

VALORACION DE LA SULFAETOXIPIRIDAZINA EN FLUIDOS ORGANICOS Y EN PRODUCTOS DE EXCRECION EN GANADO BOVINO

LÁCIDES SERRANO VEGA *

INTRODUCCION

Las sulfonamidas, que fueron los primeros agentes antibacterianos y que forman un grupo bastante grande dentro de las drogas sintéticas, fueron desplazadas durante algún tiempo por los antibióticos. Su reconocida utilidad y bajo precio (en relación con los antibióticos), ha permitido que sean usadas ampliamente en medicina humana y veterinaria, especialmente cuando se presentan problemas de resistencia y toxicidad, así como también de dosificación.

En virtud de ser drogas sintéticas y de no muy difícil fabricación, es necesario experimentar día a día los nuevos compuestos que se producen, con el fin de aumentar el número de éstos o de mejorar ciertas condiciones poco favorables de otros.

Dentro de los estudios experimentales, uno de los más importantes es la deter-

minación de los diferentes niveles sanguíneos alcanzados por la droga, en sus diferentes administraciones, ya que éstos representan un factor importante en su farmacodinamia y éxito clínico, así como también en la posología a seguir.

En el presente trabajo se averiguaron los niveles sanguíneos producidos por la administración intravenosa, en 15 animales, de la sulfonamida de la casa Cyanamid, denominada sulfaetoxipiridazina, cuya constitución química es semejante a la sulfametoxipiridazina.

Deseo dejar constancia de mi reconocimiento al doctor C. M. Stowe, cuyas sabias orientaciones y enseñanzas hicieron posible la ejecución de este trabajo; lo mismo que a la colaboración de los doctores Germán Díaz G. y Daniel Pacheco P., quienes pusieron a mi disposición el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional, en donde se ejecutó la mayor parte del mismo; asimismo al doctor Hernando Gutiérrez, quien facilitó los medios de trabajo de que disponen

* Una variación de este trabajo fue presentada por el doctor Lárides Serrano Vega como Tesis de Grado.

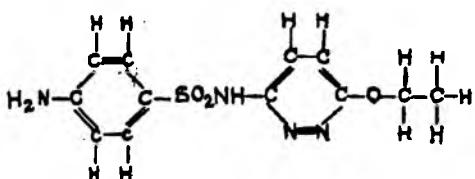
los Laboratorios de Fisiología de la Estación Experimental de Tibaitatá.

La Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y la Estación Experimental de Tibaitatá se encuentran situadas en la Sabana de Bogotá a una altura de 2.400 metros sobre el nivel del mar; el presente trabajo se hizo entre los meses de enero y abril de 1965.

MATERIALES Y METODOS

Materiales utilizados.

El propósito de la experiencia fue determinar los niveles sanguíneos después de la administración intravenosa de la sulfaetoxipiridazina de la casa Cyanamid, que responde a la siguiente fórmula química:



Para ello se usaron un total de 15 animales de la raza Holstein Friesian, clínicamente sanos. Se dividieron en tres lotes de acuerdo a su peso y estado fisiológico. El primero estuvo compuesto por 6 vacas secas cuyo peso promedio fue 562 kilos, siendo el máximo 655 y el mínimo de 363 kilos. El segundo lote lo formaron 5 novillas, cuyo peso promedio estuvo en 267 kilos; el máximo de 282 kg. y mínimo de 242 kg.; por último, el 3º fue integrado por 4 terneras, que fluctuaron entre 178 y 103 kg., promediando 140 kg.

La administración de la droga se hizo por vía intravenosa, usando un aparato de venoclisis, en soluciones al 25%; el

tiempo empleado en inyectar la solución total era de unos 15 minutos o algo más. La dosis utilizada fue de 200 mg./kg.

Las muestras de sangre se recogieron en tubos de ensayo que contenían como anticoagulante una pequeña cantidad de oxalato de sodio en polvo; no se usó la dilución, porque la concentración de la droga sufre modificaciones. La sangre fue obtenida mediante punción de la vena yugular con agujas de calibre 15 a 18, y la cantidad fue de 10 a 20 centímetros cúbicos a la 1, 2, 4, 7, 12, 24, 30, 36, 48 y 72 horas después de la administración de la sulfonamida.

La sulfonamida presente en las muestras obtenidas fue determinada por el método de Bratton y Marshall (2-9), comparando la intensidad de color en las muestras con soluciones standard preparadas a concentraciones de 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 15.0 y 20.0 mg.%. Los standard estuvieron preparados en la misma forma que los desconocidos, esto es, en plasma, leche o orina o agua.

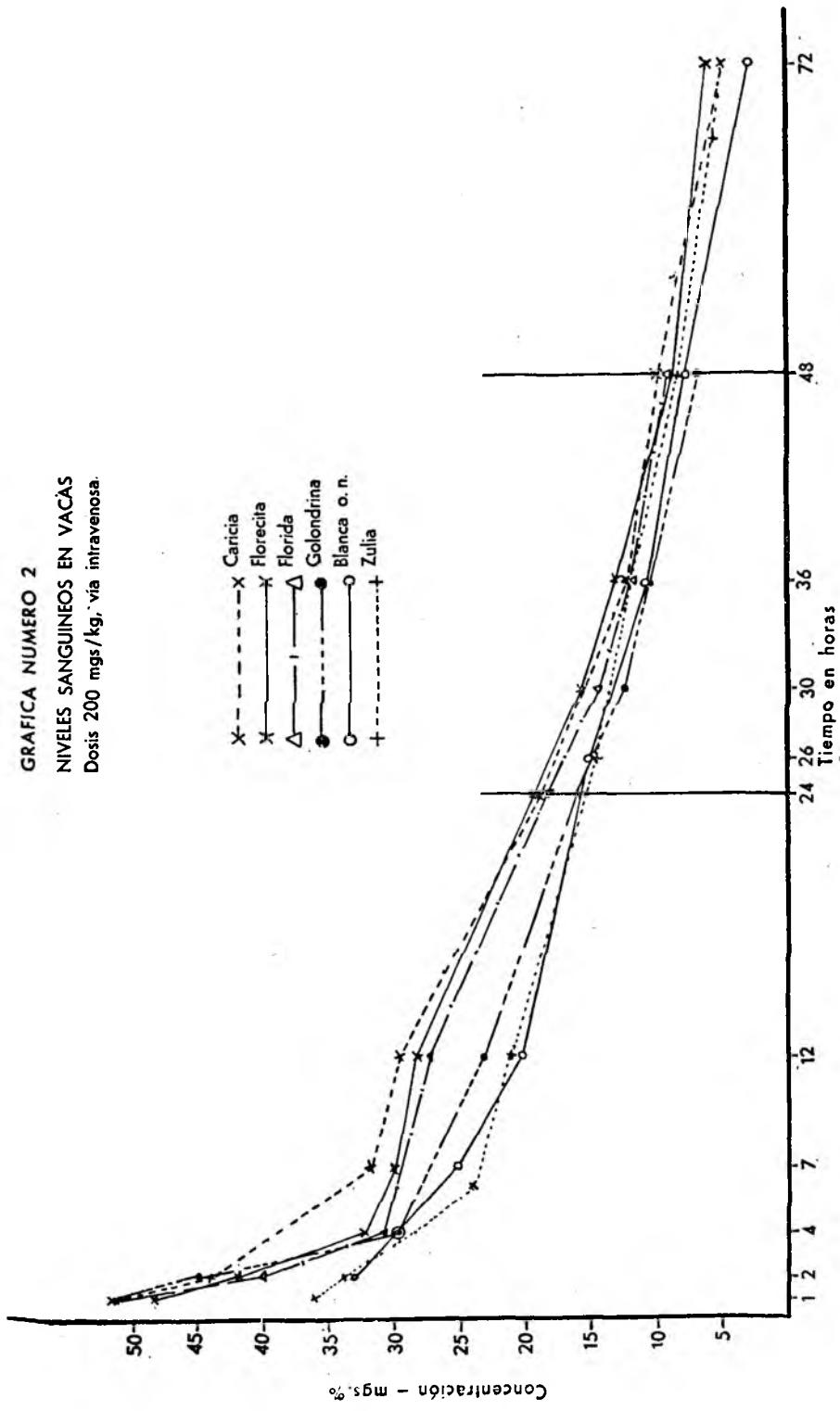
Se usaron un fotómetro Leitz y un espectrofotómetro Beckman modelo B, para medir la densidad óptica, con longitud de ondas de 535 y 542 milimicrones respectivamente.

Las soluciones standard se hicieron con sangre tomada de los animales antes de proceder a inyectar la droga. Tanto las muestras de concentración desconocida de la droga como los standard se prepararon por duplicado.

La excreción urinaria, en 24 horas, se hizo con dos terneras del último grupo, las cuales estuvieron confinadas durante este período en jaulas para estudio de metabolismo. La orina se recogió en su totalidad mediante tubos de caucho especialmente adaptados a la región vulvar y perineal del animal en uno de sus extremos, mientras el otro descansaba en

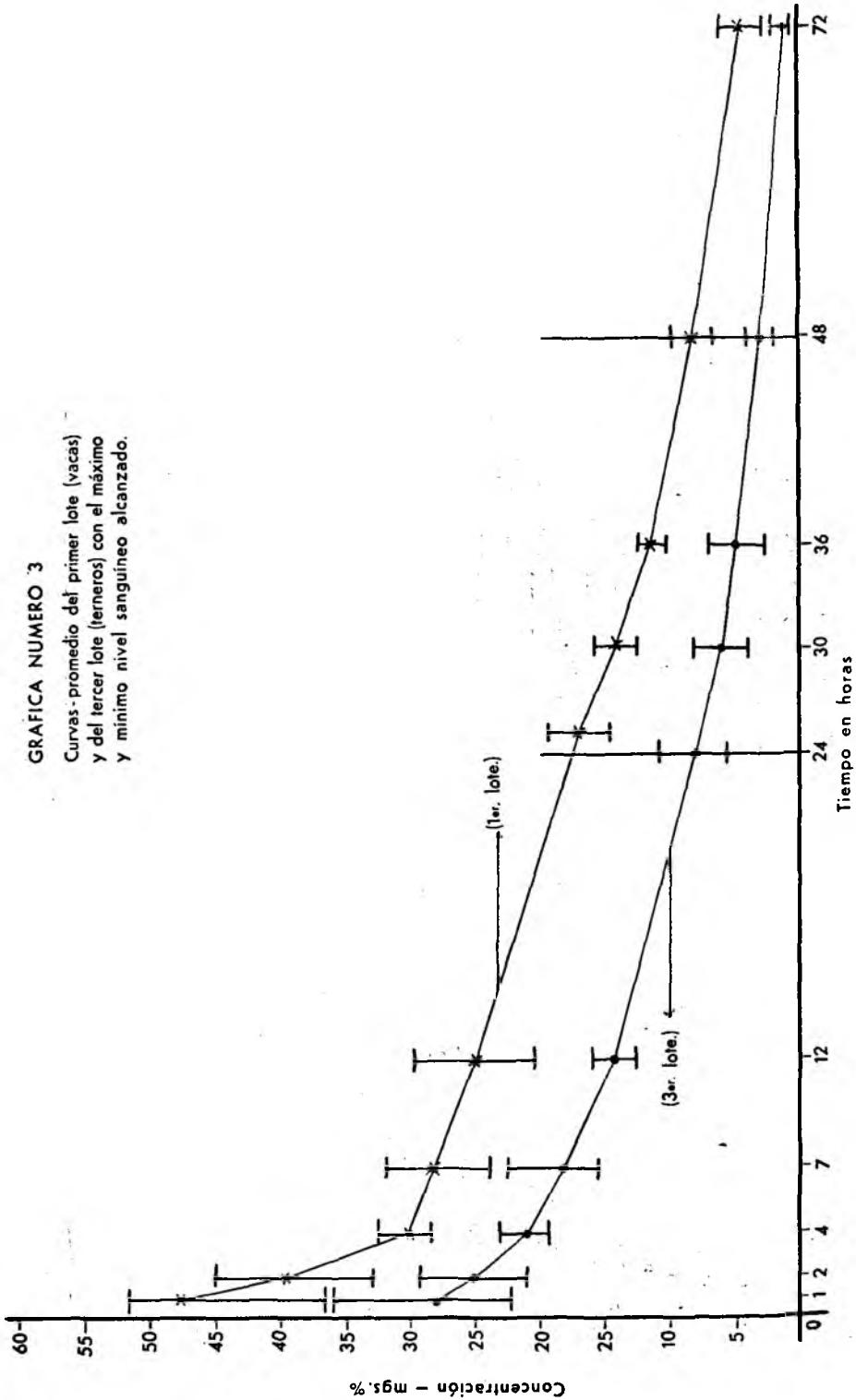
GRAFICA NUMERO 2

NIVELES SANGUINEOS EN VACAS
Dosis 200 mgs/kg, vía intravenosa.



GRAFICA NUMERO 3

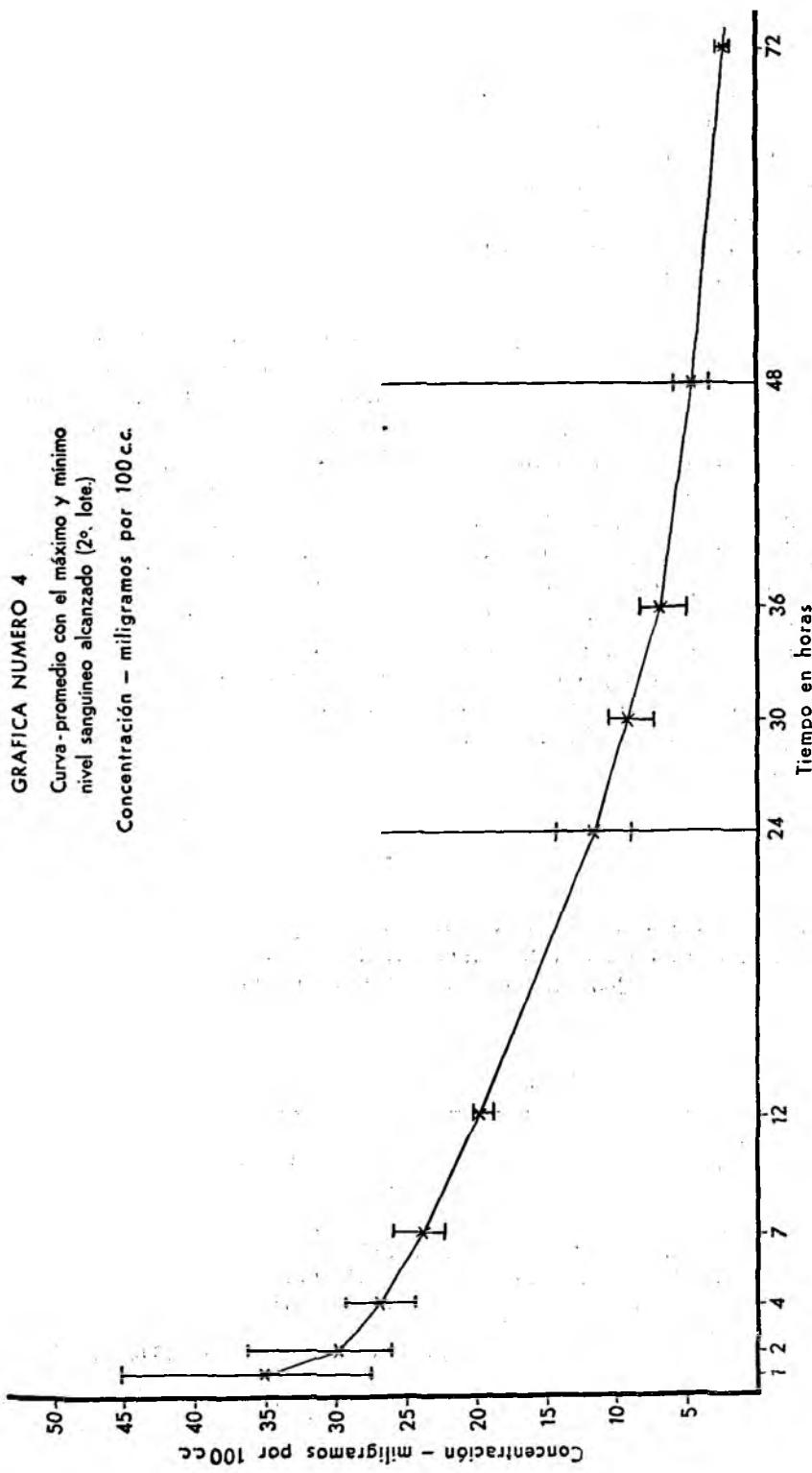
Curvas promedio del primer lote (vacas) y del tercer lote (terneros) con el máximo y mínimo nivel sanguíneo alcanzado.



GRAFICA NUMERO 4

Curva - promedio con el máximo y mínimo
nivel sanguíneo alcanzado (2º. lote.)

Concentración - miligramos por 100 c.c.



un balde limpio donde se recolectaba la orina. Las micciones fueron a voluntad del animal y cada una se midió en su volumen total, tomando en seguida en un tubo la muestra correspondiente.

La determinación se hizo por método de Bratton y Marshall (2-9).

R E S U L T A D O S

Los niveles sanguíneos obtenidos después de la administración intravenosa en vacas secas, se encuentran consignados en la tabla N° 1 y en las gráficas 2 y 3. En ellas se puede observar que las concentraciones en las dos primeras horas son un poco altas; también es notorio el descenso lento que se efectúa, apreciándose un nivel superior a los 5 miligramos a las 48 horas y un nivel muy cerca de los 5 miligramos por ciento a las 72 horas. El promedio para esta última hora se hizo

en sólo 4 animales, ya que en los dos primeros trabajados en esta experiencia sólo se encontraron niveles aceptables a las 36 horas. Estos dos animales pertenecían al lote número 2.

Los resultados referentes al 2º lote se muestran en la tabla número 2 y en la gráfica número 4. Se observa que las concentraciones en las primeras horas son un poco más bajas y que el nivel mínimo de 5 mgs.% se encuentra por debajo de las 48 horas, acercándose el de esta hora al mínimo aceptable.

El tercer lote, el de animales más pequeños, tiene representados sus datos en la tabla número 3 y gráfica número 3. Se encontró que la retención de sulfaetoxipiridazina es todavía menor, pues sólo se logra escasamente sobrepasar los 5 mgs.% a las 36 horas. Además, las concentraciones en las 2 primeras horas son también bajas en comparación con los lotes anteriores.

CONCENTRACIONES SANGUINEAS DE SULFAETOXIPIRIDAZINA EN VACAS DESPUES DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE 200 MG./KG. DE PESO CORPORAL

TABLA N° 1

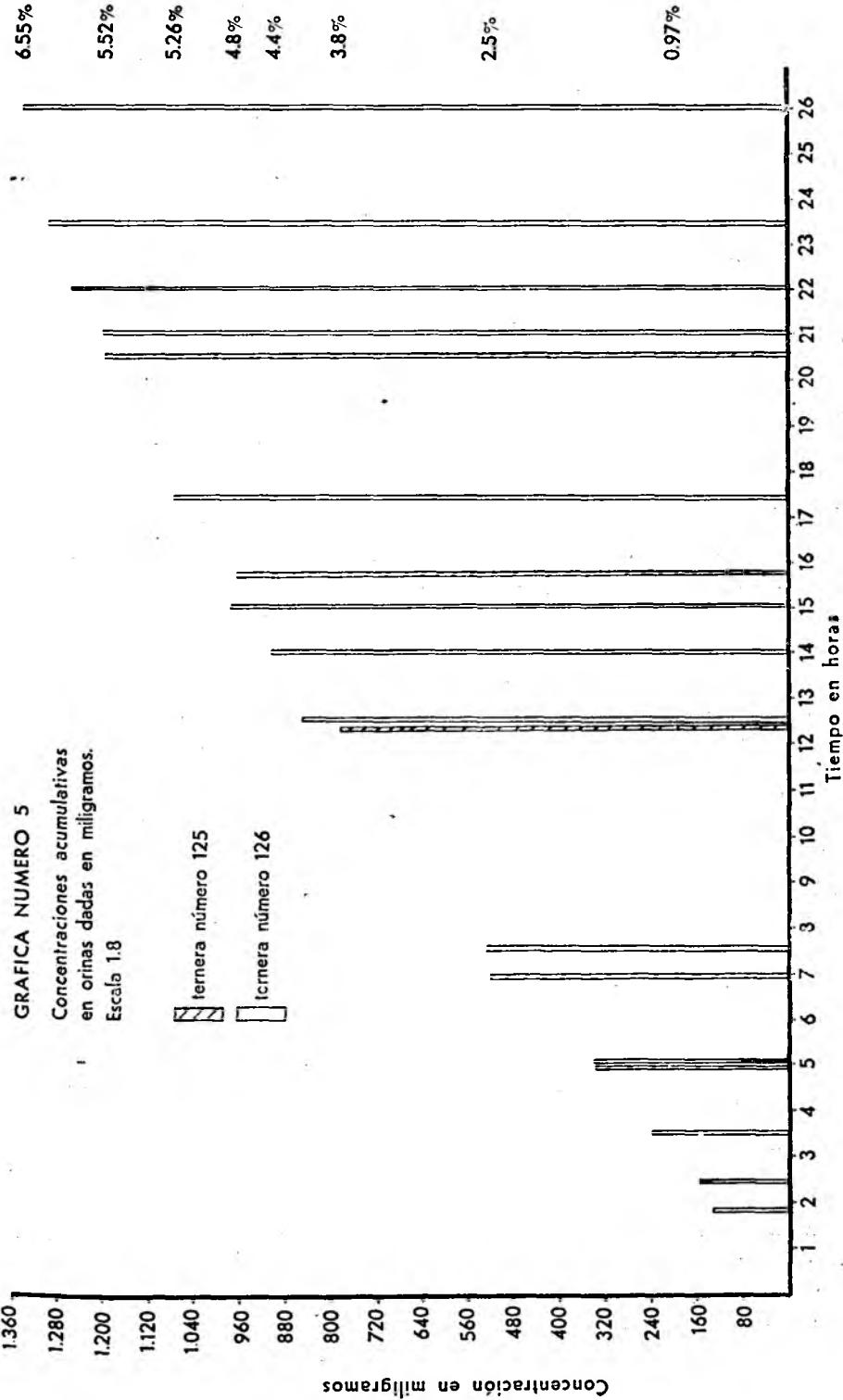
T I E M P O E N H O R A S

Nombre del animal	Peso kg.	1	2	4	7	12	24	26.30	30	36	48	72
Florecita . . .	625	48.52	42.24	32.55	29.96	28.50	19.31	—	15.80	12.30	8.82	6.01
Caricia . . .	585	51.68	44.12	—	32.04	29.79	18.90	—	15.50	11.97	9.88	4.77
Golondrina . . .	363	50.50	45.08	29.79	—	23.47	16.19	—	12.57	10.29	6.74	—
Florida. . .	551	51.24	40.04	30.96	29.79	27.31	18.45	—	14.41	12.13	8.95	—
Blanca . . .	591	—	32.97	29.73	25.50	20.48	—	15.00	13.08	10.61	7.65	2.69
Zulia . . .	655	36.13	33.93	28.52	24.15	20.82	—	15.60	13.60	11.93	8.36	4.74
Promedio . . .	562	47.61	39.73	30.31	28.29	25.06	18.21	14.76	14.16	11.54	8.40	4.55

Las concentraciones vienen dadas en mg.%.

GRAFICA NUMERO 5

Concentraciones acumulativas
en orinas dadas en miligramos.
Escala 1.8



CONCENTRACIONES SANGUINEAS DE SULFAETOXIPIRIDAZINA EN NOVILLAS DESPUES DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE 200 MG./KG. DE PESO CORPORAL

TABLA N° 2

TIEMPO EN HORAS

Nombre del animal	Peso kg.	1	2	4	7	12	24	30	36	48	72
Negra	279	42.16	36.25	—	23.38	—	11.10	9.02	7.15	3.96	—
Amarilla	267	40.48	33.80	29.38	22.41	—	9.03	7.40	5.05	3.33	—
Camelia	264	33.54	31.05	26.85	23.89	20.99	11.99	10.00	6.78	4.94	1.91
Walkiria II	282	27.90	26.09	24.33	23.89	20.22	12.35	10.52	8.36	5.86	2.61
Caperuza II	242	32.08	28.39	27.77	26.09	18.94	14.20	10.49	7.86	5.66	2.59
Promedio	267	35.23	31.12	27.05	23.93	19.83	11.73	9.49	7.04	4.75	2.38

Las concentraciones vienen dadas en mg.%.

CONCENTRACIONES SANGUINEAS DE SULFAETOXIPIRIDAZINA EN TERNERAS, DESPUES DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE 200 MG./KG. DE PESO CORPORAL

TABLA N° 3

TIEMPO EN HORAS

Nombre	Peso kg.	1	2	4	7	12	24	30	36	48	72
6459	169	23.44	23.06	20.94	15.70	12.70	5.64	4.29	3.25	2.45	0.81
6447	178	36.50	27.08	23.20	16.86	13.60	5.68	4.05	2.71	2.09	1.24
64125	109	30.70	29.30	—	22.70	16.00	10.83	7.88	7.05	3.52	0.58
64126	103	22.24	21.20	19.40	17.00	15.31	10.00	8.13	7.51	4.13	1.70
Promedio:	140	28.22	25.16	21.18	18.06	14.40	8.04	6.09	5.13	3.05	1.08

Las concentraciones vienen dadas en mg.%.

Parece que a menor edad el poder de eliminación es mayor, quizás debido a un mayor "clearance" del riñón juvenil.

ACETILACION

El porcentaje en la sangre sólo se hizo en los últimos 5 animales trabajados, y se encuentra en la tabla número 4.

Es de notar que en vez de aumentar el porcentaje con el tiempo, tiende a disminuir; pero en sí la acetilación no es muy alta.

EXCRECION URINARIA

Las dos terneras que se utilizaron para esta experiencia fueron las más pequeñas del lote número 3. La excreción urinaria solamente se midió por 24 horas, debido en parte a la incomodidad en que están los animales dentro de las jaulas, ya que éstas eran para estudios de metabolismo en ovinos. Se determinó sólo la sulfonamida libre excretada; los resultados se encuentran indicados en la tabla número 5 y gráfica número 5.

Los animales eran alimentados normalmente a base de concentrados y forrajes. El agua fue dada a voluntad. Se encuentra que en 24 horas los animales excretan en forma libre aproximadamente un 6% del total de la dosis inyectada.

TOXICIDAD

La dosis empleada de 200 mg./kg. de sulfaetoxipiridazina hizo que aparecieran en algo más del 50% de los animales, 8 de los 15, síntomas que se pueden interpretar como de toxicidad.

PORCENTAJES DE ACETILACION EN LA SANGRE

TABLA N° 4

4 HORAS

N o m b r e	Sulf. total	Sulf. libre	Sulf. acetilada	% de acetilación
Blanca	40.44	29.73	10.7	26.4
Zulia	40.44	28.52	11.92	29.4
Caperuza	34.35	27.77	6.58	19.1
Camelia	31.74	26.85	4.89	15.4
Walkiria	32.08	24.33	7.75	24.1
Promedio	—	—	—	22.9

24 Y 26 HORAS

N o m b r e	H o r a	Sulf. total	Sulf. libre	Sulf. acetilada	% de acetilación
Blanca	26	17.7	15.0	2.70	15.3
Zulia	26	17.73	14.52	3.21	18.1
Caperuza	—	—	—	—	—
Camelia	—	—	—	—	—
Walkiria	24	14.5	12.35	2.15	14.9

36 HORAS

N o m b r e	Sulf. total	Sulf. libre	Sulf. acetilada	% de acetilación
Blanca	12.32	10.61	1.71	13.8
Zulia	13.55	11.93	1.62	11.9
Caperuza	9.36	7.86	1.50	16.0
Camelia	—	—	—	—
Walkiria	10.52	8.36	2.16	20.5
Promedio	—	—	—	15.5

EXCRECION DE ORINA

TERNERA N° 1

Hora post. inyección	Lectura espectrof.	Concentración por 100 c. c.	Volumen micción	Total droga excretada	Cantidad total acumulada	% dosis excretado
1.45'	0.116	70.29	190 c. c.	133.5 mg.	133.5 mg.	—
4.55'	0.206	123.48	160 c. c.	195.7 "	331.0 "	—
7.00'	0.211	127.86	150 c. c.	191.7 "	522.7 "	—
12.20'	0.143	86.64	300 c. c.	259.9 "	782.6 "	—
15.45'	0.154	93.33	200 c. c.	186.6 "	969.2 "	—
20.30'	0.140	84.84	275 c. c.	233.3 "	1.202.5 "	—
Totales . . .	—	—	1.275 c. c.	1.202.5 mgrs.	—	5.52

TERNERA N° 2

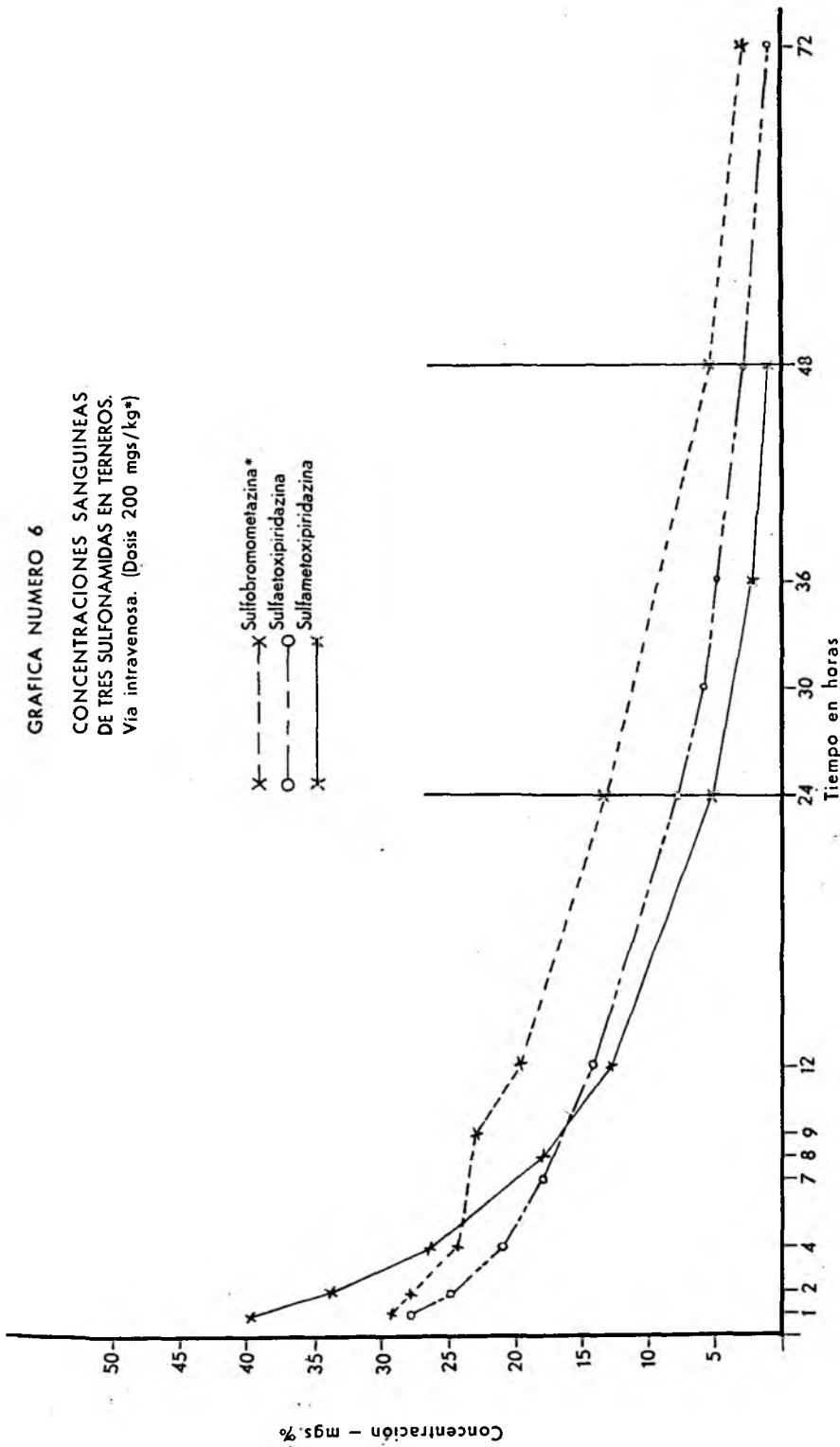
Hora post inyección	Lectura espectrof.	Concentración por 100 c. c.	Volumen micción	Total droga excretada	Cantidad total acumulada	% dosis excretado
2.30'	0.146	88.50	170 c. c.	150.4 mg.	150.4 mg.	—
3.35'	0.141	85.50	95 c. c.	81.2 "	231.6 "	—
5.05'	0.173	105.00	100 c. c.	104.8 "	336.3 "	—
7.30'	0.159	96.36	195 c. c.	187.9 "	524.3 "	—
12.25'	0.107	64.86	500 c. c.	324.3 "	844.5 "	—
14.00'	0.055	33.33	200 c. c.	66.7 "	915.3 "	—
15.05'	0.053	32.13	195 c. c.	62.6 "	977.9 "	—
17.25'	0.095	57.57	160 c. c.	92.1 "	1.069.9 "	—
21.00'	0.071	43.00	305 c. c.	131.2 "	1.201.2 "	—
22.05'	0.066	40.00	135 c. c.	54.0 "	1.255.2 "	—
23.25'	0.033	20.00	220 c. c.	44.0 "	1.299.2 "	—
26.00'	0.046	27.87	180 c. c.	50.2 "	1.349.4 "	—
Totales . . .	—	—	2.455 c. c.	1.349.4 mgrs.	—	6.55

Los síntomas encontrados fueron: midriasis, que se observó en casi todos los animales; excitación, manifestada por saltos y arremetidas durante la inyección; debilidad general, seguida por caída al suelo después de inyectada la totalidad de la dosis o por una incapacidad para mantenerse en pie; posteriormente, al hacerlas caminar, manifestaban ataxia. Algunos animales también presentaron espasmos musculares bastante notorios en los miembros posteriores; estos espasmos se observaron tanto en los animales afectados de ataxia como en otros que no manifestaron los síntomas anteriores (tóxicos).

Como esta última reacción llamó bastante la atención, se procedió a tomar la temperatura antes de inyectar la droga y luego durante la presentación de los síntomas, en 3 animales. Se comprobó que había una disminución en la temperatura; ésta desciende entre 0.2°C. y 0.6°C. El tiempo de duración de estos espasmos es más o menos de 2 a 3 horas. Las frecuencias cardíaca y respiratoria permanecen dentro de las normales. La duración de la midriasis es variable; generalmente permanece por más o menos 4 horas. La ataxia (incoordinación) se observa por un período similar; aunque hubo un animal que manifestaba todavía signos de

GRAFICA NUMERO 6

CONCENTRACIONES SANGUINEAS
DE TRES SULFONAMIDAS EN TERNEROS.
Vía intravenosa. (Dosis 200 mgs / kg*)



ésta a las 7 horas después de la inyección, claro está que la ataxia disminuye progresivamente.

Estas señales de toxicidad se cree que se deban directamente a la droga; la razón por la cual se fundamenta esta creencia, se discute en párrafos posteriores.

DISCUSION

La sulfatoxipiridazina (S.E.P.), por los estudios anteriores, demuestra que tiene la propiedad de mantener prolongados niveles sanguíneos después de una administración intravenosa de 200 mg./kg.

Si comparamos sus concentraciones con algunas sulfonamidas de reciente fabricación y larga duración, caso de la sulfabromometazina, encontramos que Stowe (16), con una dosis muy similar (214 mg./kg.) en terneros por vía intravenosa, obtuvo niveles por encima de los 5 mg.% (5.5) a las 48 horas, mientras que el autor encuentra con S.E.P. niveles por encima de 5 mg.% a las 36 horas (5.1). Es decir, que a pesar de que las sulfas halogenadas permanecen un poco más tiempo en la sangre (12), la diferencia con esta sulfa halogenada es muy grande.

Si la miramos con la sulfametoxipiridazina, cuya estructura química es muy parecida, a una dosis semejante (214 mg./kg. y por la misma vía, vemos que en terneros Stowe (15) encontró a las 24 horas en promedio 5.2 mg.% y a las 36 horas 2.3 mg.%; es decir, que en terneros, por sólo información bibliográfica, la S.E.P. con una dosis un poco menor produce más altas concentraciones que su similar la sulfametoxipiridazina (ver gráfica número 6).

Faustini (5) encuentra con sulfametoxipiridazina, en terneros, concentracio-

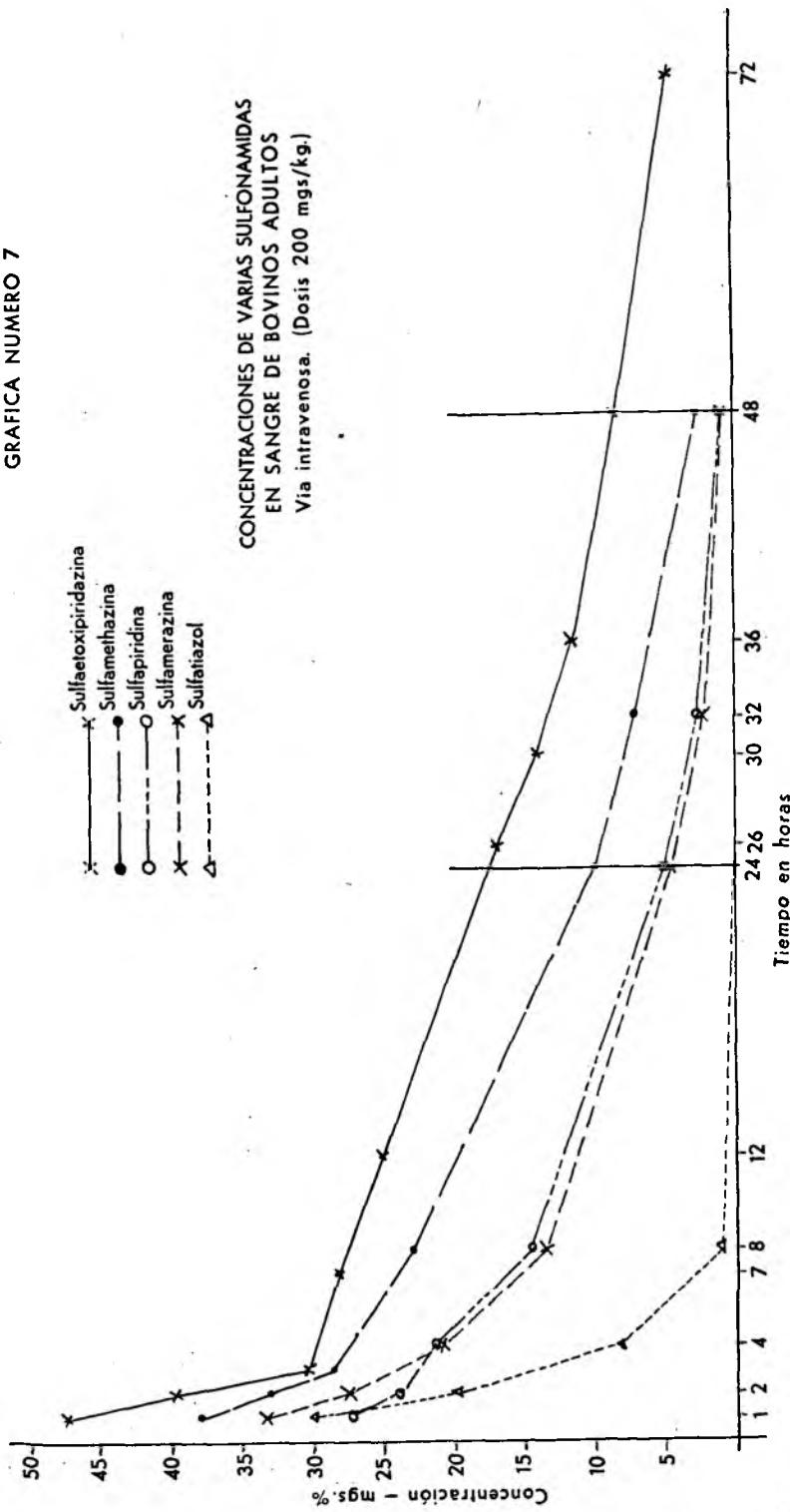
nes plasmáticas a las 12 horas de 5.3 mg.%, pero con dosis de sólo 75 mg./kg., comparativamente no podemos hacer una relación en virtud de la dosis.

En vacas, la droga muestra efectividad terapéutica casi hasta las 72 horas, pues en este punto registra una concentración de 4,55 mg.%. Por su lento descenso a partir de las primeras horas, en donde muestra las más altas concentraciones, parece en primer lugar que la droga se acetila poco, lo que se demuestra en parte por los datos obtenidos en ésta; y que se filtra muy lentamente a través del riñón, aunque esta filtración da la sensación de aumentar en los animales más jóvenes, así lo demuestran las cifras consignadas en los cuadros, pues las vacas están cerca de los 5 mg.% a las 72 horas, mientras las novillas están muy cerca del mínimo terapéutico a las 48 horas y las terneras escasamente lo superan a las 36 horas. Esta relación, en cuanto a mayor eliminación por los animales jóvenes, también fue observada por el autor en otro trabajo de investigación ejecutado en la Facultad de Medicina Veterinaria de la U. N. (13).

La razón de esta eliminación más rápida no está todavía aclarada suficientemente.

En cuanto a la duración que se observa en las vacas, en relación con otras sulfonamidas, tenemos que la S.E.P. parece tener ventaja sobre la sulfametazina y otras sulfas; así Meyer Jones (10), con una dosis total de 90 gramos para vacas que pesaban entre 800 y 850 libras (aproximadamente 386 kg.), lo que da una dosis aproximada de 233 mg. por kilo de peso, estableció concentraciones de 5 mg.% hasta las 33 horas, lo mismo para la sulfapiridina. Posteriormente Florstano (7) encontró con 1.4 granos por libra (200 mg./kg.), también por vía

GRAFICA NUMERO 7



endovenosa, que la sulfametazina tenía niveles superiores de 5 mg.% a las 32 horas, mientras la sulfamerazina a las 24 horas tenía 4.5 mg. y la sulfapiridina 5.1 mg.%. Estos últimos datos fueron obtenidos en un promedio de 3 animales.

Una comparación más llamativa puede verse en la tabla 6 y gráfica siguiente, las cuales muestran varias sulfonamidas en relación con la sulfatoxipiridazina (gráfica Nº 7).

En lo concerniente a la acetilación, tenemos que el porcentaje es bajo, llamando poderosamente la atención que los porcentajes más altos se presentan en las primeras horas. Además, hubo animales que después de las 4 horas no presentaron acetilación; la explicación de esta disminución gradual puede ser debida a la misma constitución química de la droga o a variaciones individuales; así Faustini (5), con sulfametoxipiridazina encontró bastantes variaciones en la acetilación del plasma, aumentando en las primeras horas, para luego descender; Stowe (15), también con sulfametoxipiridazina, encuentra 11.5% a las 12 horas, pero en horas posteriores no determinó, así que no sabemos si de allí en adelante hubiera disminuido, o por el contrario hubiera seguido aumentando; en realidad, con este estudio no podemos concluir nada exacto sobre este punto; faltan más experiencias al respecto. Bibliográficamente, hasta ahora el autor no encontró nada con respecto a esta sulfonamida nueva. Por la acetilación baja, podemos considerar que la droga tiene larga duración en la sangre.

La excreción de la droga, como se dijo anteriormente, sólo se determinó por un período de 24 horas, debido a los perjuicios que sufrieron los animales en jaulas poco aptas para esta experiencia. La excreción en forma libre es baja, con re-

lación al total de la dosis inyectada, lo que demuestra en parte el porqué de su larga duración en la sangre, así Stowe (16) encontró velocidades de excreción parecidas después del primer día con sulfabromometazina, disminuyendo esta excreción en forma libre progresivamente en los días siguientes. También en esta excreción lenta puede influir la solubilidad de la droga. Se cree que hay una mayor eliminación en los animales jóvenes, pues las concentraciones sanguíneas mínimas ocurren en menor tiempo; seguramente lo anterior se debe quizás a una mayor capacidad funcional del riñón de estos animales.

La toxicidad observada puede deberse a las propiedades farmacológicas de la droga, y no a la alcalinidad de la solución pH 9-11, pues se ha demostrado que al inyectar soluciones de hidróxido de sodio intravenosamente no se presentan síntomas semejantes (16-17). Tampoco se debe a la velocidad de administración, pues hubo animales en los que la inyección duró cerca de 25 minutos y que también manifestaron los síntomas anotados y considerados como tóxicos.

Además, en el citado estudio hecho posteriormente por el autor (13) a dosis igual con otra sulfonamida, no se observaron síntomas tóxicos, en más de 20 animales que fueron trabajados. Las anteriores condiciones hablan una vez más que la toxicidad manifestada se debe a las propiedades mismas de la droga. En los estudios hechos en ganado con Sulfametoxipiridazina, a dosis similares, no se reportaron casos de toxicidad.

Estos síntomas presentados por la S.E.P. se asemejan a los presentados por la sulfabromometazina (16), aunque menos graves, y a los observados por Meyer Jones al administrar grandes dosis de sulfá en animales (10), aunque éste cree que

TABLA N° 6

CUADRO COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES CONCENTRACIONES SANGUINEAS DE CINCO SULFONAMIDAS EN VACUNOS ADULTOS, DESPUES DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA A UNA DOSIS DE 200 MG./KG.

HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION

Nombre	1	2	4	7	8	12	24	25	30	32	36	48	72	Promedio animales
S. Merazina *	33.4	27.4	20.7	—	13.5	—	4.5	—	—	2.0	—	0.6	—	3
S. Metazina *	37.9	33.1	28.6	—	23.1	—	9.9	—	—	5.6	—	2.5	—	3
S. Piridina *	27.3	23.8	21.3	—	14.5	—	5.1	—	—	2.7	—	0.9	—	3
S. Tiazol *	30.0	19.8	8.1	—	1.2	—	0.0	—	—	0.0	—	0.0	—	3
S. Etoxipiridazina . . .	47.6	39.7	30.3	28.7	—	25.0	—	17.1	14.1	—	11.5	8.4	4.55	6

Las concentraciones vienen expresadas en mg. por cada 100 c. c.

* Florestano y colaboradores (7).

TABLA N° 7

CUADRO COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES CONCENTRACIONES SANGUINEAS DE TRES SULFONAMIDAS EN TERNEROS, DESPUES DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA A UNA DOSIS DE 200 Y 214 MG./KG.

HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION

Nombre	1	2	4	7	8	9	12	24	30	36	48	72	Promedio animales
S. Bromometazina *	29.4	28.1	24.5	—	—	23.2	19.8	13.4	—	9.1	5.5	3.0	7
S. Metoxipiridazina *	40.1	34.1	26.6	—	18.0	—	13.0	5.2	—	2.3	1.1	—	3
S. Etoxipiridazina . .	28.3	25.2	21.2	18.1	—	—	14.4	8.0	6.1	5.1	3.1	1.1	4

Las concentraciones se expresan en miligramos por cada 100 c. c.

* Dosis de 214 mg./kg.* Stowe (15-16).

administrando lentamente las sulfonamidas, se pueden evitar, como él llama, los "shocks" a la droga.

Por las propiedades vistas hasta ahora en este estudio, todo parece indicar que la sulfatoxipiridazina debe administrarse a dosis menores y luego seguir la administración oral para mantener los niveles sanguíneos. Sin embargo, la anterior idea

habría que verificarla, pues no sabemos qué absorción presenta esta droga por el tracto digestivo y qué porcentaje de acetilación sufrirá a su paso por el hígado.

Por ahora basta manifestar que a pesar de su toxicidad, que no es alarmante en ningún caso y que desaparece al cabo de algunas pocas horas, la S.E.P. supera en forma amplia a las sulfonamidas de larga

duración más usadas en medicina veterinaria.

Los estudios posteriores que se hagan, pues éste apenas es una iniciación,clararán lo dicho o demostrarán lo contrario.

CONCLUSIONES

Se describen algunas propiedades farmacológicas inherentes a la droga.

Sobre 15 animales trabajados, se encuentra que la S.E.P. presenta concentraciones sanguíneas superiores a los 5 mg.% hasta las 36 y 48 horas respectivamente.

La magnitud de estas concentraciones bibliográficas superan a todas las sulfas utilizadas actualmente en la medicina veterinaria.

El grado de acetilación desciende después de las 4 horas y se encontró 22% a las 4 horas y 15.5% a las 36 horas, con niveles intermedios a las 24 y 36 horas.

La excreción de la droga a través del riñón en 24 horas es relativamente baja, lo que asegura una mayor permanencia en la sangre.

Los animales pequeños parecen que excretan mayor cantidad de droga que los adultos, por su más rápido descenso en las concentraciones sanguíneas.

La administración intravenosa de S.E.P. en solución al 25%, produce síntomas tóxicos que se manifiestan por: Midriasis, debilidad muscular, ataxia, caídas, espasmos musculares y descenso de temperatura (algunos), en un 50% de los animales.

Lesiones posteriores debidas a la administración de la droga no se han encontrado; sólo traumatismos ocasionados por la ataxia y las caídas del suelo.

Se aconseja hacer estudios a dosis menores por la misma vía y a dosis iguales por vía oral, para de esta manera llegar a establecer una posología segura.

Hasta ahora puede decirse que la droga debe administrarse después de la primera dosis, cada 24 horas en animales pequeños y cada 36 o 48 horas en animales adultos, a una dosis de sostenimiento que puede variar entre 100 a 120 mg./kg.

REFERENCIAS

- ANDERSON ARTHUR K.—*Essentials of Physiological Chemistry*. Fourth Edition, 1961. Editor: John Wiley and Sons, Inc., New York, London. Printed in U.S.A.
- BRATTON, A. C., and MARSHALL, N. K., Jr. A New Coupling Component for Sulfanilamide Determinations *J. Biol. Chem.*, 128 (1939): 537-550.
- DAYKIN, P. W.—*Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*, 1960. Ed.: Baillière, Tindall and Cox London. England. Págs. 553-556.
- DRILL, VÍCTOR A.—*Pharmacology in Medicina*. Second Edition, 1958. McGraw Hill Book Company, Inc., New York, Toronto, London. Págs. 1.103-1.111.
- FAUSTINI, R., and VACHI, M. A.—Some Pharmacologic Properties of Sulfamethoxypyridazine and now Sulfonamide, Sulfapyrazinemethoxyne, in Calves. *Am. J. Vet. Res.*, 23 (1962) 58-63.
- FAUSTINI, R., and VACHI, M. A.—Blood Levels of Sulfamethoxypyridazine, Sulfapyrazinemethoxyne, and Sulfamethaxine in Swine. *Am. J. Vet. Res.*, 23 (1962): 65-69.
- FLORESTANO, H. J., BAHLER, BLAIR, H. E., and BURCH G. R.—Blood Concentrations of Sulfonamides in dogs, Swine and Cattle No. Amer. Vet.: 34 (1953): 17-20.
- GROLLMAN ARTHUR, 1962.—*Pharmacology and Therapeutics Fifth Edition*. Lea and Febiger Philadelphia, U. S. A. Págs. 621-627.
- HARROW BENJAMÍN, BOREK ERNEST, MAZUR ABRAHAM, STOWE GILBERT, C. H. WAGREICH HARRY.—*Laboratory Manual of Biochemistry*, Fifth Edition, 1962. Editor: W. E. Sanders Company. Philadelphia, U. S. A. Págs. 111 a 113.
- JONES, L. M. SMITH, H. A., and ROEPKE, M. H.—The effects of large doses of various Sulfonamides injected intravenously in Dairy Cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 10: 1934-318-326.

11. JONES, L. M.—Farmacología y Terapéutica Veterinarias. Primera edición en español, 1956. Editada por: Uteha. México. Págs. 376 a 404.
12. McWANUS, E., SCHEIDY, D. F., ANGSTADT, B., MCKINNEY, S., PITTS, A., and SCHUCHARDT, G.: *Experimental Evaluation of six Halogenated SulfaPyrimidines in Cattle*. Am. J. Vet. Res., 12 (1951): 81-84.
13. Trabajo hecho con la sulfonamida HN 931 para la Casa E. R. SQUIBB & SONS, en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de U. N.
14. SPINETTI BERTI, M.—Manual de Bioquímica. Editorial Científico Médico. Barcelona, 1954. Pág. 266.
15. STOWE, C. M., HAMMOND, P. B., ARONSON, A. L., and KRIEWALDT, F. K.—*A Survey of some of the Pharmacological Properties of four Sulfonamides in Dairy Cattle*, Cornell Vet., 47 (1957): 469-479.
16. STOWE, C. M., ARONSON, A. L., and JOHNSON, K.—*The Pharmacology of Sulfabromomethazine, a New Long-Acting Sulfonamide, in Cattle*. Am. J. Vet. Res., 19 (1958) 345-353.
17. STOWE, C. M.—Comunicaciones Personales.
18. STOWE, C. M.—Manuscrito Personal.
19. WIRTH, DAVID.—Diccionario práctico de terapéutica y profilaxis veterinarias. Ed.: Editorial Labor, S. A., 1963. Impreso en España. Págs. 869-877.



VETALOG-

LA MAS NUEVA TERAPIA CORTICOIDE PARA EL TRATAMIENTO
DE LA ARTRITIS, ALERGIAS Y DERMATOSIS
EL AGENTE ANTIINFLAMATORIO CONOCIDO MAS POTENTE
FACIL DE ADMINISTRAR. PUEDE USARSE INTRAMUSCULAR O
INTRAARTICULAR



Squibb-Mathieson
PRODUCTOS PARA VETERINARIA
Un Nombre De Confianza En Medicina Veterinaria