

ESTUDIO DEL EFECTO DEL CLORANFENICOL SOBRE EL SISTEMA HEMATOPOYETICO DEL PERRO

ORLANDO FORERO MARTÍNEZ *

EDUARDO RAMÍREZ POLANCO *

H. C. MUSSMAN.

I INTRODUCCION

Siendo el cloranfenicol un antibiótico de amplio espectro y reconocida eficacia, su empleo tanto en medicina humana como en medicina veterinaria ha sido tomado con mucha reserva, merced a que se le señala como uno de los principales agentes causales de la anemia aplásica irreversible, un hecho comprobado tras múltiples y respetables trabajos y observaciones especialmente en el campo humano. (6), (7), (8), (10), (11).

La razón del presente trabajo estriba en el hecho de que, hasta el momento, persiste la duda de si, en realidad, podemos emplear el cloranfenicol con confianza en la terapia canina. Como es lógico, se hizo énfasis en la administración de dosis terapéuticas máximas ininterrumpidamente por un tiempo bastante largo (cuatro semanas), lapso que se cree suficiente para desencadenar desfavorables, si las había.

En la realización de este experimento, se tuvo oportunidad de usar los nuevos métodos y técnicas introducidos al laboratorio clínico de la Facultad, y al mismo tiempo ensayar dos sistemas de obtención de médula ósea, que por su sencillez pue-

den ser utilizados con facilidad para confirmar diagnósticos en afecciones que incidan en los centros formadores de sangre.

Como una parte accesoria de esta tesis, se ve que los valores obtenidos tanto en sangre periférica como en médula ósea, pueden servir de guía para una posterior elaboración de las constantes normales de hemogramas y mielogramas en caninos, para nuestro medio.

Se espera que los métodos establecidos y utilizados aquí, abran el camino para futuros y necesarios ensayos de muchas drogas tildadas actualmente de gran poder tóxico para el sistema hematopoyético.

II

MATERIALES Y METODOS

A) *Droga en experimentación.* El trabajo fue hecho con el cloranfenicol de tres diferentes laboratorios de amplia y reconocida reputación: Laboratorios McKesson (Cloranfenicol MK genérico*), Laboratorios Lepetit (Sintomicetina (R)**) y Laboratorios Carlo Erba (Que-micetina (R)***).

La dosificación de estos productos se hizo basándola en las indicadas por el Ma-

nual Veterinario Merck (5) y por Daykin (1); además se tuvo en cuenta la opinión de veterinarios especializados en la clínica canina.

Las dosis fueron: 25-50 mg/lb. de peso, oralmente, dos a tres veces diarias y 5-15 mg/lb. de peso, intramuscular, una o dos veces diariamente.

La aplicación intramuscular se efectuó una vez al día, en las horas de la mañana; la administración oral se realizó por dos veces diarias, a mañana y tarde.

B) *Animales del experimento.* Se emplearon veinte perros adultos de diversas edades, entre machos y hembras, clínicamente sanos y que se distribuyeron de la manera siguiente:

Primer grupo. Droga: Cloranfenicol MK.

Animales: seis perros. Tres para administración oral y dos para aplicación parenteral, a dosis terapéuticas altas y medias; el perro restante, se destinó a testigo, no habiéndosele suministrado ninguna droga, pero sometiéndolo a condiciones y análisis similares a los demás perros.

Segundo grupo. Droga: Sintomicetina (R).

Animales: siete perros. Tres para administración oral y tres para aplicación intramuscular; un perro se dejó como testigo.

Tercer grupo. Droga: Quemicetina (R).

Animales: siete perros distribuidos como en el grupo anterior.

C) *Desarrollo del experimento.* Se dividió en tres períodos:

* Cloranfenicol MK genérico: cápsulas de 250 mg. y succinato inyectable, frasco-ampolla de 1 gramo, para disolver en 10 c.c. de agua destilada.

** Sintomicetina (R) cápsulas de 250 mg. c inyectable en frasco-ampolla de 1 gramo, para disolver en 6 c.c. de agua destilada.

*** Quemicetina (R) cápsulas de 250 mg. c inyectable en frasco-ampolla de 1 gramo, para disolver en 5 c.c. de agua destilada.

1. Período de estandarización. El cual tuvo una duración de tres semanas, obteniéndose sendas muestras de sangre en en cada una de ellas; en la segunda semana los perros recibieron vermífugo, que se repitió a los 15 días. En la tercera semana se efectuó la primera toma de médula ósea.

2. Período de administración de la droga. Comprendió cuatro semanas, con análisis de los cuadros hemáticos a intervalos de siete días; al finalizar la tercera semana se obtuvo la segunda muestra de médula ósea.

3. Período de observación. De seis semanas estuvo conformado este período, con análisis sanguíneos en cada una de ellas; la eutanasia y la obtención de médula ósea se realizaron al finalizar la sexta semana y así se completaron trece semanas de experimentación.

Durante todo el tiempo que duró el trabajo, los animales se mantuvieron en jaulas individuales, con alimentación a base de harina, carne y agua a disposición.

D) *Hemogramas.* La sangre se obtuvo, indistintamente, de las venas cefálica, safena y yugulares, con agujas número 20; como anticoagulante, se usó el EDTA (solución al 10% de la sal disódica del ácido etilendiamino tetraacético) en proporción de una gota por cada 4 ml. de sangre.

Los recuentos totales de leucocitos se hicieron en un hemocitómetro estandar, usando como diluyente una solución al 2% de ácido acético. Los niveles de hemoglobina se determinaron con el hemoglobímetro de Spencer, cuyo principio es la medida de la oxihemoglobina directamente, por absorción de la luz en la porción verde del espectro, usando un filtro adecuado y comparando el color con un vidrio estandar coloreado. Los volúmenes de hematocritos o PCV, se averi-

guaron por el método del microhematocrito, usando una centrífuga microhematocrito. Los recuentos diferenciales de células se hicieron en frotis coloreados por el método de Wright, identificándose 100 células en cada caso (13), (14), (15), (16), (17), (19).

E) Mielogramas. Se utilizaron dos técnicas: I. Técnica de aspiración por punción de las apófisis espinosas de las vértebras torácicas 6, 7 y 8, descrita por Ochoa (18), (Ver foto número 1).

II. Técnica de aspiración por punción de la cresta ilíaca, que se describirá a continuación (14).

Aunque la cirugía es muy pequeña, se deben seguir las normas de toda intervención quirúrgica.

Los materiales usados fueron: jeringas hipodérmicas de 5 y 10 c.c., agujas hipodérmicas número 20 de 1½ pulgs. y número 18 de 3 pulgs., bisturí, berbiquí ortopédico o perforador de mano, clavo de Kirschner intramedular (para perforar), solución de xilocaína al 2% con epinefrina, Tranvet (dosis terapéutica), material de sutura, gasa, algodón y desinfectantes. (Ver foto número 2).

Técnica. Esta operación fue realizada con el animal de pie, sentado o en decúbito lateral.

El sitio elegido fue la parte más prominente o ángulo dorsal de la cresta ilíaca. Previa infiltración de xilocaína, se procedió a hacer una incisión de 1,5 cms. de longitud, profundizándose hasta descubrir bien una pequeña porción del hueso; se limpió la sangre presente en la herida, para evitar la contaminación, luego se colocó la punta del clavo intramedular contra el hueso, fijando antes el extremo romo del clavo al berbiquí o al perforador de mano; se hizo una presión suave pero continua, con movimientos rotatorios para hacer una pequeña muesca que

evitó el deslizamiento de la broca, y se continuó luego con movimientos circulares, hasta percibir que el clavo había pasado la corteza externa del hueso.

Se retiró la broca, teniendo siempre el cuidado de evitar la contaminación con sangre periférica; en seguida se introdujo por el agujero obtenido, una aguja número 18 empataada a la jeringa de 10 c.c., procediendo a aspirar el material. Posteriormente, sin quitar la aguja, se impulsó el material a una laminilla donde se hizo la extensión; previa aplicación de un desinfectante, se procedió a suturar la herida con un punto sencillo.

Las laminillas se colorearon por el método de Wright modificado para la médula ósea y de cada muestra se contaron 300 células, cuyas cantidades se reprodujeron en porcentajes.

III. RESULTADOS Y DISCUSION

Grupo Cloranfenicol MK (cuadro N° 1).

En realidad, las variaciones hemáticas encontradas en este grupo fueron mínimas y por lo tanto, nos indicaron la ausencia de una acción marcada del antibiótico sobre la médula ósea, lo que se confirmó al analizar los porcentajes medulares anotados en el cuadro número 4.

Individualmente se nota un aumento en el porcentaje de eosinófilos, en los perros que recibieron el cloranfenicol intramuscular, atribuyéndose esto a la reacción de los tejidos.

Las neutropenias y linfocitosis relativas, observadas en algunos animales, no fueron constantes, encontrándose normales los cuadros sanguíneos subsiguientes.

Grupo Sintomicetina (R) (Cuadro N° 2).

En este grupo, se nota una baja en el porcentaje de elementos de la serie mielóide, en la sangre periférica, al principio

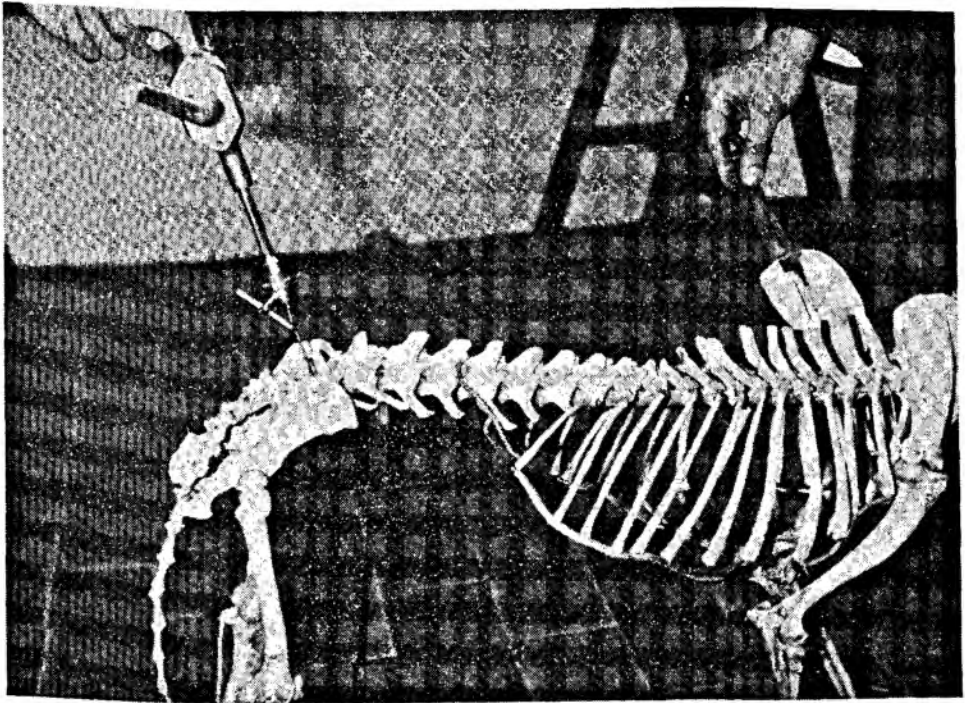


Foto No. 1. Localización de los sitios de donde se extrajo la médula ósea; apófisis espinosas de las vértebras torácicas y cresta ilíaca.

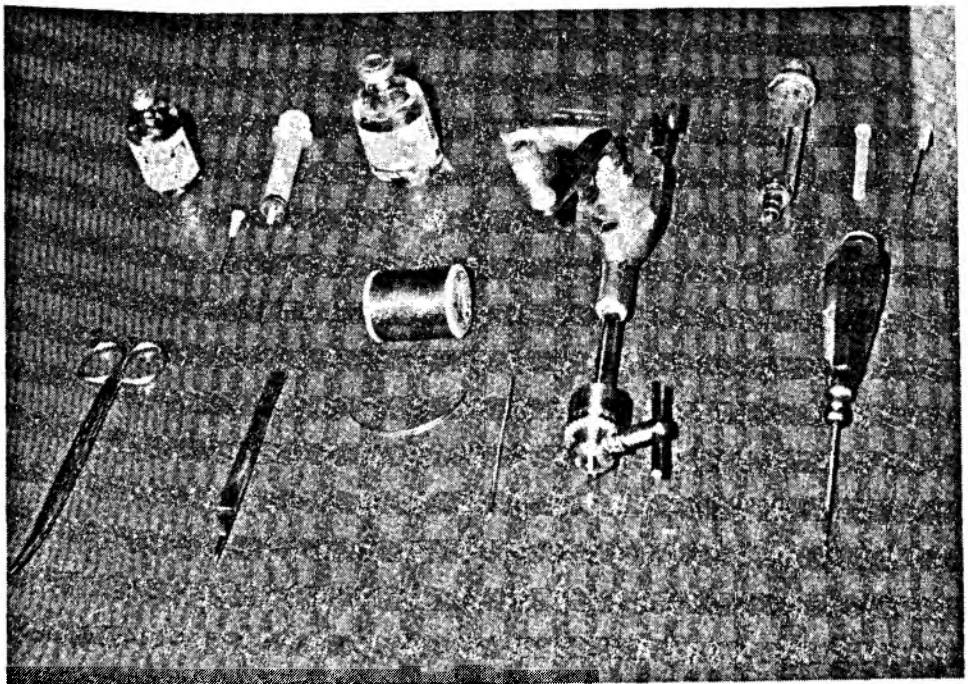


Foto No. 2. Instrumental utilizado en la obtención de médula ósea. Se emplearon indistintamente el berbiquí ortopédico y el perforador de mano que aparecen en la foto.

relativa y luego absoluta, que fue compensada al suspender la administración de la droga, a la cuarta semana.

La variación de los porcentajes celulares medulares (antes, durante la administración y post-mortem) es mínima y permanece casi siempre dentro de los límites normales establecidos. Por lo tanto, creemos que la depresión medular causada por la droga y detectada en los análisis de sangre periférica, es tan pequeña que no se visualiza al hacer el recuento de médula ósea.

Al momento de la eutanasia, los perros se encontraban en perfectas condiciones anímicas y físicas y los órganos internos, al igual que la médula ósea, estaban normales al examen macroscópico durante la necropsia.

Los animales que recibieron las dosis terapéuticas máximas por vía intramuscular, sufrieron induración de las masas musculares con edemas adyacentes.

Grupo Quemicetina (R) (Cuadro N° 3).

Individualmente se observan neutropenias y linfocitosis relativas, pero muy pasajeras, que sin embargo se deben tener en cuenta, pues ocurren principalmente en el período de administración del antibiótico.

En general, lo mismo que en los grupos anteriores, no se notan variaciones patológicas en los recuentos celulares medulares (cuadro número 4) y los animales se encontraban bien al momento de sacrificarlos.

Como se puede ver, en los tres grupos, el hematocrito y la hemoglobina aumentaron paulatinamente en el transcurso del experimento, lo que se atribuye a una mejora en la ración alimenticia y al mismo efecto del antibiótico.

Porcentajes de las células en la médula ósea canina. (Cuadro número 4).

En todas las médulas óseas tomadas, se

apreció una buena celularidad y no se encontraron células anormales; al analizar el cuadro de los promedios, se nota que todos los porcentajes se encuentran dentro de lo normal y que las variaciones en cada uno de los períodos no difieren notoriamente, de donde se deduce que la médula ósea no se afecta apreciablemente.

IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las siguientes conclusiones y recomendaciones pueden hacerse del experimento, teniendo en cuenta que bajo otras condiciones, la interpretación podría ser alterada.

- En general, los perros sometidos a una terapia larga (un mes) a base de cloranfenicol, en dosis terapéuticas medias y máximas, acusaron una ligera depresión medular, evidenciada en los hemogramas; una vez suspendida la administración de la droga, la recuperación y normalización fue rápida y gradual.
- En los mielogramas posteriores a la administración de cloranfenicol, no se detectaron anomalías; las vacuolas y otros defectos en las células medulares, reportados por algunos autores en especies diferentes a la canina, no fueron observadas en el presente trabajo.
- Fue patente una eosinofilia leve a la aplicación intramuscular del cloranfenicol, explicada como una reacción del tejido muscular al efecto irritativo inherente a la droga.
- No se presentaron vómitos, diarreas, inapetencia y demás trastornos orgánicos, considerados en otros trabajos como signos preliminares de la toxicidad del cloranfenicol.
- El aspecto físico y con él, el hematocrito y el índice de hemoglobina mejoraron ostensiblemente en el trans-

CUADRO N° 1

Droga: Cloranfenicol MK.

Animales: seis perros.

Peso (kilos)	12	22	12.5	10	16	18
Dosis Mg/lb. de peso	10	60	20	60	60	testigo
Vía administ.	I. M.	Oral	I. M.	Oral	Oral	—

PROMEDIO DE LOS CUADROS HEMATICOS

Semana	Fecha	PCV %	Hb Grs. %	R.T.G.B.	Rec. Diferencial				Observaciones
					N	L	E	M	
1ª	Abril 15	44.5	15	10.390	68	19	11	2	Administración de vermífugo. Primera toma de médula ósea.
2ª	Abril 22	46.5	16	10.980	69	21	6	4	
3ª	Abril 29	47.5	16	11.940	71	19	6	4	
1ª	Mayo 6	51	16	8.740	59	27	11	3	Segunda toma de médula ósea.
2ª	Mayo 13	42	14	8.660	66	24	8	2	
3ª	Mayo 20	50	17	10.860	69	15	13	3	
4ª	Mayo 27	51	17	9.040	65	22	11	2	
1ª	Junio 3	50	16.5	8.520	66	20	10	4	
2ª	Junio 10	50	16.5	9.040	66	21	9	4	Eutanasia - obtención de médula ósea.
3ª	Junio 17	50	16	9.120	66	20	10	4	
4ª	Junio 24	48	16	9.458	69	22	5	4	
5ª	Julio 8	44	15	10.325	70	21	5	4	
Hematócrito		(PCV%)			Neutrófilos				(N)
Hemoglobina		(Hb. grs.%)			Linfocitos				(L)
Recuento total de glóbulos blancos		(R. T. G. B.)			Eosinófilos				(E)
					Monocitos				(M)

Periodo estandarización - Administración - Observación

C U A D R O N º 2

Droga: Sintomicetina (R)		Animales: Siete perros.						
Peso (kilos)...	12.5	15	16.5	15	20	26.5	12	
Dosis. Mg/lb. de peso. ...	60	30	50	30	50	40	testigo	
Vía administ. ...	Oral	I. M.	Oral	I. M.	I. M.	Oral	—	

PROMEDIO DE LOS CUADROS HEMATICOS

Semana	Fecha	PCV %	Hb grs. %	R.T.G.B.	Rec. Diferencial				Observaciones
					N	L	E	M	
1ª	Agosto 31	45	15	10.266	64	28	6	2	Periodo estandarización - Administración - Observación
2ª	Sept. 7	39	13	8.558	64	27	7	2	
2ª	Sept. 14	39	13	11.175	60	32	5	3	
1ª	Sept. 21	43	14	9.500	61	30	5	4	
2ª	Sept. 28	42	14	12.666	57	30	10	3	
3ª	Octubre 5	44	15	9.616	56	28	13	3	
4ª	Octubre 12	40	13	9.575	42	46	9	3	
1ª	Octubre 19	45	15	9.250	58	36	3	3	
2ª	Octubre 26	46	15	9.500	57	35	5	3	
3ª	Nov. 2	46	15	9.916	53	37	7	3	
4ª	Nov. 9	46	16	11.183	51	43	4	2	
5ª	Nov. 23	47	16	10.558	52	30	14	4	

Eutanasia - obtención de médula ósea.

CUADRO N° 3

Droga: Quemicetina (R)		Animales: Siete perros.					
Peso (kilos)	17.5	16	13	16	17.5	18	17
Dosis. Mg./lb. peso	40	25	50	50	11	30	testigo
Vía administ.	Oral	I. M.	Oral	I. M.	I. M.	Oral	—

PROMEDIO DE LOS CUADROS HEMATICOS

Semana	Fecha	PCV %	Hb grs. %	R.T.G.B.	Rec. Diferencial				Observaciones	
					N	L	E	M		
1ª	Sept. 14	39	12	12.665	69	26	3	2	Periodo estandarización - Administración - Observación	
2ª	Sept. 21	44	14	12.008	72	22	4	2		Administración de vermífugo.
3ª	Sept. 28	42	14	10.058	67	24	5	4		Primera toma de médula ósea.
1ª	Octubre 5	38	13	8.733	63	29	5	3	Segunda toma de médula ósea.	
2ª	Octubre 12	42	14	8.366	62	28	8	2		
3ª	Octubre 19	46	15	10.433	66	22	9	3		
4ª	Octubre 26	43	14	11.130	63	28	7	2		
1ª	Nov. 2	44	15	9.380	67	27	3	3		
2ª	Nov. 9	44	14	9.470	51	39	7	3	Eutanasia - obtención de médula ósea.	
3ª	Nov. 16	46	15	10.840	65	29	4	2		
4ª	Nov. 13	47	15	9.510	50	40	8	2		
5ª	Dic. 7	47	15	8.590	59	27	11	3		

C U A D R O N º 4

PORCENTAJES PROMEDIOS DE LAS DIFERENTES CELULAS HALLADAS EN LA MEDULA OSEA CANINA ANTES, A LA MITAD Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CLORANFENICOL

Células medulares	A	M	D	A	M	D	A	M	D	
Rubriblastos	0.9	1.3	0.9	0.6	0.7	0.6	0.8	0.5	0.5	
Prorubricitos	1.6	1.6	1.1	1.0	1.5	0.9	1.0	1.4	0.9	
Rubricitos	20.0	19.5	21.4	18.2	21.8	21.5	19.7	19.4	21.7	
Metarubricitos	21.0	20.1	16.7	21.6	16.5	16.2	19.5	25.2	20.1	
Blastos	1.1	1.2	0.5	0.7	0.8	0.5	0.8	0.5	0.6	
Promielocitos	0.9	0.9	0.9	0.8	0.7	0.7	0.7	0.9	0.6	
Mielocitos	4.4	4.4	5.7	4.6	4.7	4.2	4.6	4.4	4.6	
Metamielocitos	3.6	3.9	4.3	3.4	4.3	3.5	3.4	3.8	4.0	
Bandas	14.2	11.9	19.2	14.2	13.8	15.1	12.2	13.5	15.5	
Segmentados	26.0	23.0	23.4	29.6	28.2	26.9	30.8	24.2	25.1	
Linfocitos	4.0	3.7	4.4	4.3	4.3	4.5	5.4	4.1	3.7	
Monocitos	0.9	0.6	0.2	0.2	0.6	0.3	0.2	0.3	0.1	Droga N° 1-7 Cloranfenicol MK
Eosinófilos	0.2	0.8	0.2	0.3	1.3	0.6	0.1	0.4	0.7	Droga N° 2 Sintomicetina (R)
Histiocitos	0.0	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.0	Droga N° 3 Quemimetina (R)
Plasmocitos	0.0	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	
Megacariocitos	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	
	- Droga N° 1			Droga N° 2			Droga N° 3			

A = Antes

M = Mitad

D = Después de la administración.

curso de la experiencia; esto es factible, si tenemos en cuenta la eliminación de una buena cantidad de parásitos internos por la acción de los vermífugos administrados, la mejora en la ración alimenticia y el efecto profiláctico del antibiótico.

- A continuación, damos los promedios de los porcentajes de células medulares encontrados antes de la administración de cloranfenicol y por tanto libres de alguna acción depresora; son los que figuran en la columna de la izquierda y se pueden tomar como normales en perros.

A la derecha, anotamos la variación de los porcentajes encontrados a través de todo el experimento.

	%	Variación %
Rubriblastos . . .	0.76	0.0 — 1.5
Prorubricitos . . .	1.2	0.3 — 2.7
Rubricitos	19.3	12.3 — 36.0
Metarubricitos . .	20.7	5.3 — 27.9
Blastos	0.86	0.0 — 2.1
Promielocitos . .	0.8	0.0 — 1.5
Mielocitos	4.4	0.6 — 7.5
Metamielocitos . .	3.46	0.6 — 5.7
Bandas	13.53	4.8 — 30.0
Segmentados . . .	28.8	9.5 — 55.5

	%	Variación %
Linfocitos	4.56	0.3 — 8.4
Monocitos	0.43	0.0 — 1.2
Eosinófilos	0.2	0.0 — 4.2
Histiocitos	0.09	0.0 — 0.6
Plasmocitos	0.07	0.0 — 0.6
Megacariocitos . .	0.06	0.0 — 0.3

Podemos recomendar lo siguiente:

- Se justifica el uso del cloranfenicol en la terapia canina, pues a más de ser un excelente antibiótico, su acción tóxica es tan pequeña que no pone en peligro la vida del paciente.
- Recordamos que un tratamiento cuya base sean antibióticos, debe ser de corta duración (no más de 5 a 7 días); en caso de prolongarse el suministro de cloranfenicol, aconsejamos que el Veterinario efectúe periódicos análisis sanguíneos, comparándolos con una preliminar evaluación de la sangre antes de la terapia.
- De los dos métodos utilizados para la extracción de médula ósea, nos pareció mejor el de la cresta ilíaca, aunque requiere más tiempo y cuidados; por ello, aconsejamos esta técnica cuando sea necesaria una buena evaluación de las células medulares.

RESUMEN

Por medio del presente trabajo se investiga la acción que pueda producir el cloranfenicol sobre el sistema hematopoyético del perro cuando se usa a los niveles terapéuticos; se utilizan tres cloranfenicoles comerciales, producidos por laboratorios de óptima reputación.

El trabajo se divide en tres períodos: estandarización de los cuadros hemáticos y de médula ósea, administración de la

droga y observación, de tres, cuatro y seis semanas, respectivamente.

Se hacen análisis sanguíneos semanales y se obtiene una muestra de médula ósea en cada período; se comparan estos exámenes con el propósito de observar el efecto y se llega a la conclusión de que la acción tóxica, bajo las condiciones experimentales, es muy pequeña y se puede administrar el cloranfenicol con confianza en la terapia canina.

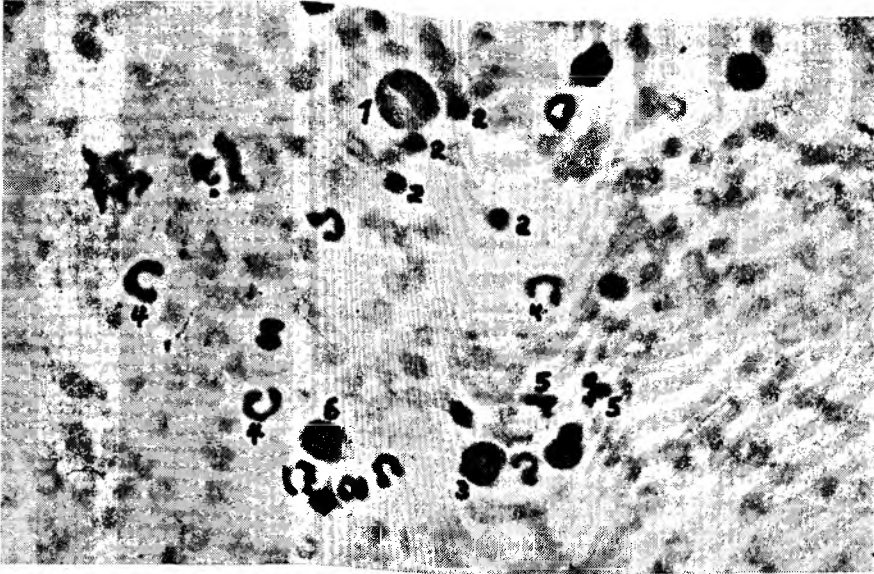


Foto No. 3. Aspecto de médula ósea. Se aprecian las siguientes células:
 1. mielocito neutrofilico, 2. metarubricitos, 3. prorubricito,
 4. bandas, 5. neutrófilo segmentado, 6. blasto (mieloblasto).

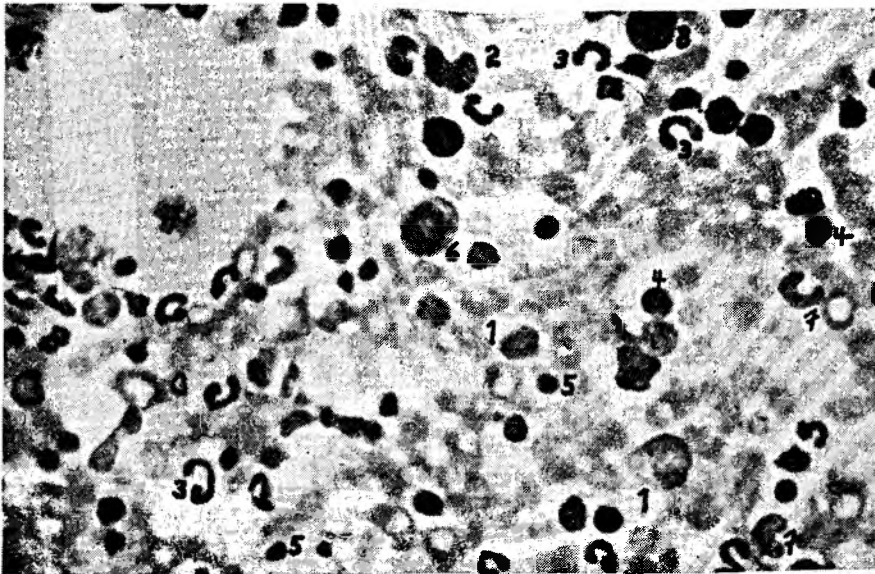


Foto No. 4 Médula ósea obtenida a la mitad del experimento; como se nota, hay una buena celularidad, pudiéndose distinguir las siguientes células:
 1. promielocito, 2. mielocito, 3. bandas, 4. rubricitos, 5. metarubricitos,
 6. célula mitótica, 7. metamielocito, 8. blasto.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestros agradecimientos a:

Dr. HARRY C. MUSSMAN, D. V. M., M. S., Ph. D., profesor visitante de la Misión de la Universidad de Nebraska.

Sra. LIGIA DE DE LEÓN, Bacterióloga del Laboratorio Clínico de la Facultad.

Laboratorios McKesson, Lepetit y Carlo Erba.

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia.

BIBLIOGRAFIA

1. DAYKIN, P. W. Veterinary applied pharmacology and therapeutics. Bailliere Tyn dall. London, 1960. (516-525).
2. WOODWARD, THEODORE and WISSEMAN, CHARLES Jr. Chloramphenicol. Antibiotic monographs N° 8. Medical Encyclopedie Inc., New York. N. Y., 1958.
3. LITTER, MANUEL. Farmacología. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, Segunda Edición, 1961. (1.213-1.220).
4. MEYER JONES, L. Farmacología y terapéutica veterinarias. Uteha, México. Segunda Edición, 1962. (446-449).
5. The Merck Veterinary Manual. Merck & Co. Inc., Rahway, N. J., U. S. A. Third Edition. 1967.
6. VOLINI, I. F. Hemopoietic changes during administration of Chloramphenicol. J. A. M. A. 142, 1.333 (April 29) 1950.
7. RHEINGOLD, J. J. Chloramphenicol and aplastic anemia. J. A. M. A. 149, 1.301 (Aug. 2). 1952.
8. SAIDI, P. Effect of Chloramphenicol on erythropoiesis. J. Lab. Clin. Med. 57 : 247, 1961.
9. TARKER, J. B. Differential diagnosis of anemia in small animals. J. A. V. M. A. 149 : 1.755 - 1.760, 1966.
10. REUTNER, J. F., MAXWELL, R. E., WESTON, K. E. and WESTON, J. K. Chloramphenicol toxicity studies in experimental animals. Antib. and Chemo. 5 : 679, 1955.
11. PENNY, H. R. Effects of chloramphenicol on the hemopoietic system of the cat. Br. Vet. J. 123 : 145, 1967.
12. SMITH, H. A. y JONES, T. C. Patología Veterinaria. Editorial Uteha. México, 1962.
13. LEAVELL, S. B. y THORUP, O. Hematología clínica. Editorial Interamérica. Segunda Edición, 1967.
14. COLES, H. E. Veterinary Clinical Pathology. W. B. Saunders Co., 1967.
15. SCHALM, O. W. Veterinary Hematology. Lea and Febiger. Second Edition, 1965.
16. MILLER, S. E. A textbook of Clinical Pathology. The Williams Wilkins Co. Seventh Edition. 1966.
17. DIGGS, L. W., STURN, D. and BELL, A. The morphology of Blood Cells. Ed. Abbott Laboratories, 1954.
18. OCHOA, R. Miclograma por un nuevo método de biopsia medular en caninos. Tesis de grado. Rev. Fac. Med. Vet. y Zoot. Vol. XXX. 1967. N° 2. (59-65).
19. MUSSMAN, H. C. Comunicación personal.

* El presente trabajo es parte de la tesis de grado que los doctores Orlando Forerò y Eduardo Ramírez presentaron para optar al título de Doctor en Medicina Veterinaria y Zootecnia bajo la dirección de Henry C. Mussman, D. V. M., Ph. D. de la misión de la Universidad de Nebraska.