarse que no hay diferencias raciales en la velocidad de acetilación de la sulfamonometoxina en los animales empleados en el presente trabajo.

Las tres razas se comportan en un mayor porcentaje como acetiladores lentos.

Debido a que se pone de manifiesto una tendencia de mayor porcentaje de acetiladores rápidos en las vacas Indo brasil con respecto a los demás grupos, sería conveniente realizar estudios con un mayor número de animales para poder concluir algo concreto al respecto.

LITERATURA CITADA

- 1.- Alexander, F.: Introducción a la Farmacología Veterinaria. 3a. edición Editorial Acribia, España 1976.
- 2.- Araujo, M.J.A.: Cinética de la sulfamonometoxina en Bovinos Holstein. Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. 1984.
- 3.- Bachtold, G.E., Aguilar, V.A., Alonso, P.F., Juárez, G.J., Casas, P.V.M., Meléndez, G.R., Huerta, R.E., Mendoza, G.J., Espinoza, M.A. Economía Zootécnica. Editorial Limusa. 1977.
- 4.- Bárcenas, R.M.: Determinación del Fenotipo Acetilador en las razas de conejos Nueva Zelanda y California. Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. 1984.
- 5.- Bevill, R.F. and Huber, W.G.: Sulfonamides in Veterinary Pharmacology and Therapeutic. 4th. edition Iowa State University Press. U.S.A. 894-911, 1981
- 6.- Blood, D.C., Henderson, J.A. and Radostits, J.H.: Medicina Veterinaria 5a. edición Interamericana, 1983.

- 7.- Brander, G.C., Pugh, D.M., and Bywater, R.J.: Veteri--
nary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th. edi--
tion Baillieri Tindall, London, 1982

- 8.- Brodie, B.B. and Watson, R.D.: Some pharmacological -
consequences of species variation in rates of metabo--
lism, Symposium on comparative pharmacology. Fed. Proc.
26 : 1062-1070. (1967).

- 9.- Bushby, S.K.: Sulfonamide and Trimetroprim Combination.
JAVMA. 176 : 1049-1053, (1980).

- 10.- Chapron, J.D., Kramer, A.P. and Mercik, A.: Kinetic -
discrimination of three-sulfamethazine Acetylation Phe
notypes. Clin. Pharmacol. Ther., 27: 104-113, (1980).

- 11.- Das, M.K., Bastwood, A.M., and McManus, P.J.: Adverse
reactions during Salicylazosulfapyridine Therapy and -
the Relation with Drug Metabolism and Acetylator Pheno
type. N. England Med. J., 289 : 491-495, (1973).

- 12.- Drayer, E.D. and Reidenberg, M.M.: Clinical Consequen-
ces of Polymorphic Acetylation of Basic Drug. Clin. --
Pharmacol. Ther. 22 : 251-258, (1977).

- 13.- Ellard, A.G.: Variations Between Individuals and Popu-
lations in Acetylation of Isoniazide and its Signifi--

- cance for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. --
Clin. Pharmacol. Ther. 19: 610-625, (1976).
- 14.- Evans, D.A.: Genetic variations in the Acetylation of Isoniazid and Other Drugs. Ann N.Y. Acad. Sci. 723-733, (1969).
- 15.- Evans, D.A.: An improved and simplified Method of detecting the Acetylator Phenotype. J. Med. Genetic. 6:-405-407 (1969).
- 16.- Evans, D.A. and White, A.T.: Human Acetylation Polymorphism J. Lab. and Clin. Med. 63: 394-403 (1964).
- 17.- Evans, D.A., Bullen, F.M. and Houston, J.: Antinuclear Factor in Rapid and Slow Acetylator Patients Treated with Isoniazis. J. Med. Genet. 9: 53-56, (1972).
- 18.- Frymoyer, J.W. and Jacox, F.R.: Studies of the Genetic Control of Sulfadiazine and Isoniazid Metabolism in the Rabbit. J. Lab. and Clin. Med. 62 (6): 891-904 (1963).
- 19.- Frymoyer, J.W. 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).

- 20.- Fuentes, V.O. y Sumano, H. S. : Farmacología Veterinaria. 2a. edición. Fuentes, V.O. y Sumano, H.S. México. 1982.
- 21.- Gibbons, W.J., Catecott, E.J. and Smithcors, J.F.: Bovine Medicine and Surgery. American Veterinary Publications, Inc. Illinois 161-165, (1970).
- 22.- 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).
- 23.- Goldstein, A., Aronow, L. and Kalman, S.M.: Principles of Drug Action, the Basis of Pharmacology. 2a. edición. A. Willey Biomedical Health Publication. E.U.A. 1974.
- 24.- Goodman, A., Goodman, L.S. y Gilman, A.: Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. 6a. edición. Panamericana. México, 1982.
- 25.- Hammond, K.B.: Drugs and Children: Methods for Therapeutic Monitoring. Clin. Toxic., 10 (2): 159-183 (1977).
- 26.- Hjerpe, C.A.: The bovine respiratory disease complex. - In: Current Veterinary Therapy. Edited by Howard, J.L., Saunders, W.B. Philadelphia. 708-722 (1981).

- 27.- Jones, L.M., Booth, N.H. and Mc Donald, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4a. edición. Iowa State-University Press.
- 28.- Jounela, A.J. Psanen, M. and Mattila, M.J.: Acetylator Phenotype and the Antihypertensive Response to Hydralazine. Acta Med. Scand. 197:303-306 (1975).
- 29.- Karim, A.K. and Evans, D.A.: Polimorphic Acetylation of Nitrazepam. J. Med. Genet., 13: 17-19 (1975).
- 30.- Levine, R.R.: Pharmacology Drugs Action and Reactions.- Little, Brown and Company, U.S.A. 1973.
- 31.- Linkheimer, W.H., Stolzenberg, S.J. and Wozniac, L.A.: - The Pharmacology of Sulphaethoxyridazine in the Heifer. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 149: 280-287 (1965).
- 32.- Meyers, F.H. Jawets, E. y Goldfiend, A.: Manual de Farmacología Clínica. 4a. edición. El Manual Moderno, México, 1980.
- 33.- 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).

- 34.- Morales, S.J. Velocidad de Acetilación de Sulfamonometoxina en Caballos Cuarto de Milla. Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. 1985.
- 35.- Ornelas, G.J.: Influencia genética en la velocidad de acetilación en dos razas de aves. Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. 1984.
- 36.- Peters, H.J. and Gordon, R.G.: Studies on the Metabolism of Isoniazid in Subhuman Primates. P.S.E.B.M., - 120: 575-579 (1975).
- 37.- Sánchez, R.R.: Determinación del Fenotipo Acetilador en las razas de ovinos Dorset y Tabasco o Pelibuey. - Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. 1985.
- 38.- Schroeder, H. and Evans, D.A.: The Polymorphic Acetylation of Sulphapyridine in man. J. Med. Genet. 9: 168-171 (1972).
- 39.- Swenson, J.J.: Dukes Physiology of Domestic Animals. - 8th. edition. Cornell University Press. 1970.
- 40.- Yates & Fisher: Statistical Tables for Biological, --- Agricultural & Medical Research. 6th. edition. Ed Longman. 1973.