



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores  
"Cuautitlán"



75  
201

"CONTRAINDICACIONES MAS COMUNES EN EL USO  
DE LOS ANTIBIOTICOS EN PERROS Y GATOS  
(RECOPIACION BIBLIOGRAFICA)"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

FIDEL ALBERTO PEREZ MARTINEZ

ASESOR: M.V.Z. OSWELIA SERNA HUESCA

CUAUTITLAN IZCALLI EDO. DE MEX.

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVANZADA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DEPARTAMENTO DE  
EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FEG-CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Contraindicaciones más comunes en el uso

de los antibióticos en perros y

gatos (recopilación bibliográfica)".

que presenta el pasante: Fidel Alberto Pérez Martínez  
con número de cuenta: 8857771-3 para obtener el TÍTULO de:  
Médico Veterinario Zootecnista .

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 10 de Febrero de 1974

PRESIDENTE MVZ. Carlos Manuel Appendini Tazzer

VOCAL MVZ. Fernando Viniegra Rodríguez

SECRETARIO MVZ. Oswelia Serna Huesca

PRIMER SUPLENTE MVZ. Rodolfo Córdoba Ponce

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Enrique Flores Gasca

## I N D I C E

	Pag.
RESUMEN. . . . .	1
OBJETIVO . . . . .	2
METODOLOGIA. . . . .	3
INTRODUCCION. . . . .	4
PENICILINAS. . . . .	7
CEFALOSPORINAS. . . . .	10
AMINOGLUCOSIDOS. . . . .	12
TETRACICLINAS. . . . .	15
CLORANFENICOL. . . . .	16
SULFONAMIDAS. . . . .	20
MACROLIDOS. . . . .	23
POLIMIXINAS. . . . .	24
NITROFURANOS. . . . .	25
QUINOLONAS. . . . .	26
CONCLUSION. . . . .	27
BIBLIOGRAFIA. . . . .	28

## DEDICATORIAS

\*A mi padre Anastasio, por su apoyo brindado para la terminación de mis estudios y por su cariño que me ayudó a seguir adelante.

\*A la memoria de mi madre Mercedes, a la cual llevo en mi corazón y me permite seguir luchando para salir adelante.

\*A mis tíos, primos y hermanos por impulsarme en mi carrera, comprenderme y dejarme ser lo que soy ahora.

\*Para mis amigos:

\*MANUEL y CHUCHO.- que más que amigos son como hermanos, los cuales con su alegría y entusiasmo me ayudaron en mis problemas y me apoyaron para que saliera adelante.

\*BETO, ALEJANDRO Y JUAN.- Por su entusiasmo y paciencia para soportarme en las horas de clases compartidas.

\*Para mis amigas:

\*BEATRIZ, ESPERANZA, GRACIELA Y LAURA.- Porque gracias a ellas aprendí cosas nuevas en la vida, que me ayudaron para que siguiera adelante en mis estudios.

"GRACIAS AMIGOS POR SER COMO SON"

\*A mis sinodales por ayudar a la complementación de este trabajo que servirá de apoyo a los Medicos Veterinarios dedicados a la clinica de perros y gatos.

\*A mi asesora por su interés y apoyo muy especial para que este trabajo fuera muy importante en nuestra carrera.

\*A MI NOVIA Y FUTURA ESPOSA que gracias a su amor y empeño me estimuló para hacer de mi vida algo maravilloso y por ello todo este trabajo se lo dedico con todo mi amor, ya que nos servirá de apoyo en nuestra profesión.

## RESUMEN

El propósito de la realización de este trabajo es la de contar con un material de apoyo para profesores y estudiantes de la carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, así como para médicos que se dedican a la práctica clínica de las pequeñas especies. La información obtenida es actualizada y con un enfoque básico y clínico de las contraicciones más comunes que se presentan con los antibióticos en las pequeñas especies (perros y gatos).

Por su importancia en la terapéutica y en la posibilidad de evitar iatrogenesis y mortalidad, se discutirán con detalles los antibióticos más comúnmente usados en estas especies dentro de la Medicina Veterinaria.

## OBJETIVO

Recopilar la información bibliográfica actualizada de las contraindicaciones más comunes de los antibióticos usados en perros y gatos, que sirva de guía a los alumnos, profesores, y a todos aquellos dedicados a la Clínica de perros y gatos.



## METODOLOGIA

Para obtener la información del presente trabajo se acudió al banco de datos de la FES-C. en donde se solicitó la información sobre las contraindicaciones y toxicidad de los antibióticos en perros y gatos de los años 1980 a la fecha actual.

Posteriormente se seleccionó en base a los antibióticos presentes a la fecha en el mercado mexicano, a aquellos con relevancia clínica. Además se corroboró, y complementó esta información con libros enfocados a la Farmacología y a la Clínica de perros y gatos. Se utilizó también información de algunos manuales técnicos de Laboratorios farmacéuticos.

## I N T R O D U C C I O N

Los efectos adversos agudos de los antibióticos pueden categorizarse sobre la base de efectos bloqueantes neuromusculares, efectos depresores cardiovasculares y la inhibición del metabolismo del fármaco; el estudio de éstos está hecho por Adams en 1975 en la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad de Purdue, West Lafayette, USA en 1975.

Otros estudios de esta índole son los hechos por Medleau (1990) en el Colegio de Medicina Veterinaria en la Universidad de Georgia, Athens, USA; Werner (1983) en el Colegio Veterinario de Gainesville, Florida, USA; y Hall (1993) en el Colegio de Medicina Veterinaria de Illinois, Urbana, USA; han trabajado en la busca de efectos tóxicos de la combinación sulfonamidas trimetoprim en perros y gatos y su asociación a piodermas e hipotiroidismo.

Watson (1990) ha hecho estudios sobre la toxicidad de los antibióticos en perros y en gatos en la Universidad de Sydney, Sydney Australia. Forsyth, et al (1990) se ha enfocado al estudio de los usos y efectos tóxicos de la gentamicina en gatos en la Universidad de California, Davis, USA.

Con la preocupación en la profesión Veterinaria de dar un adecuado tratamiento con antibióticos en las enfermedades infecciosas (bacterianas) de los perros y gatos, se creó el presente trabajo, dando un enfoque clínico para evitar reacciones incesables o agravar más el problema.

Debido a que los antibióticos tienen efectos tóxicos si son usados inadecuadamente o por la misma sensibilidad del paciente; la toxicidad se puede clasificar en tres tipos:

- a.) toxicidad relacionada con la dosis; ésta generalmente se puede predecir, teniendo que ver con la sobredosis o por el deterioro de las vías de eliminación del fármaco.
- b.) idiosincracia y reacciones alérgicas; ésta no se relaciona con la dosis y tampoco es posible predecirla, y se puede presentar a dosis terapéuticas y en el transcurso del tratamiento.
- c.) interacciones de los fármacos, la cual puede ser anticipada y prevenida que se da por antagonismos o sinergismos.

La toxicidad relacionada con la dosis es relativa a la clase química del antibiótico, manifestándose con el ataque a diversos órganos como en el caso de la neurotoxicidad, en la que los aminoglucósidos pueden dañar selectivamente al núcleo vestibular o al núcleo auditivo del octavo par craneal. Las penicilinas

pueden causar convulsiones si se aplican directamente al tejido nervioso.

Los fármacos nefrotóxicos pueden actuar de distintas maneras:

- a.) Disminuir la filtración glomerular y dañar los túbulos renales, como los aminoglucósidos, polimixinas y cefalosporinas.
- b.) Pueden causar desde nefrosis secundaria o cristaluria como las sulfonamidas.
- c.) Producir acidosis túbulo renal.

Los fármacos hepatotóxicos incluyen a la oxacilina y la eritromicina, que pueden provocar cambio de grasa del hígado en perros en la preñez. Los desórdenes hematológicos que incluyen a la neutropenia y trombocitopenia asociados al cloranfenicol según la dosis. La anemia hemolítica provocada por nitrofurantoina y sulfonamidas.

Algunos antibióticos pueden ser enterocolíticos, como son los de amplio espectro (clindamicina, clindamicina, ampicilina), dándose efectos tóxicos mediados por la alteración de la flora normal del intestino.

Las reacciones alérgicas de los antibióticos se pueden manifestar en una variedad de formas, incluyendo a la anafilaxia, urticaria, edema angioneurítico, enfermedad del suero (reacciones Ag-Ac) y eosinofilia (19,25,30).

Una gran parte de estas reacciones están influenciadas por una serie de factores como son los siguientes:

**EDAD.** - Los animales recién nacidos o muy jóvenes no poseen capacidad para metabolizar los fármacos, ya que se requieren aproximadamente 4 semanas para el desarrollo de este sistema. Los animales seniles son aún menos capaces de metabolizar los fármacos, debido a su incapacidad para sintetizar las enzimas que intervienen en la biotransformación.

**SEXO.** - Las diferencias en la biotransformación de los fármacos atribuibles al sexo sólo han sido demostradas en ratas. Normalmente, las ratas macho poseen mayor actividad de su sistema microsomal enzimático que las hembras, tal vez debido a la acción de las hormonas sexuales masculinas.

**ESTADO NUTRICIONAL.** - Este ejerce un marcado efecto sobre la actividad del sistema microsomal enzimático, por lo cual animales mal nutridos o en inanición presentan baja actividad metabólica de los fármacos en comparación con animales bien alimentados.

**PESO.** - Es importante considerar que la tasa metabólica de un individuo obeso será virtualmente idéntica a la de un individuo

normal. Sin embargo, el obeso será difícil de anestesiar, porque la grasa acumula anestésico y los niveles en Sistema nervioso central no serán adecuados, además se tenderá a sobredosificar porque la dosis en función del peso será mayor. Por otra parte, los animales esbeltos son más susceptibles a las intoxicaciones agudas con insecticidas organoclorados y organofosforados porque no poseen capacidad de almacenaje en grasa y los niveles en sangre serán altos.

ESPECIE.- La diferencia más significativa entre especies es la de la biotransformación en los gatos domésticos, esta especie en particular posee poca capacidad enzimática, y sus mecanismos de conjugación con ácido glucurónico son muy pobres, por lo que fármacos que necesiten conjugarse para facilitar la excreción, son potencialmente tóxicos para éstos, o son de excreción retardada (19.25.30).

## P E N I C I L I N A S

PENICILINAS NATURALES	VIAS DE ADMINISTRACION	DOSIS
Penicilina G Sodica	(IM, SC)	40,000 U.I./Kg
Penicilina G Procainica	(IM, SC)	40,000 U.I./Kg
Penicilina G Benzatinica	(IM, SC)	40,000 U.I./Kg
<b>PENICILINAS SEMISINTETICAS</b>		
Oxacilina	Oral	10mg/Kg C/6hrs.
Ampicilina	Oral	10mg/Kg C/6hrs.
Amoxicilina	Oral	10mg/Kg C/6hrs.
<b>PENICILINAS SINTETICAS</b>		
Dicloxacilina	(Oral,IM)	4-10mg/Kg C/6hrs.

Las penicilinas no estan recomendadas en pacientes con falla de la función renal, en las que hay que reducir las dosis, al igual que los animales jóvenes, ya que después de una dosis normal en éstos, la concentración puede persistir más allá del periodo deseado (3,16).

La penicilina no debe usarse tópica, hasta que se haya establecido un diagnóstico bacteriológico y sólo si no pueden usarse otros agentes antimicrobianos no sistémicos.

La reacción alérgica local es muy evidente en el ojo del perro cuando es sensibilizado con penicilina por medicación interna anterior a una aplicación sistémica. (3,15).

Las reacciones de hipersensibilidad provocadas por penicilinas son semejante a urticaria, fiebre dolor articular y puede haber anafilaxis aguda inmediatamente después de la administración en los perros y gatos (5,27).

Las sales de penicilina G, no se usan comúnmente por vía oral a causa de su descomposición e inactivación por la acidez gástrica.

La administración de fármacos anticolinérgicos (tales como la atropina) retrasará el vaciado gástrico y aumentará la destrucción de las penicilinas administradas por vía oral (5,16,21).

Las penicilinas de actividad intestinal potencian la acción de los anticoagulantes al deprimir la producción de vitamina K por parte de la flora intestinal (18).

La penicilina G potásica debe administrarse por vía intravenosa con cierta cautela, especialmente si está presente hipercalemia. La sal sódica de penicilina G puede también contribuir a la carga de sodio en casos de insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo que puede haber signos neurológicos y convulsiones.

El desplazamiento de las penicilinas desde los sitios de conjugación con proteínas plasmáticas y la demora de la secreción tubular ocurren cuando se administran fármacos como los salicilatos, fenilbutazona, sulfonamidas y otros ácidos débiles concomitantemente (18,27).

Dosis elevadas de penicilinas parenterales provocan retención de sodio (la carbencilina contiene mucho sodio), no usarlas en casos de colestasis ya que se eliminan por bilis (22).

Los preparados de penicilina con excipiente acuoso, como el estearato de aluminio están contraindicados porque producen únicamente un bajo nivel sanguíneo del fármaco y no se puede utilizar cuando terapéuticamente se precisan concentraciones altas.

La administración de grandes dosis de penicilina con estreptomycinina pueden provocar toxicidades agudas o muerte, así como epilepsias y alteración cerebral (13,30).

Las penicilinas medicadas por más de 4 días en perros puede producir irritación de la garganta o faringitis (15,26).

Con la terapéutica oral por ampicilina pueden producirse superinfecciones por Enterobacter, Pseudomonas o Candida; necesitándose la reducción de la dosis o la sustitución por otro fármaco antibacteriano.

La absorción de ampicilina es reducida por la presencia de alimentos. La ampicilina y penicilina G son incompatibles con otros muchos fármacos y soluciones, por lo que no deben mezclarse (3,18,24).

## CEFALOSPORINAS

Estas se clasifican en:

1ª Generación: Cefalotina, cefazolina, cefabirina, cefradina, cefalexina, cefadroxil, cefradina.

2ª Generación: Cefamadol, cefoxitina, cefuroxima, cefaclor.

3ª Generación: Cefotaxime, ceftizoxima, moxalactam, cefoperazona.

Las dosis para perros y gatos es de 14-30mg/Kg cada 4 hrs. por vía oral.

Las cefalosporinas no se deben mezclar con otros fármacos, con soluciones con iones, agentes oxidantes, metales pesados, luz, humedad, temperatura elevada, etc. Desecadas y a temperatura ambiente pueden durar uno o dos años en almacén.

Las cefalosporinas se difunden muy difícilmente al S.N.C., por lo que no son aconsejables para el tratamiento de infecciones a este nivel (30).

La administración prolongada de cefaloridina puede causar anemia en gatos.

Las cefalosporinas inducen, junto con furosemida, una toxicidad renal más marcada. También se ha comprobado este efecto tóxico en el diurético ácido etacrínico, la clorotiazida, y la hidrociorotiazida (18,30).

La administración de ciertas cefalosporinas (ceftazidima y la cefsulodina) por vía I.M. e I.V., pueden producir trombosis y dolor.

En gatos tratados con cefalexina, se han descrito vómito, diarrea y fiebre medicamentosa (5,19).

Generalmente si se administran por vía I.V. pueden producir flebitis e I.M. una miositis, y cuando se dan oralmente produce irritación gastrointestinal que causaràn diarrea y vómito.

Las cefalosporinas inducen discrasias sanguíneas, resultado de un inmunomediador de destrucción de células sanguíneas y toxicidad de la médula ósea. Esta toxicidad se da en perros cuando se dan altas dosis o dosis prolongadas, y hay efecto irreversible cuando se retira un tratamiento (28).

La cefalotina y la cefazolina provocan una falsa glucosuria y son incompatibles con sueros.

La cefaxitina provoca reacciones alérgicas. Mientras que el cefamandol no es recomendable usarlo en casos de colestasis.

Todas las cefalosporinas dadas a dosis reducidas pueden ser nefrotóxicas (11,22).



## A M I N O G L U C O S I D O S

Dentro de este grupo se encuentran los siguientes fármacos:

Estreptomina  
Gentamicina  
Kanamicina  
Amikacina  
Neomicina

La dosis promedio para todo este grupo en perros y gatos varía de 4 a 10 mg/Kg de peso, cada 12 a 24 horas evitando la aplicación por tiempos prolongados.

Los aminoglucósidos no están recomendados en pacientes con una función renal alterada. Además estos antibióticos son ototóxicos que dañan selectivamente al núcleo vestibular o al auditivo del octavo nervio craneal; así como también pueden ser nefrotóxicos y disminuir la velocidad de filtración glomerular y dañar los túbulos renales (4,7,16,22,26,27).

Los aminoglucósidos administrados con furosemida pueden tener efectos acumulativos y provocar pérdida de la audición. Y la interacción de éstos con fármacos como: cefaloridina, cefalotina, polimixina, anfotericina B, provocan nefrotoxicidad; también los agentes curarizantes o anestésicos pueden producir bloqueo neuromuscular (16,18,19,21).

La interacción de los fármacos mencionados con los antibióticos aminoglucósidos para bloquear la conjunción mioneural e impedir la liberación de acetilcolina de las terminaciones de los nervios motores. Este efecto parecido al del curare resulta de una parálisis de los músculos esqueléticos con apnea. Se observa comúnmente al administrar neomicina o polimixina a los animales durante la cirugía; por lo que hay que evitar el uso de aminoglucósidos en pacientes que reciben agentes anestésicos, relajantes musculares, quinidina, prometacina o citrato de sodio (trasfusiones de sangre) (4,16,27).

La función renal debe ser vigilada durante un tratamiento con aminoglucósidos. La poliuria, disminución de la osmolaridad urinaria, proteinuria, enzimuria, cilindruuria y aumento de la excreción fraccional de sodio indican nefrotoxicidad por aminoglucósidos (18).

Varios factores predisponen a la nefrotoxicosis por aminoglucósidos, incluso la edad, ya que el animal joven es más

sensible (especialmente en cachorro neonato) que el animal más

viejo; otras consideraciones incluyen el compromiso de la función renal, la dosis total, la duración del tratamiento, la deshidratación y la hipovolemia; la acidosis, enoxtosemia grave, exposición a otras nefrotoxinas potenciales como metoxiflurano, anfotericina B, y algunas cefalosporinas (15,27).

El gato es especialmente sensible a los efectos de los aminoglucósidos, sobre todo la estreptomina cuando se administra a grandes dosis (6,7,13,19,23).

En perros que los aminoglucósidos no deben administrarse excepto bajo circunstancias extremas. No deben instilarse en el oído a menos que la membrana timpánica se encuentre intacta, para evitar que el agente se difunda dentro del oído interno donde pueda causar oído (3,5,15,18,27).

No se deben administrar con fármacos potencialmente ototóxicos o con diuréticos de acción sobre el asa de Henle (furosemida, ácido etacrínico). El potencial ototóxico es mayor para la gentamicina y neomicina (27).

Puede haber trastornos del S.N.C. y hasta convulsiones después de una administración intravenosa rápida, sobre infección cuando se usen tópicamente o por vía oral en el neonato (18).

No administrar aminoglucósidos cuando se da una terapia de sustitución para hidratar al animal.

Los aminoglucósidos pueden causar hipersensibilidad, prurito, eczema, discrasias sanguíneas, angioedema o shock anafiláctico y dermatitis exfoliativa. Su uso está restringido para perros y gatos para el tratamiento de infecciones causadas por Proteus, ya que se necesitan tratamientos largos de más de 5 días, pudiendo causar oído hepático y renal, disturbios cerebrales y del laberinto auditivo.

Se ha visto que cuando se han utilizado relajantes musculares como preanestésicos y se administra kanamicina, puede aparecer parálisis respiratoria, por el efecto curariforme que causan en la placa neuromuscular (19,27).

La neomicina no debe usarse sistémicamente, su utilización se limita a preparaciones tópicas, oftálmicas e irrigaciones. La utilización prolongada de neomicina en el tratamiento de infecciones entericas puede provocar mala absorción o sobreinfecciones.

La administración intravenosa de neomicina en los perros aumenta la eliminación del calcio urinario por lo que se recomienda que los animales afectados de hipocalcemia post-parto no se traten con neomicina por vía parenteral (3,15,19,21,24).

En gatos la neomicina administrada sistémicamente, puede causar insuficiencia respiratoria aguda, o puede desarrollarse intoxicación crónica con lesión renal (3).

La inyección intravenosa de estreptomicina de 220 a 440 mg/Kg de peso en perros causa un descenso irreversible de la presión sanguínea, debido probablemente a la depresión del centro vasomotor. Si la estreptomicina y dihidroestreptomicina se administran al gato de manera continua se produce un daño permanente en los órganos vestibulares. La lesión está limitada al oído interno (3,15,26,30).

Dosis terapéuticas de estreptomicina y dihidroestreptomicina pueden provocar náuseas, salivación, vómitos y ataxia; y que dosis mayores originan inquietud, disnea y pérdida de concentración en el gato (13,5).

La gentamicina no se administra oralmente, puesto que tiene una mala absorción en el tracto gastrointestinal. No debe usarse para la administración tópica porque pueden desarrollarse organismos resistentes que harían inútil su uso para la terapéutica general.

En gatos la inyección intramuscular de gentamicina diaria de 20 a 60 mg/Kg de peso produce alteraciones de la función vestibular, se han observado muertes después de 7-10 días.

La gentamicina pasa la placenta y puede inducir alteraciones renales y ototoxicidad en el feto. Su uso en animales en gestación está contraindicado (3,5,13,23,30).

## TETRA CICLINAS

Las tetraciclinas pueden producir una metamorfosis grasa fulminante en el hígado de las perras en gestación avanzada. Es un estado mortal que no se observa en perros o perras no gestantes.

Administradas durante la preñez o en el periodo neonatal provoca una hiperplasia del esmalte de los dientes o interferir con el crecimiento de los huesos largos (16,21).

Por lo que se dice que las tetraciclinas causan quelación del calcio en los dientes y huesos, por lo tanto se incorporan a estas estructuras inhibiendo la calcificación y causando decoloración parda o amarillenta. A concentraciones muy elevadas trastornan el proceso de cicatrización de los huesos fracturados, además de inhibir el crecimiento de huesos y dientes (5,18,21,20,26).

Las tetraciclinas inhiben las enzimas microsomales del hígado que metabolizan una gran variedad de drogas. Si se administra una segunda droga farmacológicamente activa, en un paciente, se modificaría la farmacocinética de la segunda conduciendo en esta forma a un efecto acumulativo o prolongado.

Se aumenta el tiempo de sueño con los barbitúricos como el resultado de que se prolonga la recuperación de la anestesia (16,21).

Las tetraciclinas pueden causar trastornos gastrointestinales después de la administración oral o parenteral o bien infecciones persistentes cuando se aplican tópicamente, como por ejemplo en el oído.

La inyección intravenosa rápida de una tetraciclina puede causar hipotensión y colapso súbito.

El uso combinado de glucocorticoides con tetraciclinas, con frecuencia causa pérdida significativa de peso, especialmente en los animales con anorexia. (16,30).

Las tetraciclinas también son potencialmente nefrotóxicas y están contraindicadas (excepto el uso de la doxicilina) en problemas de insuficiencia renal.

La administración de productos tetraciclínicos vencidos pueden causar nefrosis tubular aguda.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilización, como en los gatos que pueden presentar una reacción de "fiebre medicamentosa" con frecuencia acompañada de vómito, diarrea, depresión e inapetencia (18).

La absorción de las tetraciclinas por el tubo gastrointestinal es reducida por la leche, productos lácteos y alimentos (menos para la oxitetraciclina y minociclina). Los antiácidos, caolin y preparados de hierro. Las tetraciclinas pierden gradualmente su actividad cuando se diluyen en líquidos de infusión y si se exponen a la luz ultravioleta (2,16,18,24).

Las vitaminas del complejo B, especialmente riboflavina, aceleran esta pérdida de actividad en líquidos de infusión. Las tetraciclinas así mismo se unen a los iones de calcio presentes en la solución de ringer.

La anestesia con metoxiflurano combinada con tratamiento a base de tetraciclinas puede causar manifestaciones nefrotóxicas.

Los inductores de enzimas microsómicas, como el fenobarbital y la fenitoina acortan las vidas medias plasmáticas de minociclina y doxiciclina.

Investigadores han indicado que la administración de tetraciclina por vía endovenosa aumenta el contenido de grasa en hígado en animales de experimentación.

Se han observado vómitos ocasionales en el perro tratado diariamente con inyección endovenosa de tetraciclina superior a 50 mg/kg de peso durante 17 días (15).

La inyección intraarticular de tetraciclina u oxitetraciclina han producido respuestas inflamatorias y están por ello contraindicadas (3).

La administración de tetraciclinas puede provocar una estomatitis, así como la posibilidad de que origine problemas hepáticas o provocar una pancreatitis (5,22,26).

Dosis altas de tetraciclina en el perro puede provocar lagrimeo, rascamiento de la cara, depresión, emesis, diarrea, bradicardia, oliguria o anuria, o ambas (13).

Dosis convencionales de tetraciclina y oxitetraciclina dadas por vía oral en gatos pueden provocar diarrea, cólico, emesis depresión, fiebre y anorexia (23).

La clortetraciclina no está recomendada en casos de colestasis, ni en hembras gestantes, o en casos de falla renal porque puede provocar uremia, ya que se incrementa la urea nitrógeno en suero (4,22).

No debe utilizarse en animales gestantes o cachorros en desarrollo, ya que en las gestantes produce decoloración osca y

#### lesiones dentales en los cachorros (4):

Pueden provocar hipersensibilidad y toxicidad en los tratamientos prolongados por más de 5 a 7 días, produciendo disturbios gastrointestinales, necrosis en los sitios de la inyección, hipertermia, decoloración dental (si es dado a neonatos o durante la gestación), trastornos hepáticos, disfunción renal y discrasias sanguíneas. Presenta efectos antianabólicos y de excreción dilatada (excepto doxicilina), por eso está contraindicada cuando el animal tiene problemas renales (4).

## C L O R A N F E N I C O L

Este antibiótico está restringido en la actualidad para uso humano, pero sigue habiendo presentaciones comerciales importadas y para uso oftálmico.

Este antibiótico no está recomendado en pacientes con disfunción hepática.

El cloranfenicol puede suprimir la formación de anticuerpos e interferir con el desarrollo de una inmunidad activa. Sería conveniente no inmunizar a los perros o los gatos durante un período de tratamiento con cloranfenicol, si no hasta que se aclare esta situación (3,16,18).

En perros dosis elevadas de 225 mg/Kg de peso se observa efectos hematológicos leves. Estas discrasias sanguíneas también pueden observarse en animales neonatos susceptibles que reciben dosis de cloranfenicol normales para adulto.

Pueden ocurrir trastornos gastrointestinales durante un tratamiento (18).

Debido a su capacidad para inhibir la síntesis proteica, la aplicación tópica excesiva en las heridas puede demorar la cicatrización. Los signos adversos con frecuencia se asocian con las preparaciones a base de propilenglicol, con la infusión intravenosa rápida, pueden causar colapso, hemólisis y muerte.

Con parbitúricos se aumenta el tiempo de sueño, por lo que se retarda el tiempo de recuperación de la anestesia o puede haber muerte (16,18,21,23,33).

Contraindicado se dan dosis poco elevadas, que los cursos terapéuticos se limiten a 7 días, que las dosis se reduzca para los animales neonatos, que se reduzca en pacientes con insuficiencia hepática y que no haya evidencia de depresión previa de la médula ósea.

El cloranfenicol es capaz de prolongar sustancialmente la duración de la acción de varias drogas administradas con comitantemente. Es probable que ocurran efectos tóxicos francos si se repite la administración. Efectos de tales fármacos incluyen: pentobarbital, codeína, fenitoína, antiinflamatorios no esteroides y cumarinas, además de anticoagulantes e hipoglucemiantes (16,13,24).

En combinación con sulfametoxipiridazina, el cloranfenicol puede causar lesión hepática. El cloranfenicol demora también la respuesta de la anemia al hierro, ácido fólico y vitamina B12.

Interfiere con las acciones de muchos compuestos bactericidas, como las penicilinas, cefalosporinas y

aminoglucósidos: estas combinaciones no deben de usarse en la mayoría de las circunstancias. Las soluciones acuosas de succinato sódico de cloranfenicol no deben mezclarse con otras preparaciones antes de la administración debido a una incidencia elevada de incompatibilidad (3,18,26).

Debido a los riesgos y a los posibles efectos tóxicos, se sugiere que este fármaco se restrinja a enfermedades en las que no se disponga de otro agente antibacteriano. Por tanto, la utilización del cloranfenicol en la práctica de los pequeños animales parece estar justificada en el tratamiento de la panleucopenia felina y en las infecciones del ojo (21).

La inyección intravenosa rápida de cloranfenicol con propilenglicol causa una reacción de choque en la perra (15).

El cloranfenicol administrado a la madre puede causar supresión de la médula ósea en animales lactando.

Tiene absorción reducida en fetos debido a la carencia de lipasas gastrointestinales, y por ello la eliminación es prolongada en el recién nacido (14).

Si se administra por largos periodos de tiempo a los pacientes, debe controlarse la posibilidad de alteraciones serias de la hematopoyesis.

Cuando los gatos reciben dosis de 50 mg/kg de peso por vía intramuscular divididas, se desarrolla un síndrome grave, depresión intensa y diarrea terminal. Los animales muestran aplasia grave de la médula ósea con leucopenia (3,13, 23).

No administrarse este producto a hembras gestantes ya que puede producir muerte fetal y no usarlo en casos de colestasis (22,26).

Los efectos tóxicos más frecuentes con cloranfenicol son: inapetencia, diarrea, depresión, vómito, anemia y ataxia.

El cloranfenicol, es uno de los medicamentos no selectivos en el gato, ya que produce toxicidad hematopoyética. La administración de la dosis recomendada en el gato (50mg/Kg) causa depresión del S.N.C., inapetencia, pérdida de peso y leucopenia (4).

El cloranfenicol puede aumentar los niveles sanguíneos de fenitoína y producir signos de toxicidad en perros con tratamiento a base de difenilhidantoina por vía oral (7).



## S U L F O N A M I D A S

Las sulfonamidas tienden a precipitarse, por lo que no están recomendadas en pacientes con función renal alterada.

La administración continua de sulfonamidas no es aconsejable. Compuestos como el sulfatiazol (vida media de eliminación 1-2 hrs) no puede usarse en la terapia intravenosa, puesto que el riesgo de daño renal se presenta, comúnmente con dosis intravenosas tan bajas como 32.5 mg/Kg de peso vivo (3,22,36).

Las soluciones fuertemente alcalinas de sales sódicas de sulfamidas producen irritación tisular y necrosis cuando se administran intramuscular y subcutáneamente, aunque pueden administrarse por estas vías preparados sulfamidicos con pH neutro.

Aunque las sulfamidas se absorben rápidamente después de la inyección intraperitoneal, debe evitarse este uso con soluciones altamente alcalinas.

La aplicación tópica de sulfonamidas para el control de infecciones en heridas no debe tomarse en consideración, puesto que la sangre, el pus y los productos de destrucción celular existentes en el foco de la herida disminuyen grandemente la actividad antibacteriana del fármaco. En ciertos casos, las sulfamidas aplicadas tópicamente pueden inhibir la cicatrización de las heridas (3,18).

La sulfonamida puede producir cianosis en perros cuando se administra durante un largo período de tiempo.

La sulfadiazina con trimetoprim no debe usarse más de 14 días. Esta contraindicada en perros con trastornos hepáticos acusados, y discrasias sanguíneas y en aquellos con reconocida sensibilidad a las sulfas (3).

Las manifestaciones tóxicas agudas pueden observarse después de la administración intravenosa demasiado rápida, o si se inyecta una dosis excesiva.

Las soluciones de sulfonamidas son incompatibles con líquidos que contienen calcio u otros polifones, así como con otras muchas preparaciones. Los antiácidos tienen a inhibir la absorción gastrointestinal de las sulfamidas. La acidificación urinaria aumenta el riesgo de cristaluria; algunas sulfamidas actúan como inhibidores de enzimas microsómicas, que pueden dar lugar a manifestaciones tóxicas de los fármacos administrados con comitantemente como la fenitofina (16).

El tratamiento con sulfonamida puede dar lugar a concentraciones sanguíneas elevadas de bilirrubina, urea, nitrógeno, metahemoglobina, eosinófilos, bromosulfaleína, globina, aspartato aminotransferasa sérica y aminotransferasa alanínica sérica, esto es importante porque puede alterarnos las pruebas de laboratorio (16,15).

La administración prolongada de trimetoprim a concentraciones razonablemente elevadas causa defectos de la maduración en la hematopoyesis a causa de reducción de la síntesis del ácido fólico (18).

Una dosis masiva de una sulfonamida administrada por vía oral en el perro estimula el S.N.C., provocando carreras sin finalidad, parálisis espástica, convulsiones, coma y diversos efectos intermedios, entre ellos hiperestesias, vómitos y vertigos (15).

La sulfasalacina no se ha establecido dosis segura para gatos, efectos adversos poco frecuentes: vómito, anemia hemolítica, leucopenia, ictericia, queratoconjuntivitis seca (14).

La interacción de sulfonamidas con anticoagulantes orales, prolonga el efecto del anticoagulante.

Cuando se realiza una aplicación prolongada de sulfonamidas se manifiesta una intoxicación crónica en la cual el gato va a presentar: anorexia, depresión y desmedramiento (5,20).

La asociación de sulfonamidas en Doberman Pinschers puede inducir poliartritis, anemia, trombocitopenia, glomerulonefritis, rinitis, erupciones en piel y fiebre.

El uso de la sulfasalazina durante el tratamiento de colitis puede asociarse a una alta incidencia de queratoconjuntivitis seca, particularmente en West Highland White Terries (6).

Si se administra salicilatos se puede intensificar el efecto de las sulfonamidas.

Si al tratar con sulfas se administra PABA, se inhiben los efectos de éstas (26).

En gatos, se recomienda únicamente el uso combinado de sulfas y trimetoprim. En cuanto a su toxicidad, esta combinación de fármacos es bien tolerada por los felinos más sin embargo, puede producir anemia megaloblástica, causada por deficiencias del ácido fólico (19).

Los siguientes efectos de toxicidad se dan con las

sulfonamidas que son absorbidas en el tracto gastrointestinal:

a.) Intoxicación aguda: por vía oral es causada cuando se dan dosis masivas en perros, causando excitación del S.N.C., carreras intempestivas, parálisis, convulsiones, vómitos y coma.

b.) Intoxicación crónica: se da por la acumulación de las sulfonamidas en la orina, provocando cristaluria que puede ocasionar desgarres en las mucosas, cálculos que pueden obstruir los túbulos colectores, pelvicilla renal y uréteres.

Los signos son: hematuria, cilindruria, albuminuria, cólico renal, oliguria, anuria e hidronefrosis, pudiendo llegar hasta la muerte del animal, por lo que la terapia a base de sulfonamidas se deberá suspender en los primeros signos (19).

Los tratamientos de trimetoprim-sulfadiazina en perros puede causar poliartritis en tratamientos orales (34).

Trimetoprim con sulfonamida provoca erupciones en piel que se caracteriza por una dermatitis pustular o eritema multiforme cuando se dan tratamientos prolongados (20).

El trimetoprim-sulfametoxazol no está recomendado en pacientes con problemas en la tiroides ya que puede provocar hipotiroidismo en perros (12).

## MACROLÍDOS

Dentro de este grupo se encuentran los siguientes fármacos:

- Eritromicina
- Lincomicina
- clindamicina
- Óleandomicina
- Espectinomicina (no se usa en perros y gatos).

El estolato de eritromicina puede ser hepatotóxico y causar colestasis, también puede inducir vómito y diarrea, especialmente cuando se administran dosis elevadas (18).

Los macrólidos no deben usarse con cloranfenicol o las lincosamidas ya que pueden competir por los mismos sitios de unión ribosómica 50s. En un ambiente ácido la actividad del macrólido se deprime (15).

En ocasiones ocurren reacciones de hipersensibilidad. Estos antibióticos deben de evitarse en neonatos debido a su capacidad limitada para metabolizar fármacos a edad temprana.

Las lincosaminas tienen efectos neuromusculares aditivos con los agentes anestésicos y relajantes musculares. La caolin pectina impide su absorción desde el tracto gastrointestinal. Estos agentes no deben de combinarse con compuestos bactericidas o entre ellos mismos. (18, 24).

La lincomicina no se absorbe completamente en el intestino, y los niveles plasmáticos se reducen si el fármaco se administra con el alimento. (18).

El éster de estolato de eritromicina es mejor absorbido en forma oral, la hidrólisis es reducida en el feto, y la biodisponibilidad de forma incompleta. (14).

La lincomicina en pacientes con disminución de la función renal debe administrarse en dosis reducida y aumentar el periodo entre dosis sucesivas en la terapéutica de mantenimiento. (5).

El grupo de los macrólidos presenta poca toxicidad, pero se ha presentado hepatopatía colestásica cuando se utiliza la sal de estolato de eritromicina o de óleandomicina, pudiendo resultar en un incremento de la bilirrubina y de enzimas hepáticas (19).

En el sitio en el que se presentan más efectos secundarios es en el tracto gastrointestinal alto, en forma de anorexia, náuseas, vómito y diarrea (19).

## P O L I M I X I N A S

Folimixina B inyectada en perros por vía I.V., en dosis de 1 a 3 mg/Kg restringe la filtración glomerular y reduce el volumen de la orina.

Perros a los que se les administró una dosis de 8 mg/Kg de peso por vía I.V., murieron de insuficiencia respiratoria aguda.

Una dosis de 5 mg/Kg de peso de polimixina B o de sulfametato (administrado la mitad de la dosis por vía I.V. y la otra por vía I.M.) produjo una elevada toxicidad, pero una dosis de 2.5 mg/Kg de peso tuvo un efecto nefrotóxico mínimo.

Dadas oralmente se absorben pobremente y con ello no producen altas concentraciones en sangre (24,27).

Las grandes dosis de polimixinas por vía oral causan diarrea, vómito y náuseas. Cuando es por vía parenteral cause vértigo, ataxia, miastenia, disnea y nefritis; pudiendo causar bloqueo neuromuscular que desencadena paro respiratorio y daños renales severos, por lo que se recomienda su uso únicamente en casos de pseudomoniasis que es difícil de tratar con otros antimicrobianos (19).

## NITROFURANOS

Ningún nitrofurano es eficaz sistémicamente. Estos agentes o bien se absorben en absoluto desde el tracto gastrointestinal o se eliminan tan rápidamente que alcanzan concentraciones inhibitorias solamente en la orina.

Dosis excesivas de derivados de nitrofuranos incluyen afección del S.N.C. (excitación, temblores, convulsiones, neuritis periférica), trastornos gastrointestinales, poca ganancia de peso y depresión de la espermatogénesis. También puede ocurrir una variedad de reacciones de hipersensibilidad.

La nitrofurantoina administrada en dosis usuales puede provocar reacciones secundarias como náuseas, vómito y diarrea.

Los pacientes con trastornos de la función renal tienen predisposición a polineuritis. En los animales muy jóvenes se ha observado a veces decoloración amarilla de los dientes.

Por todo ello los nitrofuranos administrados en perros y gatos causan frecuentemente náuseas y vómito (18,27).

## QUINOLONAS

No utilizar este fármaco en animales menores de un año, ya que se ha encontrado que aumentando la dosis o aun en dosis normales puede llegar a producir problemas en el punto de osificación de los huesos (17,25,32).

Se ha observado que una dosis repetida durante un tratamiento prolongado puede provocar alteraciones cartilaginosas en ciertas razas de perros y aparentemente es una respuesta de idiosincrasia. Especialmente en perros y gatos menores de 5 meses (1,2,3,6,31,32,35).

Las altas concentraciones extras en orina por las fluoroquinolonas son poco solubles en orinas de pH ácido, trae como resultado la formación de cristales las cuales son responsables de las lesiones renales. Este tipo de lesión se presenta en animales carnívoros y animales con lesión renal (25).

El ácido nalidixico administrado a perras gestantes durante 14 días puede provocar muerte del animal (3,24).

En gatos dosis superiores a 6.5 mg/Kg de peso les produjeron convulsiones psicomotoras y excitación de S.N.C. (24).

Después de un tratamiento con ácido nalidixico y fluoroquinolonas se ha observado lesiones cartilaginosas en cachorros Beagle que causan alteraciones tan graves que hay que darle eutanasia (31).

Las quinolonas, están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad al ácido nalidixico, además se requiere de una buena hidratación del paciente; y altas dosis de este producto causarán cristalluria. No es recomendable su utilización en gatas gestantes (4).

## CONCLUSIONES

De acuerdo a la información obtenida; nos damos cuenta de que los gatos domésticos son una especie muy susceptible a los efectos colaterales y tóxicos de los antibióticos debido a sus deficiencias enzimáticas para la biotransformación de éstos, por lo que si se requiere dar medicación antibiótica debe hacerse una selección cuidadosa del producto a usar, en base a su espectro cuidando de dosificar correctamente, y estando alerta ante la presentación de cualquier efecto tóxico.

Los antibióticos menos tóxicos para perros y gatos son las penicilinas, tanto naturales, sintéticas y semisintéticas (Penicilina G, ampicilina, amoxicilina, dicloxacilina); por lo que vendrían a ser fármacos de primera elección, siempre y cuando actúen sobre el agente causal; en caso de resistencia bacteriana, o que no incluya en su espectro, se pueden usar tetraciclinas, macrólidos y más restringidamente los aminoglicósidos.



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

- 1.- Bayer.: Baytril broad: Spectrum antiinfective for the treatment of bacterial diseases in animals product information.
- 2.- Bayer.: Manual técnico.
- 3.- Booth, H.N., McDonald, D.J.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Edit. Acribia. 1985.
- 4.- Boletín informativo de médicos veterinarios especialistas en pequeñas especies. BINVEFE. Año 6. Monterrey N.L., Diciembre 1991.
- 5.- Chandler, A.E., Thompson, D.J.: Canine Medicine and Therapeutics. 3ª edición. Blackwell Scientific Publications. 1991.
- 6.- Chandler, A.E. and Hilder, A.D.R.: Feline Medicine and Therapeutics. Blackwell Scientific Publications. 1985.
- 7.- Chrisman, L.S.: Problemas Neurológicos en Pequeñas Especies. Edit. CECSA. 1987.
- 8.- Derwent Publications.: Animal Drug Therapy Monthly Update for Veterinarians: An update on antimicrobials; uses, modifications, and development. Vol.2, No.1, January 1992.
- 9.- Derwent Publications.: Animal Drug Therapy Monthly Update for Veterinarians: Autoimmune skin diseases in cats. Vol.2, No.1, January 1992.
- 10.- Forsyth, S.F., Ilkiw, J.E.: Effect of gentamicin administrations on the neuromuscular blockade induced by atracurium in cats. American Journal of Veterinary Research (1990) 51 (10) 1675-1678.
- 11.- Fox, R. Philip: Canine and Feline Cardiology. 1ª edición. Churchill livingstone. 1985.
- 12.- Hall, I.A., Campbell, K.L.: Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dog with pyoderma. Journal of the American Veterinary Medical Association (1993) 202 (12) 1959- 1962.
- 13.- Humphreys, D.J.: Toxicología Veterinaria. 3ª edición.

Edit. Interamericana. 1990.

- 14.- Hoskins, D. Johnny.: *Pediatría Veterinaria. Perros y Gatos.* Edit. Interamericana. 1993.
- 15.- Jones, Meyer L.: *Farmacología y terapéutica Veterinaria.* Unión Tipografica Editorial. Hispanoamericana. 1982.
- 16.- Kirk, W. Robert.: *Terapéutica Veterinaria Práctica. Clínica en Pequeñas Especies. Tomo 1.* Edit. CECSA. 1984.
- 17.- *La enrofloxacina como terapia en el tratamiento de piodermas en perros.*: Corona Trujillo, E. A.. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. 1988.
- 18.- *Manual Merck de Veterinaria.*: Edit. Merck & Co., Inc. 1988.
- 19.- *Manual sobre el uso de antimicrobianos en la clínica de pequeñas especies.*: Kaminer Tauber Manuel. Tesis de Licenciatura. UNAM. 1982.
- 20.- Medleau, L., Shanley, K.J.: *Trimethoprim sulfonamida-associated drug eruptions in dog.* Journal of the American Animal Hospital Association. (1990) 26 (3) 305-311.
- 21.- Martin, R.J.: *Terapéutica de pequeños animales.* Edit. Interamericana. 1971.
- 22.- Piñedo, C.; Gorraiz, J.M.: *Green Book del Veterinario. Pequeños Animales.* Edit. Marban. 1992.
- 23.- Pratt, W.Paul.: *Feline Medicine. 1a Edición.* American Veterinary Publication. 1983.
- 24.- Prescott, J.F.: *Antimicrobial Therapy Veterinary Medicine.* Blackwell Scientific Publication. 1988.
- 25.- *Recopilación bibliografica de los antibióticos más usados en Medicina Veterinaria y Zootecnia.* Lobato Olvera F., Tesis de Licenciatura. F.E.S.C.UNAM. 1992.
- 26.- *Revisión bibliografica sobre los efectos adversos causados por las sustancias antiinfecciosas más comunmente utilizadas en la clínica de las pequeñas especies.*: Rodríguez Lara M., Ruiz Rosales F. Tesis de Licenciatura. F.E.S.C.UNAM. 1986.
- 27.- Saunders, W.B.: *Infection diseases of the dog and cat.* Company 1990.

- 26.- Simpson, W.J.: Digestive disease in the dog and cat. Blackwell Scientific Publications, 1971.
- 29.- Strombeck, R.D.: Small Animal Gastroenterology. 2ª edición. Stonegate Publishing Company, 1970.
- 30.- Sumano López Hector.: Farmacología Veterinaria. Edit. McGraw Hill, 1987.
- 31.- Sumano López Hector.: Las quinolonas y fluoroquinolonas en la Medicina Veterinaria. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1990.
- 32.- Tratamiento de neumonías bacterianas en perros, mediante un nuevo quimioterápico: Enrofloxacin. yahez Nava M., Tesis de Licenciatura. F.E.S.C. UNAM, 1990.
- 33.- Watson, A.D.: A survey of antibacterial drug use in cats. Aust. Vet. Practit. 20 (4) Dec. 1990. 185-193.
- 34.- Werner, L.L.: Dog-induced immune hypersensitivity disorders in two dogs treated with trimethoprim sulfadiazine: case reports and drug challenge studies. Journal of the American Animal Hospital Association, (1983) 19 (5) 763-790.
- 35.- Vacutsem, P.M.: The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity and pharmacokinetic, clinical use in domestic animals and toxicity. Cornell Vet. 80, 173-186.
- 36.- Yoxall, A. T.: Pharmacological basis of small animal medicine. Blackwell Scientifics Publications, 1985.