

QUERCETOL® Vet

Solución Inyectable
HEMOSTATICO

DESCRIPCION:

QUERCETOL® Vet es una solución inyectable, medicamento hemostático usado en medicina veterinaria aprobado por The European Agency for the Evaluation of Medicinal, EMEA, para el control de hemorragia espontánea y post-operatoria en animales domésticos.

QUIMICA

Nombre Químico: Sintetico com nombre Dietilamonium 2,5-dihidroxibenzenosulfonato o Ciclonamina.

Fórmula Condensada : $C_{10}H_{17}NO_5S$

COMPOSICION:

Cada mL contiene:

Etamsilato (ciclonamina) 125 mg.

Excipientes c.s.p. 1 mL.

FARMACOCINETICA

En conejos, la administración intravenosa de 30 a 40 mg/kg de Etamsilato , las concentraciones en sangre declinaron rápidamente y el medicamento fue excretado entre un 60 a 69 % por la orina en un lapso de 12 horas. La unión a proteínas plasmáticas es del 15%. En humanos adultos, a dosis de 500 mg vía intravenosa e intramuscular, la concentración pico se obtuvo en 2 a 3 minutos hasta una hora después de administrado, con una vida media de eliminación de 1,8 a 2 horas y 1,7 a 2,5 horas respectivamente, con una alta excreción no metabolizada en orina.

Marignan y cols estudiaron la distribución corporal y paso transplacentario del Etamsilato en ratón hembra tras la administración IV, por medio del empleo de la técnica de la autorradiografía. Tras el análisis se determinó que el proceso de eliminación urinaria es rápido, observando la sustancia radioactiva a nivel renal y vesical a los 10 y 20 minutos de la administración respectivamente. Existe también un proceso de eliminación biliar del producto que comienza a ser visible a los 30 minutos después de la inyección y persiste 2-3 horas después. El fármaco alcanza la placenta rápidamente tras la inyección, al igual que otros órganos fuertemente irrigados. A los 10 minutos después de la inyección en los fetos se comienza a detectar el Etamsilato, aunque en menor proporción que en el hígado y en la cavidad cardiaca de la madre. A las 4 horas después de la administración del producto, ya no se observa carga radioactiva en los fetos. En otros órganos la distribución es semejante, a las 2 horas tras su administración la radioactividad desaparece y a las 4 horas la eliminación del producto es total.

FARMACODINAMIA

Según se ha descrito, el Etamsilato QUERCETOL® Vet presenta tres tipos de acciones: hemostática, angioprotectora y antiinflamatoria. A continuación se describen los trabajos que han profundizado en los mecanismos responsables de estas acciones:

-Acción hemostática del Etamsilato del QUERCETOL® Vet. Esteve y Cols demostraron en 1959 que la administración de Etamsilato acorta el TS (Tiempo de Sangría) sin producir alteración alguna en el tiempo de protrombina. En 1960 Esteve y Cols (1960a) observaron que el Etamsilato contrarresta el alargamiento del TS producido por el salicilato sódico, mientras que no tiene efecto alguno sobre la acción ejercida por la heparina. En posteriores investigaciones, Laporte (1964) y Esteve y Laporte (1965) demostraron que la acción del dextrano sobre las plaquetas se contrarresta mediante la administración previa de Etamsilato, pero no si la administración se realiza en orden inverso. Por otra parte Cañadell JM demostró que era necesaria una cantidad mínima de plaquetas en sangre para que el Etamsilato ejerciera su efecto, por lo que en caso de trombopatías severas podría no ser de utilidad. Estos trabajos, junto con los estudios fotométricos *in vitro* llevados a cabo por Raby y Coupier (1965), Cañadell (1966) y Cornet (1969) condujeron a pensar que el efecto del Etamsilato debía producirse sobre la hemostasia primaria, sin modificación del número de plaquetas. Estos autores constataron que la actividad de Etamsilato a 37 °C es mucho menor que a temperaturas inferiores (30°C), que son las que pueden encontrarse en caso de hemorragias externas y también en muchos casos de cirugía. Según los autores, ello podría también explicar porque el Etamsilato no induce trombosis en la circulación sistemática y si en caso de heridas externas. Esta teoría no ha tenido mayor repercusión en publicaciones posteriores.

Otros autores (Berkada y Akokan 1966) estudiaron el efecto del Etamsilato sobre la formación de tromboplastina y sobre las plaquetas en pacientes humanos. Sorprendentemente, el tiempo de coagulación obtenido por el test de la tromboplastina se redujo significativamente, si bien su efecto fue efímero. Los autores concluyen que el Etamsilato acelera la formación de tromboplastina intrínseca, pero no aumenta la cantidad total formada. Esta observación contradice lo observado por otros autores y que ha sido descrito anteriormente ya que implica una acción sobre la coagulación de la sangre más allá de la hemostasia primaria. Este fenómeno no ha sido confirmado en la bibliografía publicada posteriormente. Por otra parte, los ligeros aumentos en la adhesividad y agregación plaquetaria no alcanzaron significación estadística. Al parecer, según estos autores, los efectos sobre la adhesividad y agregación plaquetar solo se evidenciarían en plaquetas con deficiencias de coagulación y no en plaquetas normales.

Gökay y cols (1966) estudiaron tanto "*in vivo*" como "*in vitro*" la acción del Etamsilato sobre la agregación plaquetaria y observaron un aumento en el número y una aceleración en la agregación así como una disminución en el tiempo de sangrado, Green RA mediante estudios turbidométricos y de microscopía electrónica, también observaron la inducción de la agregación plaquetar *in vitro* de plaquetas humanas producida por el Etamsilato, si bien postulan que el mecanismo de acción responsable de la agregación inducida por el Etamsilato es diferente al inducido por otros compuestos como el ADP, trombina, colágeno o FP-3. Sin embargo, la agregación fue de pequeños grupos de plaquetas y no fue acompañada de formación de seudópodos tal como induce el ADP, de manera que no se produjeron modificaciones en la superficie externa de plaquetas y la distribución interna de sus gránulos. La agregación inducida por el Etamsilato no se vio influida por inhibidores de la agregación por ADP tan potentes como la adenosina o el AMP. Según estos autores la aspirina tampoco inhibe la agregación inducida por Etamsilato. Por otra parte, la presencia de

calcio y fibrinógeno no es indispensable para la acción del Etamsilato, pero si que la potencian en intensidad y velocidad de agregación plaqueta. Por su parte, Esteve J. (1975) propusieron que el Etamsilato podría actuar, al igual que las macromoléculas cargadas, mediante su adhesión a la membrana plaquetar cargada negativamente, reduciendo dicha carga (y por tanto su fuerza repulsiva) y formando puentes entre plaquetas adyacentes.

Años mas tarde, Vinazzer (1980) observo un aumento de la adhesión plaquetar y un moderado incremento de la agregación máxima inducida por colágeno o epinefrina en pacientes humanos tras la administración de dosis altas de Etamsilato . En un intento de descifrar su mecanismo de acción el autor propone una acción directa sobre el vaso sanguíneo, sobre la membrana plaquetar o una inhibición de la PGI₂ (Prostaglandina I₂). Por su parte, Okuma y cols. (1982) demostraron que el Etamsilato incrementa la agregación plaquetar inducida "in vitro" por el Acido araquidonico (AA) y el colágeno además de facilitar la liberación de ATP, si bien no produjo ningún efecto sobre la agregación producida por el ADP o la epinefrina. Los autores confirmaron que este efecto sobre la agregación producida por el ADP o la epinefrina. Los autores confirmaron que este efecto se conseguiría por un mecanismo independiente de la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetar y que podría involucrar al calcio y a cambios en los receptores de TXA₂ (Tromboxano A₂) nivel de la membrana plaquetar. Por otra parte, según Hutton y cols (1986) el Etamsilato no produce ningún efecto en los estudios de agregación plaquetar inducida por ADP, adrenalina o colágeno ni sobre los niveles plasmáticos de plasminógeno, 2- antiplasmina ni fibronectina. Estos autores también concluyen que el Etamsilato no actúa mediante la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetar ni previene la acetilación provocada en este enzima por la aspirina. Tampoco actuaría en la fibrinolisis ni sobre la fibronectina, sino que es más probable que inhiba la acción de prostaglandinas vasodilatadores como PGF₂ y PGI₂.

Tal como ya enunciaron Okuma y cols (1982) y Hutton y cols (1986), parece ser que en el caso del Etamsilato el mecanismo de inhibición de la síntesis de prostaglandinas no tiene lugar, como ocurre con la aspirina y otros AINES, a nivel de la ciclooxigenasa, sino que actuaría en un siguiente paso a nivel de las enzimas endoperóxido reductasa, endoperóxido isomerasa, prostaciclín sintetasa y tromboxano sintetasa, dando lugar a una reducción en la síntesis de PGF₂, PGE₂, PGI₂ Y TXA₂ respectivamente (Kovacs y Falkay 1981 y Tigger 1990).

Se ha descrito que el Etamsilato presenta una acción angi protectora mediante la estabilización de las paredes vasculares (Raby y Coupier 1965). El Etamsilato causaría la polimerización de uno de los componentes mayoritarios de la membrana basal de los capilares sanguíneos, el ácido hialurónico, confiriendo ha dichos capilares una mayor integridad y resistencia (Thomas y cols. 1972). De este modo se ha descrito que previene la rotura espontánea en aquellos procesos patológicos que cursen con lesión o debilitación capilar (Raby y Coupier 1965, Cañadell 1966, Huguet y cols. 1969, canal 1965, Cornet 1969, EMEA 1998). Junto a este fenómeno también se ha descrito su acción sobre la disminución de la permeabilidad capilar (Raby y Coupier 1965, Cañadell 1966, Deacock y Birley 1969, EMEA 1998).

Entre los trabajos más relevantes se encuentra el de Huguet y cols. (1969), que realizaron un estudio para determinar las acciones del Etamsilato y comprobaron que ejercía una acción significativa sobre la resistencia capilar en el cobayo (mejoría del 50% medida por un capilodinamómetro de Lavollay). También se realizo un test de pápula intradérmica a la histamina en el que se administra azul de Evans IV y se controla el tiempo que tarda en aparecer el colorante en las pápulas formadas por la inyección intradérmica de

histamina. Se observó que el Etamsilato , administrado 1,5 horas previas a la administración de la histamina, reduce la permeabilidad vascular siendo este efecto duradero y proporcional a la dosis administrada (DE50: 125 mg/kg). En el cobayo escorbútico, en cambio, dosis de 500 mg/kg sólo consiguieron mejorías del 45%. En rata y cobayo se repitió la experiencia utilizando hialuronidasa y observando resultados similares (DE50: 200 mg/kg en rata y 80 mg/kg en cobayo).

Dado que, tal como se ha descrito, se ha demostrado que Etamsilato reduce la síntesis de prostaglandinas, Gard y Tigger (1990) estudiaron la posible acción antiinflamatoria del Etamsilato usando un test de inducción de edema en la pata de la rata por medio de carragenina. En lesión hepática inducida por AINEs, Carrillo R y cols (2004), describen la normalización enzimática indicadoras de lesión hepática en caninos, intoxicados experimentalmente con ASA a dosis de 10 a 15 mg/kg vía intramuscular.

Los resultados mostraron cierta acción antiinflamatoria del Etamsilato con un efecto máximo similar al de la indometacina, aunque parece ser 25 veces menos potente. Para el estudio se emplearon ratas a las que se le administró Etamsilato, indometacina o sustancia control y se calculó el volumen de edema. En todas las dosis de Etamsilato se redujo el edema de forma significativa 1 h después de la administración de carragenina, siendo un efecto dosis-dependiente y alcanzándose el efecto máximo a los 250 mg/kg. Cuando se administraron conjuntamente Etamsilato e indometacina no mostraron acción sinérgica, ni siquiera aditiva, lo que sugiere que su mecanismo de acción es diferente y no actúan de igual modo sobre la cadena de la inflamación.

En Conejos Albinos (Método de McFarlane), el tiempo de sangría oscila entre 2 minutos; 35 segundos y 3 minutos; 58 segundos. Cuando se administra por vía intravenosa, a dosis de 30 mg de ETAMSILATO /kg, el tiempo de sangría se reduce al intervalo entre 51 segundos y 2 minutos; 30 segundos. Reducción del tiempo de sangría: 53.4%

En Cobayos (Método de Duke), el Tiempo de sangría oscila entre 2 minutos; 30 segundos y 3 minutos; 30 segundos. Cuando se administra por vía subcutánea, a dosis de 225 mg/kg, el tiempo de sangría se reduce al intervalo entre 1 y 2 minutos. Reducción del tiempo de sangría: 48.2%. El Etamsilato es un agente hemostático que preserva la integridad de la pared capilar.

ESTUDIOS CLINICOS

-Bovinos. El Etamsilato como fármaco hemostático en la clínica del bovino. Farmacocinética, tolerancia y eficacia en la reducción del sangrado de heridas en la especie bovina (Homedes B y cols 2002). En primer lugar, para conocer la evolución de las concentraciones plasmáticas de Etamsilato a lo largo del tiempo, se realizó un estudio farmacocinético a dosis única tras su administración intravenosa (IV) e intramuscular (IM) en terneros. Para ello se escogió una dosis de 7,5 mg/kg por ser la más representativa del rango de dosis utilizadas habitualmente en clínica.

En segundo lugar, a fin de describir un margen de seguridad mínimo, se realizó un estudio de tolerancia local, tras la administración de 7,5 mg/kg por vía IM y otro de tolerancia general, tras la administración IV de dosis reiteradas. Para el estudio de la tolerancia general se escogió como referencia la dosis máxima de las utilizadas en la práctica habitual (12,5 mg/kg) y se duplicó para forzar la aparición de cualquier signo de intolerancia a nivel clínico, hemostático, hematológico o bioquímico. Asimismo, y con el mismo objetivo, se administró el producto durante 10 días consecutivos, por ser el doble de la máxima pauta recomendada.

Finalmente, para avalar la eficacia del Etamsilato en el control de la hemostasia se realizó un estudio en el que se midieron los efectos de una dosis única de Etamsilato sobre el tiempo de sangría (TS). Se escogió el TS por ser un test estandarizado y que ya se había utilizado con éxito para la demostración de la eficacia del Etamsilato en diversas especies. Se utilizó la dosis más alta de las recomendadas (12,5 mg/kg) para facilitar la detección de los efectos del producto, en una única administración. El estudio se realizó siguiendo un modelo cruzado de modo que cada animal actuó como su propio control tomando como referencia tanto su nivel basal como los efectos de la administración de un placebo.

Las concentraciones plasmáticas del Etamsilato tras su administración IV mostraron una distribución limitada, evidenciada por un Volumen de Distribución (Vd) de $0,44 \pm 0,10$ L/kg, una eliminación rápida, con un aclaramiento (Cl) de $0,21 \pm 0,04$ L/h.kg y una Semivida de eliminación (T1/2) de $1,49 \pm 0,16$ h. Tras su administración IM se observó una Biodisponibilidad (F) muy elevada y superior al 98%. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas por ambas vías fueron substancialmente menores que las descritas en el hombre tras la administración de dosis equivalentes, a pesar de tener una T1/2 similar.

El estudio de tolerancia reveló una ausencia de efectos tanto a nivel local, medida por las variaciones en la enzima creatinfosfokinasa (CK), como general, valorada por la sintomatología clínica y diversos parámetros sanguíneos (hematológicos, bioquímicos y hemostáticos).

El estudio de eficacia mostró un descenso significativo del TS del 16% respecto a sus valores basales dos horas después de la administración IV de Etamsilato. El porcentaje de disminución del TS fue mayor en aquellos animales que tenían el TS basal más largo, mostrando una correlación estadísticamente significativa. Sin embargo, el porcentaje medio de reducción fue sensiblemente menor a los descritos para otras especies animales o para el hombre y no alcanzó diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control.

Se concluye que el Etamsilato es un fármaco útil para su uso como antihemorrágico en la práctica de la clínica de vacuno, siendo muy seguro para esta especie, tanto tras su administración IV como IM, sin producir ningún tipo de efectos adversos y mostrando una eficacia a la dosis recomendada.

- Cerdo. En esta especie es muy representativo el estudio realizado por Deacock y Birley (1969), en el que se determinó el efecto hemostático del Etamsilato sobre una herida estándar. Este estudio se llevó a cabo de forma controlada (placebo), ciega y de forma cruzada utilizando 22 cerdos.

Sobre cada animal se realizó una prueba con aplicación de placebo y otra con Etamsilato (25 – 50 mg / kg IV), sirviendo cada animal como su propio control. A los 40 minutos tras la administración se produjo una herida estándar (1,27 mm de profundidad y 7,6 cm de longitud y anchura), sobre la piel del animal anestesiado, por medio de un dermatomo eléctrico que produjo una hemorragia capilar sobre la cual se valora la eficacia del Etamsilato. La pérdida de sangre se estimó pesando los algodones empapados de sangre a los 10 minutos tras la provocación de la herida. El examen estadístico de los resultados indicó que el Etamsilato era efectivo en una reducción del sangrado del 25 – 50% aproximadamente y que el grado de reducción de la hemorragia era directamente proporcional a la severidad de la misma, en efecto que también observaron en el hombre Esteve y cols. (1959) y Cornet (1969).

Por otro lado no se observó ningún efecto sobre el pulso, la presión sanguínea o la cantidad de plaquetas en los animales, demostrándose de nuevo su excelente tolerancia.

- Perro. Ment y cols (1984) demostraron en perro Beagle que el Etamsilato, al igual que en humanos (Chen 1993), es capaz de prevenir la aparición de hemorragia intraventricular en neonatos prematura. Para ello llevaron a cabo un estudio en cachorros Beagles que fueron asignados de forma randomizada a grupos en los que se había dado Etamsilato o solución salina como pretratamiento. Los niveles de prostaglandinas se obtuvieron previamente y 30 minutos después de la administración de estas soluciones y el flujo sanguíneo cerebral (CBF) se determinó por autorradiografía gracias a la utilización de iodoantipyrina – C 14 .

El Etamsilato produjo un marcado descenso en la incidencia de hemorragia intraventricular que fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Los grupos pretratados con Etamsilato sufrieron descensos significativos en los niveles TXB2 y 6-keto PGF1 productos derivados del TXA2 y PGI2.

TOXICIDAD

El Etamsilato se caracteriza por ser una molécula de muy baja toxicidad y con un gran margen de seguro.

Toxicidad Aguda

Vía intravenosa en cobayos: La dosis mínima letal es de 5460 ± 834 mg/kg de peso corporal.

Vía intraperitoneal en ratas :

D.L.₀ = 750 mg/kg de peso corporal, D.L.₁₀₀ = 1875 mg/kg de peso corporal, D.L.₅₀ = 1245 mg/kg de peso corporal

Toxicidad Subaguda y Crónica

No se observaron alteraciones en la curva ponderal ni de crecimiento. Se observó ligera reacción inflamatoria inespecífica en la zona de inyección.

No existe toxicidad cuando se administra simultáneamente con vitamina K en las diferentes especies en las que se indica.

Para la profilaxis y tratamiento de la hemorragia periventricular en neonatos de bajo peso se administran, por vía intramuscular ó intravenosa, 12.5 mg por kg de peso corporal, cada 6 horas. Estudios a dosis repetidas y de toxicidad crónica han confirmado la baja toxicidad del Etamsilato siendo perfectamente tolerado a dosis de hasta 100mg/kg administrada todos los días durante dos meses en cobayos, ratas o perros. Se deben dar dosis 50 veces mayores a las administradas corrientemente en clínica, para que los animales de experimentación presente signos de toxicidad aguda y tiene que llegarse a dosis 250 veces mayores para causar la muerte del animal, por lo que puede considerarse un producto seguro. Garvinj y cols llevaron a cabo un estudio de tolerancia en perros a los que se les administro por sonda dosis de 10 y 100mg/kg durante 90 días (3 meses). Todos ellos presentaron un aspecto y comportamiento normales durante la experiencia y no se produjo ninguna muerte. A dosis tan altas como de 100 mg/kg se observaron vómitos y salivación en todos los perros tras las administraciones de los primeros días. Sin embargo, no se observaron cambios en los pesos corporales y el consumo de comida no sufrió variación alguna. Los estudios hematológicos, de parámetros bioquímicos en sangre y parámetros indicadores de la coagulación, así como los análisis de orina, no pudieron revelar cambio alguno atribuible a la medicación con Etamsilato a esta dosis.

Dado que el Etamsilato se utiliza frecuentemente en problemas obstétricos es de interés saber su posible influencia en el desarrollo fetal o en las hembras gestantes. En este sentido, un completo estudio de teratogénesis llevado a cabo por Tuchmann-Duplessis (1963) sobre hembras preñadas de ratas Wistar, ratón Swiss albino y conejo se demuestra que el Etamsilato es bien tolerado en estas tres especies. No se da mortalidad en las madres, la gestación evoluciona satisfactoriamente y el desarrollo fetal no sufre ningún tipo de perturbación. A dosis realmente elevadas de unas 35 veces superiores a la dosis terapéutica (300 mg/Kg) No se observó aumento en el número de abortos o reabsorciones fetales. En las tres especies estudiadas el desarrollo fetal fue normal. Sobre los 774 fetos de ratas, 424 fetos de ratón y 202 fetos de conejo, no se encontraron anomalías macroscópicas detectables. Estos resultados permiten afirmar que el Etamsilato también es un producto seguro en este aspecto.

INDICACIONES

El Etamsilato es un fármaco ampliamente utilizado en medicina veterinaria y humana para el control de la hemostasia en diversos procesos patológicos, intervenciones quirúrgicas y manipulaciones obstétricas. QUERCETOL como agente hemostático sistémico se utiliza en el contexto pre y postquirúrgico especialmente de urología, cirugía y odontología. QUERCETOL es útil en el control de la hemorragia uterina disfuncional e perras.

QUERCETOL[®] Vet se indica en bovinos, equinos, porcinos, perros y gatos, como coadyuvante en el tratamiento de trastornos de la coagulación y prevención de hemorragias de pequeños vasos sanguíneos. Util como coadyuvante en hematuria esencial bovina, hematemesis, epistaxis, parvovirus, auriculohematomas, caudotomía, auriculotomía, metrorragias, elitorragias, oncotomías, intoxicación por AINEs, perforación de úlcera gástrica y duodenal, reticuloperitonitis traumática, exodoncias, hemorragias post-quirúrgicas.

En el tratamiento de ehrlichiosis en caninos, su acción es angioprotectora mediante la estabilización de las paredes vasculares (Raby y Coupier 1965). El Etamsilato causaría la polimerización de uno de los

componentes mayoritarios de la membrana basal de los capilares sanguíneos, el ácido hialurónico, confiriendo a dichos capilares una mayor integridad y resistencia (Thomas y cols. 1972).

Otras indicaciones a criterio del médico veterinario.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION.

En bovinos, equinos, 5 a 7.5 mg de Etamsilato /kg de peso corporal.

En la practica, aplicar 1 ml de QUERCETOL[®] Vet por cada 15 a 25 kg de peso.

En porcinos, perros y gatos: 6.25 a 12.5 mg de Etamsilato /kg de peso corporal.

En la practica, aplicar 1 ml de QUERCETOL[®] Vet por cada 10 a 20 kg. Para control de hemorragia durante procedimientos quirurgicos, aplicar 15 a 30 minutos antes. Como tratamiento, administrar la dosis inicial y repetir cada 6 horas a mitad de dosis, hasta efecto deseado.

QUERCETOL[®] Vet se administra por vía intravenosa o intramuscular.

CONTRAINDICACIONES E INCOMPATIBILIDADES: Ninguna conocida.

TIEMPO DE RETIRO: Sin tiempo de retiro en carne y leche.

CONSERVESE EN LUGAR FRESCO, SECO Y PROTEGIDO DE LA LUZ.

Registro ICA Nro 7013-MV

PRESENTACION: 10 mL.

Elaborado por Laboratorios California S.A., Para COMPAÑIA CALIFORNIA S.A.

BIBLIOGRAFIA

BERKADA B, AKOKAN G. L'influence de la cyclonamina sur la formation de la thromboplastine et sur les plaquettes. En Coloquio Internacionales sobre acciones y efectos del Hemos 141 Esteve. Barcelona : Ed Laboratorios Dr. Esteve S.A. 1966.

ESTEVE A, ESTEVE J, REGNE F, LAPORTE J. Efectos del 141-E y derivados sobre el tiempo de sangría medio del conejo. Asociación de Farmacología. Academia de ciencias médicas 1968;271:278.

ESTEVE J, ROSER R. Contribución al estudio de la eliminación y del metabolismo del Etamsilato . 1er Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Barcelona. 1975:491-495.

The European Agency for evaluation of medical productos. *Veterinary Medicine Evaluation Unitt. September 1998.*

Pubmed Medline. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Ruben Dario Carrillo B. MVZ Esp.

Director Científico