



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**
Facultad de Ciencias

**Efecto de Tetraciclinas en
■ algunos parámetros séricos en ovinos**

**Tesis que para obtener el título de
BIOLOGO**

presenta
Magaly Chávez Palominos

México, D.F. 1984.



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.

CONTENIDO

	pág.
Resumen	1
Introducción	2
Generalidades sobre tetraciclinas	14
Mecanismos de acción de tetraciclinas	16
Objetivo	18
Material y Métodos	19
Resultados	29
Discusión	42
Conclusiones	47
Bibliografía	48

R E S U M E N

Se investigaron los efectos de tres antibióticos de la familia de las tetraciclinas: Emicina, Steclin y Terramicina en los siguientes parámetros séricos: calcio, magnesio, transaminasa glutámica oxalacética, proteínas y colesterol totales. Para el primer grupo (Emicina) se investigaron los cinco parámetros y los cuatro primeros para los otros dos antibióticos en un grupo de 18 ovinos hembras adultos. Se encontró que la Emicina modificó en forma significativa los niveles de calcio en suero (tiempo 2), la actividad de la transaminasa glutámica oxalacética (tiempos 2, 3 y 4), la concentración de proteínas plasmáticas (tiempo 2) y el colesterol total (tiempos 3 y 4) y no modificó en forma significativa los niveles de magnesio. El Steclin modificó en forma significativa los niveles de magnesio (tiempo 3), la actividad de la transaminasa glutámica oxalacética (tiempos 3 y 4) y la concentración de proteínas plasmáticas (tiempo 2) y no modificó en forma significativa los niveles de calcio sérico. La Terramicina altera en forma significativa la actividad de la transaminasa glutámica oxalacética (tiempo 3) y no altera los niveles de calcio, magnesio ni proteínas plasmáticas en suero de ovinos.

INTRODUCCION

La utilización en forma masiva de los fármacos en los últimos tiempos ha provocado preocupación principalmente por los efectos colaterales no deseados. Dentro de los efectos colaterales mas relevantes se encuentra la resistencia bacteriana, la que probablemente constituya uno de los problemas más serios derivada del uso de antibióticos. Existen además otros problemas relacionados con el uso de fármacos como son: la interferencia en pruebas de análisis clínicos y la generación de cambios fisiológicos en el organismo tratado, problema sobre el cual se avoca el presente trabajo.

Sin duda alguna el descubrimiento de los antibióticos fue un avance importante para el tratamiento de enfermedades como la tuberculosis, enfermedades venéreas, respiratorias, etc., causantes de graves pérdidas en poblaciones humanas y animales. Sin embargo, al mismo tiempo que se desarrolla la química y terapia de los antibióticos comienza un proceso de selección en las bacterias que se hacen resistentes a los quimioterapéuticos. La resistencia bacteriana puede ser causada por un proceso de mutación o por medio de la adquisición de plásmidos de resistencia. En el primer caso, el cambio en la secuencia de nucleótidos en el ácido desoxirribonucleico (ADN), puede producir una gran variedad de manifestaciones fenotípicas, según el gen o los genes que hayan sido afectados, una de estas manifestaciones puede ser la insensibilidad de la cepa mutante a algún agente quimioterapéutico (López, 1984). En el caso de la adquisición de plásmidos de resistencia el mecanismo que

permite la transferencia de plásmidos involucra procesos de conjugación, transformación o transducción; en el primero, mediante apareamiento sexual una célula bacteriana puede transferir material genético responsable de la resistencia a otra bacteria, en tal caso la resistencia a cinco o seis drogas puede aparecer en forma simultánea y rápida. Durante el proceso de transformación una célula sensible a un antibiótico específico puede virar a una resistente por medio de la utilización de un gene que sea originalmente parte del material genético de una bacteria resistente. La resistencia generada por la transducción involucra bacteriófagos, donde los genes bacterianos que contienen la información necesaria para desarrollar la resistencia a un antibiótico específico puede venir adherida a un bacteriófago. Este gene puede entonces ser transferido a una célula sensible por el fago y en consecuencia convertir a una población sensible en resistente (Vargas, 1984). Los plásmidos son consideradas moléculas circulares de ADN extracromosómico, de existencia autónoma en el citoplasma y cuya transferencia es un proceso "infeccioso" entre bacterias, es el mecanismo que permite explicar el problema de la multirresistencia de cepas bacterianas.

Una constatación a esta resistencia múltiple se encuentra en el trabajo realizado por Bishop y colaboradores (1980), utilizando penicilina, estreptomina, eritromicina, oxitetraciclina, cefalotina (cefalosporina), ampicilina y novobiocina probaron la sensibilidad de microorganismos aislados de leche mastítica en ganado de lechería, sometiénolos a un ensayo de disco ; encontraron que la sensibilidad bacteriana a estos me-

dicamentos se ha modificado debido a que solamente a oxite-traciclina y cefalosporina existe una sensibilidad importante in vitro. Posteriormente estos resultados fueron corroborados in vivo en el tratamiento de animales que padecían de esta patología.

La selección de cepas bacterianas resistentes a los agentes quimioterapéuticos ha sido favorecida por la amplia utilización de los mismos, tanto en la terapéutica antibacteriana como en la nutrición animal.

Existe un gran número de trabajos que señalan la utilización de antibióticos en el alimento de animales, especialmente pollos y cerdos porque estimulan la velocidad de crecimiento. La utilización de tetraciclinas permite un incremento en la curva de crecimiento debido a un mecanismo de modificación de la flora intestinal que le permite al animal utilizar metabolitos que de otra forma son destruidos por la flora intestinal común (Goodman, et al, 1982).

En la actualidad, algunos países han abandonado el uso de antibióticos para la suplementación de alimentos para animales. En México, sin embargo, Soto y colaboradores (1983) informan haber encontrado penicilina, tetraciclina y estreptomina en un 50 a 80% de la carne y vísceras expandidas en seis áreas del Distrito Federal, en cantidades importantes. Aunque la presencia de estos antibióticos puede deberse a uso terapéutico es sabido que la tetraciclina es usada en la suplementación de alimentos.

Por otra parte se ha encontrado que los fármacos inter-
 fieren en algunas pruebas de laboratorio. En el caso especí-
 fico de las tetraciclinas se ha observado que alteran la prue-
 ba de citología hemática, por un mecanismo inmunológico se
 produce leucocitosis con eosinofilia y por una disminución de
 protrombina se prolonga el tiempo de coagulación. También,
 se indica que en el exámen de orina se presenta con frecuen-
 cia una elevación de catecolaminas, por interferencia del me-
 dicamento en la determinación por fluorescencia; además con
 frecuencia se ha encontrado proteinuria, aminoaciduria, glu-
 cosuria en orina por efecto de tetraciclinas caducas; por
 otra parte se menciona que existe un aumento en los estróge-
 nos urinarios y albuminuria debido a nefrotoxicidad; en
 pruebas de función hepática se ha visto con frecuencia aumen-
 tada la fosfatasa alcalina y la bilirrubina debido a lesión
 hepática, además se ha observado un aumento de amilasa séri-
 ca debido a pancreatitis, aunque con poca frecuencia. (Durazo
 et al, 1982).

Con respecto a cambios fisiológicos que se producen en
 el organismo se mencionará brevemente la acción e importan-
 cia de cada uno de los parámetros a evaluar: Calcio, Magnesio,
 Transaminasa Glutámica Oxalacética, Proteínas Plasmáticas y
 Colesterol Total que servirán de indicadores de cambios fi-
 siológicos producidos por efecto de las tetraciclinas.

Calcio sérico. Se ha encontrado que las modificaciones
 del calcio total del suero pueden ser efectos de la disminu-
 ción o aumento del calcio ionizado o del calcio combinado.

Las alteraciones de calcio sérico se han relacionado a enfermedades neoplásicas de los huesos, sin embargo no existen estudios extensos sobre este punto, aunque existen pruebas de que la hipercalcemia puede estar relacionada con algunas neoplasias. Por otra parte también se ha señalado que la hipercalcemia puede derivar de un exceso de vitamina D. En el caso de hipocalcemia se ha descubierto en estados patológicos como hipoparatiroidismo, desnutrición, cetosis, fiebre láctea, raquitismo y algunos casos de tetania (Swenson, 1977).

Generalmente los niveles séricos de calcio son notablemente constantes y su regulación se ve afectada por algunos factores que se señalarán posteriormente. La concentración del catión varía de 2.3 a 2.5 mM en humanos. Se ha encontrado que en los mamíferos los niveles de calcio presentan cierta constancia (Irving, 1973). En ovinos se reporta una concentración sérica de Calcio de 8.9 mEq/L (Swenson, 1977). Sudo y Oliveira (1978) encontraron que los niveles de calcio se ven afectados por la lidocaína aplicada en forma intravenosa.

Experimentalmente se ha demostrado que existen tres factores fundamentales en la regulación de calcio: la hormona paratiroidea, la calcitonina y la vitamina D.

La hormona paratiroidea es secretada por la glándula paratiroidea, se encuentra en la parte posterior del tiroides. El efecto primario de la hormona paratiroides (PTH) está relacionado al incremento de la excreción renal de fósforo por disminución de reabsorción tubular del fosfato filtrado por

el glomérulo. El aumento del calcio en el suero tiende a ser un efecto secundario, debido a la desaturación del fluido extracelular por la caída en la concentración de fosfato inorgánico y la consecuente disolución de fosfato de calcio del hueso (Hoffman, 1973). Otros autores señalan que la acción primaria de la PTH es estimular la producción de osteoclastos y la excreción urinaria es un efecto secundario. Rasmussen, (citado por Irving, 1973) aisló la PTH y encontró que ambos efectos se producen: una acción primaria sobre hueso convierte a las células osteogénicas en células osteolíticas que más tarde serán las células gigantes de los osteoclastos y simultáneamente la PTH incrementa la excreción renal de fosfato por una disminución de la reabsorción tubular.

Wallace y Scarpa (1982) investigaron la secreción de la PTH en células intactas cultivadas. Las células de la glándula paratiroides de bovinos se obtuvieron por medio de dispersión de tejido y su purificación a través de gradientes isotónicos y Percoll. Las células aisladas mantuvieron intactas tanto la actividad metabólica como la membrana plasmática. La tasa de secreción hormonal estuvo en relación inversa a las concentraciones de calcio en el medio.

También se señala el incremento de la absorción intestinal de calcio por efecto de la PTH (Hoffman, 1973; Irving, 1973; Swenson, 1977).

Existe otro factor en el control fino del calcio sérico, es la hormona llamada Calcitonina, estimulada por concentra-

ciones de calcio elevadas en suero y su acción determina la caída rápida de la concentración de calcio. La hormona calcitonina es secretada por células parafoliculares o células situadas en el espacio interfolicular del tiroides. La acción fundamental de la calcitonina es la de inhibir la reabsorción de hueso. Esta acción ha sido demostrada en múltiples trabajos in vitro e in vivo (Irving, 1973).

Capen y Young (citados por Irving, 1973) en trabajos realizados en vacas, reportaron que grandes dosis de vitamina D producen hipertrofia de las células parafoliculares. Después que la dosis de vitamina D cesa las células regresan a la posición de reposo o descanso, pero la respuesta de la calcitonina es incapaz de prevenir la hipercalcemia provocada por vitamina D.

La vitamina D actúa permitiendo una mayor absorción de calcio, sin embargo el mecanismo que promueve esta acción se desconoce. Se ha encontrado que generalmente el efecto primario es sobre la absorción de calcio y cuando disminuye la cantidad de calcio en el intestino hay una mayor solubilidad del fosfato y esto promueve la absorción en el tracto intestinal (Hoffman, 1973; Norman, 1979).

La concentración de calcio en humanos y animales es fundamental que se conserve dentro de estrechos límites para un sinnúmero de funciones vitales; como se ha señalado anteriormente un descenso del nivel de calcio circulante estimula la glándula paratiroides, que libera PTH e inhibe las células

productoras de calcitonina. Si el calcio sobrepasa el nivel de equilibrio hay secreción de calcitonina y se inhibe la glándula paratiroides. La hormona paratiroides eleva el calcio en la sangre actuando sobre huesos, intestino y riñón. La calcitonina abate la cifra sanguínea de calcio actuando primariamente sobre el tejido óseo. Cuando una elevada concentración de calcio regresa a la concentración normal desaparece el estímulo sobre las células parafoliculares de los intersticios del tiroides y lo mismo ocurre con la inhibición de la glándula paratiroides. No se conoce ninguna hormona trófica de la hipófisis que afecte a la glándula paratiroides o a las células productoras de calcitonina. La vitamina D a través de una serie de procesos poco conocidas, permite una mayor absorción de calcio en el intestino.

El Magnesio, al igual que el calcio se considera un constituyente funcional del organismo, se sugiere que existen relaciones metabólicas entre calcio, magnesio y fósforo que son importantes. Maynard et al (1958) encontraron que niveles bajos de magnesio en la dieta causaba un gran número de deficiencias tales como: bajo crecimiento, elevación de los niveles de fósforo sérico y formación de cálculos en el riñón. Si el calcio y fósforo eran simultáneamente bajos en la dieta las patologías no ocurrían.

Sin embargo, Paintuch et al (1978) demostraron que se producen alteraciones metabólicas por hipomagnesio en humanos. En este mismo sentido se investigaron los niveles de magnesio en plasma, músculo esquelético y cardiaco, hígado y hueso; encon-

trándose que el magnesio se encuentra en niveles menores en el plasma de animales desnutridos y se encuentra en concentraciones más altas en músculo esquelético y cardíaco en los animales señalados (López, 1978).

Por otra parte Faintuch et al (1979) señalan que el magnesio es fundamental para el mantenimiento de la integridad funcional y estructural del sistema cardiovascular.

Aproximadamente el 70% del magnesio se encuentra en hueso en los animales y en menores proporciones en músculo cardíaco, músculo esquelético y tejido nervioso. El magnesio es un componente activo de varios sistemas enzimáticos y se ha encontrado que la fosforilación oxidativa está fuertemente reducida en ausencia del mismo (Swenson, 1977).

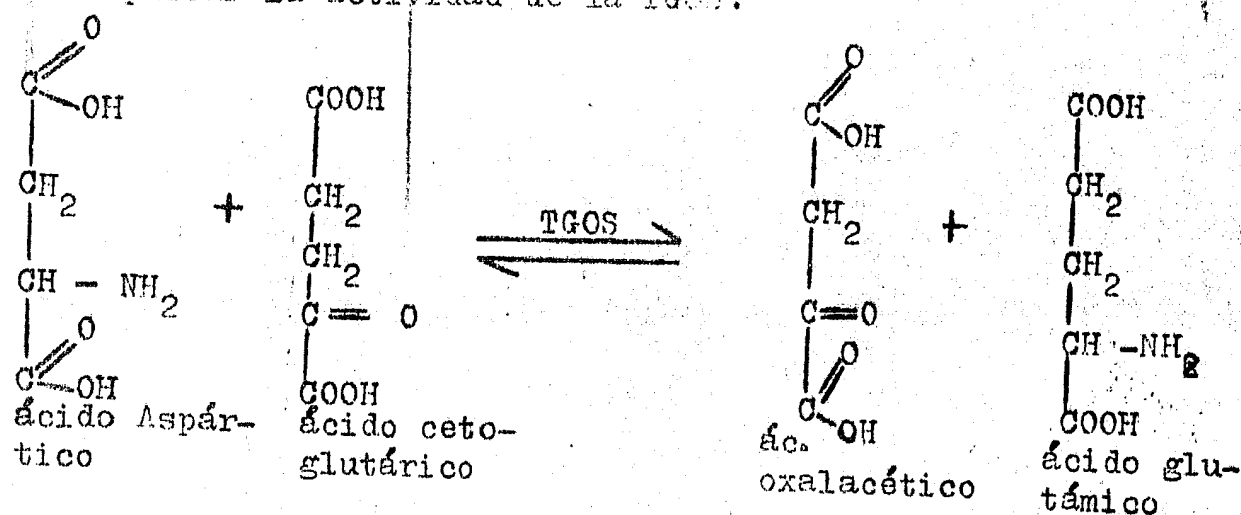
Transaminasa Glutámica Oxalacética (TGOS). El análisis de la enzimología ha representado una gran utilidad en el diagnóstico clínico. Las enzimas constituyen la clase más diversa de las proteínas, es así como se encuentran enzimas desempeñando actividades metabólicas en cualquier proceso de la vida (Walker, 1969).

Las enzimas son sensibles a los efectos de temperatura y otros agentes desnaturizantes, a la inhibición por drogas u otras sustancias extrañas, es por esto importante tener especial cuidado en la estimación del valor de la actividad de una enzima (Martin, 1971). En el hígado se originan básicamente las enzimas plasmáticas y son liberadas al torrente circulatorio donde realizan su actividad catalítica.

El significado diagnóstico de las enzimas del suero depende de factores como su localización en un órgano determinado, así como su ubicación intracelular, la vida media en el suero entre otros factores (Schalm, 1965; Wilkinson, 1965; young, 1972).

La TGOS tiene un origen tisular de producción en corazón, hígado, músculo estriado, riñón y páncreas y el tiempo de vida media es de 50 a 60 horas (Duncan, 1979; Levinson, 1977; Litter, 1977). El significado clínico de los cambios en los valores de TGOS son atribuibles a hepatitis aguda, ictericia obstructiva, cirrosis hepática, neoplasia del hígado, infarto al miocardio, distrofia muscular (Benjamin, 1976; Lynch, 1972).

La Transaminasa es una enzima que cataliza la transferencia de grupos amino por lo que también se le denomina aminotransferasa y en el caso de la TGOS, se le denomina también aspartato-oxoglutarato aminotransferasa (Decker, 1977). Estas enzimas catalizan la transferencia de los grupos amino (NH_2) de un aminoácido hasta un cetoácido, formándose un aminoácido y cetoácido nuevos. Lehninger señala la siguiente reacción para explicar la actividad de la TGOS:



Proteínas Plasmáticas. En el plasma existe una gran cantidad de proteínas con una diversidad importante de funciones: globulinas, fibrinógeno, anticuerpos, etc., esta diversidad de funciones está estrechamente ligada a la estructura molecular. Las proteínas son compuestos de elevado peso molecular integradas principalmente por moléculas de aminoácidos que se unen formando cadenas peptídicas (Walker, 1969).

En general las modificaciones que se presentan en los valores de proteínas plasmáticas son específicas de una enfermedad, no obstante ciertas alteraciones en la concentración total de proteínas puede tener significado en el diagnóstico clínico (Goodman et al, 1982). Las alteraciones en los valores de proteínas han sido observadas con frecuencia en asociación a enfermedades renales o hepáticas (Hoffman, 1973).

Existe un sinnúmero de agentes químicos o medicamentos que se utilizan con frecuencia en medicina clínica que ocasionan daño hepático en el hombre y en los animales: anestésicos volátiles, insecticidas, antihelmínticos (Adam, 1972; Davidson, 1969). La diferencia proteínica se ha encontrado estrechamente ligada a anorexia, dieta restringida, desnutrición, enfermedades del hígado y de los riñones, fiebre, necrosis, leucemia y otros cánceres, traumas severos, enfermedad de Cushing (Adam, 1972). También se ha encontrado disminución de los niveles proteínicos asociados a administración de esteroides suprarrenales, en el embarazo e hipertiroidismo (Hoffman, 1973).

Colesterol. Este es un parámetro susceptible a ser modificado por efecto de fármacos. El colesterol es el esteroide más abundante en los tejidos animales y se encuentra en forma libre o combinado. Es abundante en las membranas plasmáticas de muchas células animales (Lehninger, 1982). Se sintetiza en cierta cantidad por todos los tejidos, de preferencia en hígado e intestino. La cantidad de colesterol total encontrado en ovinos es de 64 ± 12 mg/100 ml (Morris y Courtice, 1955, citado por Duncan y Prasse, 1969).

El colesterol se encuentra presente en todas las células y se cree que tiene alguna función en el mantenimiento de la estructura y permeabilidad celular (Meyers, 1982).

El nivel de los ésteres del colesterol se ve disminuido cuando existe lesión de las células hepáticas. Mientras más grave es el daño hepático por hepatitis, más abatidos se ven los niveles de los ésteres del colesterol (Ahrens, 1972). Por otra parte el colesterol también se ve disminuido en caso de hipertiroidismo, cirrosis, anemia (Martin, 1971).

El colesterol se ve aumentado en forma considerable en caso de ictericia obstructiva, nefrosis avanzada, en el embarazo o después de administrar cortisona (Martin, 1971).

Se ha encontrado que en un 70% de cálculos vesiculares existe un 80% o más de colesterol (Mamianetti, 1978).

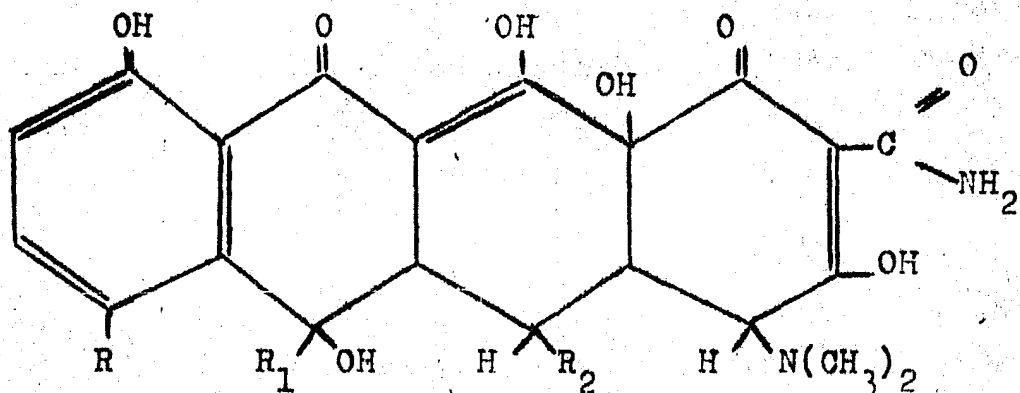
Costa Filho (1979) encontró que los niveles séricos de colesterol se ven afectados cuando se administra ácido as-

córbico. Asimismo, los niveles de colesterol se ven afectados en forma significativa cuando se aplica una dosis terapéutica de Kanamicina intramuscular (Zilleruelo, 1983).

En relación a los parámetros anteriormente señalados se evaluarán los efectos de las tetraciclinas en éstos, por considerar a estos antibióticos como los mas frecuentemente utilizados en medicina humana y veterinaria, así como en la protección de alimentos como el huevo o la preservación de pescado y productos marinos y en la suplementación alimenticia de algunos animales (Vargas, 1984).

Generalidades de tetraciclinas. Las tetraciclinas son consideradas como fármacos antibacterianos, todas son compuestos cristalinos anfotéricos que tienen un esqueleto hidronaftaceno común. Con ácidos y bases fuertes pueden formar fácilmente sales que son solubles en agua, con su punto isoeléctrico a pH 5.0. Las bases tetraciclinas son muy solubles en la mayor parte de los solventes orgánicos, particularmente en agentes como el butanol (Meyers, et al, 1982; Drill, 1973).

Estructura molecular:



	R	R ₁	R ₂
Clortetraciclina	-Cl	-CH ₃	-H
Oxitetraciclina	-H	-CH ₃	-OH
Tetraciclina	-H	-CH ₃	-H
Demeclociclina	-Cl	-H	-H
Metaciclina	-H	-CH ₂ &	-OH
Doxiciclina	-H	-CH ₃ &	-OH
Minociclina	-N(CH ₃) ₂	-H	-H

En la metaciclina y doxiciclina no hay -OH en la posición 6. (Meyers, 1982).

La Clortetraciclina fue aislada del Streptomyces aureofaciens, se ha utilizado desde 1948. La Oxitetraciclina, derivada de S. rimosus se utiliza a partir de 1950. El antibiótico puede ser producido por cultivo directo o en forma semi-sintética (Fuentes y Sumano, 1982). La oxitetraciclina es el antibiótico mas importante y ampliamente utilizado en medicina veterinaria (Brander et al, 1982).

Las tetraciclina son bacteriostáticas para muchos organismos Grampositivos y Gramnegativos, incluyendo bacterias anaeróbicas e inhiben el crecimiento de las mycobacterias, rickettsias, mycoplasma y algunos protozoarios. Se cree que la Clortetraciclina es la más activa contra el estafilococo y el neumococos, y la oxitetraciclina es la más activa contra pseudomonas (Meyers, et al, 1982; Brander et al, 1982; Fuentes y Sumano, 1982).

Mecanismos de Acción. Las tetraciclinas actúan a nivel de ribosomas bacteriano. Esto implica que el antibiótico penetre a la bacteria para inhibir la síntesis proteica y requiere, en el caso de las bacterias Gramnegativas de dos procesos al menos que permitan al antibiótico ganar el acceso al interior de la bacteria: una difusión pasiva a través de los poros hidrofílicos localizados en la membrana celular más externa y un sistema activo que favorezca el bombeo de la droga hacia el interior de la membrana citoplasmática, tal sistema requerirá probablemente de un vehículo que puede ser la proteína periplasmática. En el interior de la célula bacteriana las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteína uniéndose específicamente a los ribosomas, bloqueando así la transferencia de aminoácidos (grupo aminoacil) del t-RNA hacia el sitio receptor en el complejo m-RNA, evitando de esta manera la unión de aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento (Herrera, 1984).

También se ha sugerido la posibilidad que las tetraciclinas actúen por quelación de cationes ; por inhibición de sistemas enzimáticos activos; por supresión de la síntesis proteica (Fuentes y Sumano, 1982).

Absorción y excreción. Todas las tetraciclinas se concentran en el hígado y son secretadas por la bilis, donde la concentración puede ser hasta cuatro veces mayor que en el plasma y son reabsorbidas en el intestino. Se excretan a través del riñón por filtración glomerular en un 80 a 90% y el restante 10 a 20% se excreta en la heces fecales,

Las tetraciclinas se absorben en forma un poco irregular en el sistema gastrointestinal debido a la baja solubilidad de los medicamentos especialmente a pH alcalino y por la quelación de iones divalentes como Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , etc. (Meyers et al, 1982).

Generalmente la unión a proteínas en el plasma es variable según el medicamento: la metaciclina se une en un 80% a proteínas, la clortetraciclina en un 50 a 70%, la demeclociclina de 40 a 50%, la doxiciclina y tetraciclina en un 25 a 30% y la oxitetraciclina de un 20 a 25% (Brander et al, 1982). La máxima concentración de la clortetraciclina y oxitetraciclina en el plasma es de 2 a 4 horas después de la aplicación y la vida media varía entre 9 y 12 horas (Goodman et al, 1982).

OBJETIVO

En función de las observaciones realizadas en diversos organismos en torno al efecto producido por antibióticos de la familia de los aminoglicósidos se propone investigar si los antibióticos de la familia de las tetraciclinas, Emicina, Steclin y Terramicina modifican diversos parámetros sanguíneos tales como: Calcio, Magnesio, Transaminasa Glutámica Oxalacética, Proteínas y Colesterol al ser administrados en una dosis terapéutica única en ovinos.

MATERIAL Y METODOS

Obtención de los grupos. La primera parte del trabajo consistió en separar 18 ovejas Ovis aries, hembras adultas de la raza Sufolk, con un peso corporal entre 41 y 62 Kg, que se encontraban en condiciones similares de manejo y alimentación.

Se eligieron tres grupos al azar, cada uno de los cuales fueron señalados según el fármaco utilizado:

- I. Emicina
- II. Steclin
- III. Terramicina

Se aplicó una dosis terapéutica única a cada uno de los grupos, siendo de 20 mg/Kg de peso para el primer grupo y de 6 mg/Kg para los otros dos grupos. Para la realización del trabajo los grupos fueron tratados de la siguiente manera:

a) Inicialmente los animales fueron pesados y marcados del 1 al 6. Se les tomó la primera muestra de sangre, considerada como el testigo o control y fue llamado TIEMPO 1. Por punción en la vena yugular con agujas hipodérmicas de 16 X 1.5 pulgadas de longitud se tomaron 8 ml de sangre en tubos vacutainer, esterilizados y secos.

b) Se aplicó el antibiótico correspondiente a cada uno de los grupos por inyección intramuscular.

c) Tres horas después se tomó la segunda muestra, llamada TIEMPO 2, en virtud de que la mayor concentración del fár-

maco en el plasma se encuentra entre dos y cuatro horas después de la aplicación.

d) La tercera muestra se obtuvo 10 horas después de la aplicación de la dosis, donde la concentración del medicamento está reducida a la mitad de su valor original en el plasma (Goodman et al, 1982; Spinelli, 1982); a esta muestra se le denominó TIEMPO 3.

e) La muestra 4 (TIEMPO 4) fue tomada 24 horas después de la aplicación.

Inmediatamente después de obtenidas las muestras, los tubos se colocaron a 45° con el fin de separar el coágulo del suero. Fueron centrifugados durante 15 minutos a 1500 r.p.m.

Los parámetros que se cuantificaron en suero fueron los siguientes:

- 1) Calcio
- 2) Magnesio
- 3) Transaminasa Glutámica Oxalacética
- 4) Proteínas Totales
- 5) Colesterol Total

Para el grupo I se determinaron todos los parámetros anteriormente señalados, para los grupos II y III únicamente los cuatro primeros.

Cuantificación de Calcio y Magnesio. Se tomó una muestra de 1 ml de suero y se colocó en un matraz de kjenihal para la digestión ácida que permite la destrucción de la materia or-

gánica. Se le agregaron dos perlitas de cristal con el fin de que al momento de calentar la solución existiera mayor movimiento en la solución. Se agregaron 5 ml de ácido nítrico 95-97% de concentración, se puso a calentar en un digestor hasta la ebullición, esperando unos minutos con el fin de reducir parte de la solución por medio de la evaporación. La solución fue retirada del digestor y se le agregó 1 ml de ácido perclórico 70-72% de concentración. Se calentó en el digestor aumentando la temperatura y así permaneció hasta que gran parte de la solución se evaporó hasta formar una nube blanca indicadora de la evaporación del ácido perclórico (la temperatura del digestor fue regulada entre 200-400 °C).

La solución se retiró del digestor y se aforó a 50 ml en un matraz. Se hizo una dilución en un tubo de ensayo y se colocó 0.5 ml de la solución, 0.5 ml de óxido de lantano y 4 ml de agua desionizada. La lectura se hizo en un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin Elmer, modelo 2380. Se calibró el espectrofotómetro con un patrón de calcio para la lectura del mismo. Posteriormente se calibró con un patrón de magnesio para la lectura de este (Cuadros 1, 2, 3, 4, 5 y 6).

Determinación de Transaminasa Glutámica Oxalacética.

(TGOS). Se realizó por medio de espectrofotometría y con prueba de Ultra Violeta optimizada. Se utilizaron reactivos Merckotest y se siguieron las recomendaciones de la sociedad alemana de química clínica (Reitman y Frankel, 1957).

La prueba de UV optimizada se basa en que la TGOS cataliza el transporte de nitrógeno desde el glutamato al oxala-

cetato según la siguiente reacción:



La cuantificación de la TGOS se determina dejando actuar el suero problema en solución amortiguada sobre cetoglutaratato y aspartado. El oxalacetato producido se transforma enzimáticamente en malato por medio de dihidronicotinamida-adenín-dinucleótido (NADH_2), en presencia de malato deshidrogenasa.



Se mide fotométricamente la velocidad de utilización del NADH_2 por la disminución de la extinción en la región del UV cercano. Los valores que se obtienen son directamente proporcionales a la actividad de la TGOS (Diagnóstica Merck, 1982). Para la preparación del reactivo se utilizó una solución de sustrato (disolvente) solución 1 y una mezcla de enzima y amortiguador, solución 2. La concentración de la mezcla reaccionante es de 8 mmol/l de amortiguador de fosfato pH 7.4; 200 mmol/L de L-aspartato; 12 mmol/L de cetoglutaratato; 0.18 mmol/L de NADH. La solución reactiva se preparó disolviendo el contenido de la solución 2 con 10 ml del contenido del frasco 1, se agregó 1.5 ml de agua destilada. Se mezcló cuidadosamente de acuerdo a la metodología señalada (Diagnóstica Merck, 1982).

Después de preincubada la solución reactiva se colocaron 0.5 ml del reactivo en un tubo de ensaye, previamente esterilizado y seco, y 0.10 ml de suero problema, inmediatamente después se pasó a la cubeta fotométrica, dejándola reposar durante 1 minuto a 23°C , que correspondió a la temperatura ambiente. Se repitió la lectura durante 2, 3, 4 y 5 minutos.

Se utilizó un espectrofotómetro de luz PM 2 DL Ziess a 340 nm. Las lecturas representan la velocidad de extinción del NADH_2 ; que es directamente proporcional a la actividad de la transaminasa. El tiempo de extinción se obtuvo haciendo la lectura en el espectrofotómetro, la diferencia entre una lectura y otra (un minuto y el siguiente) es el tiempo de extinción. El promedio de las diferencias de absorción por minuto se aplica en la siguiente fórmula para obtener la actividad enzimática.

$$\text{Actividad Enzimática (U/L)} = \Delta E/\text{min} \times 952$$

La actividad de la Transaminasa Glutámica Oxalacética se reporta en los cuadros 7, 8 y 9.

Concentración de Proteínas Plasmáticas. Para la determinación de proteínas se utilizó un método sencillo que consistió en utilizar el refractómetro de Goldberg que mide índices de refracción de una sustancia y que es igual a la velocidad con que la luz atraviesa la sustancia, dividida entre la velocidad de la luz en un medio standard (Schalm, 1965). Las escalas que aparecen en el refractómetro han sido calibradas con base en la composición de sólidos totales para el plasma o suero, expresándose en g/100 ml, la escala de medida. Esta medición refractométrica de las proteínas deriva esencialmen-

te de la diferencia entre sólidos totales y sólidos no proteínicos (Schalm, 1965).

La cuantificación de proteínas plasmáticas se hizo directamente, colocando 0.04 ml de suero en el refractómetro la lectura de la escala da la cantidad de proteínas totales en g/100 ml. La lectura fue repetida para comprobar los resultados (Cuadros 10, 11 y 12).

Determinación de Colesterol. Para la determinación del colesterol se utilizaron reactivos Merck (según el método de Lieberman-Buchard, Manual de Química Clínica, 1982) que considera que con el anhídrido acético y el ácido sulfúrico concentrado el colesterol forma compuestos de color verde parduzco intenso a temperatura entre +15 y +25°C.

Se utilizó reactivo de colesterol, solución 1, de anhídrido acético 6.33 mol/L en ácido acético 99-100% y solución patrón 2 de colesterol (300 mg/dl = 7.76 mmol/L), adicionando ácido sulfúrico 95-97% siguiendo el procedimiento que se indica:

Por cada serie de 6 muestras se preparó un blanco y un patrón. La solución problema se preparó con 0.02 ml de suero, en un tubo de ensaye perfectamente esterilizado y seco, se agregó 1 ml de reactivo de colesterol 1. La solución patrón se preparó con 0.02 ml de solución patrón 2 y 1.0 ml de reactivo de colesterol 1. El Blanco se preparó con 0.02 ml de agua destilada y 1.0 ml de reactivo de colesterol 1. Se dejó reposar durante 15 minutos (se recomienda entre 10 y 60 minutos).

Con una pipeta esterilizada se agregó 0.2 ml de ácido sulfúrico (95-97%) sobre la superficie de cada uno de los tubos, a partir de entonces se tomó el tiempo, colocándolos inmediatamente en forma separada en una cubeta de agua a 23°C (se recomienda entre +15 a +25 °C) agitándolos continuamente. Al cabo de 5 minutos se sacaron los tubos y nuevamente agitando se desprendieron las proteínas que podrían haberse adherido al tubo. Se midió en el espectrofotómetro la absorción de la solución del tubo problema y la del patrón frente al blanco, a los 15 minutos (se recomienda de 10 a 30 minutos) después de la adición del ácido sulfúrico (95-97%), se hizo la lectura de los 6 tubos del TIEMPO 1, posteriormente se repitió el procedimiento de 6 en 6. (Cuadro 13) (Diagnóstica Merck, 1982). Se utilizó para las lecturas un espectrofotómetro de luz PM 2 DL Zeiss, a 650 nm. Finalmente los datos obtenidos fueron tratados de la siguiente forma: para obtener la concentración de colesterol total se divide la Extinción del Problema (E_{Pr}) entre la Extinción del Patrón (E_P) y se multiplicó el resultado por 300 mg/dl.

$$CT = \frac{E_{Pr}}{E_P} \times 300 \text{ mg/dl}$$

Las tetraciclinas utilizadas para la evaluación de los parámetros señalados: Emicina, Steclin y Terramicina tenían las siguientes características:

Emicina/LA es una solución inyectable cuyo contenido por mililitro es de 200 mg de oxitetraciclina, 400 mg de 2-pirrolidona, 50 mg de povidone y 1 ml de vehículo. Lab. Pfizer.

Steclin es una solución inyectable que contiene clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de lidocaína amortiguada con ácido ascórbico y cloruro de magnesio. Laboratorio SQUIB.

Terramicina es una solución inyectable de oxitetraciclina lidocaína, cloruro de magnesio y vehículo. Laboratorio Pfizer.

Análisis Estadístico: Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó la prueba de T de "student" para muestras pareadas, considerando que se trata de pequeñas muestras.

T es la desviación de la media estimada de la población medida en términos de s/\sqrt{n} como unidad. En una gran parte de las aplicaciones donde las medias de muestras se utilizan para estimar las medias de población, el valor de la desviación standard se obtiene por una estimación de la desviación standard de la muestra (S) de los datos de la muestra que da el valor de \bar{X} . Si la muestra es de tamaño n la estimación está basada en (n-1) grados de libertad.

Se necesita una distribución que permita calcular los límites de confianza para la media que se localiza en el centro de la distribución conociendo S. Este resultado conocido como la distribución de "student" fue descubierto por W. Gosset en 1908 y perfeccionado por R. Fisher en 1926. Fue a través del muestreo que se utiliza para Ji cuadrada que Gosset obtuvo los primeros conocimientos sobre ella.

Esta distribución ha revolucionado la estadística de pequeñas muestras, puesto que entre más pequeña es la muestra la curva es más aplanada y la discrepancia entre los datos ma-

por (la variabilidad es más grande). Siguiendo esta metodología se trataron los resultados (Fleiss y Cochran, 1931; García, 1972).

Fueron comparados los tiempos 1 y 2; 1 y 3; y 1 y 4 de la siguiente forma: (Cuadro 1)

D = diferencia entre ambos valores

\bar{D} = diferencia de promedio

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$\Sigma D = 0.72 \quad \Sigma D^2 = 0.101$$

$$\bar{D} = \frac{\Sigma D}{n} = \frac{0.72}{6} = 0.12$$

$$SCD = \Sigma D^2 - \frac{(\Sigma D)^2}{n} = 0.101 - \frac{0.72^2}{6} = 0.0146$$

$$SD^2 = \sqrt{SCD} = 0.054037$$

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.12}{0.02206}$$

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$\Sigma D = 0.29 \quad \Sigma D^2 = 0.0389$$

$$\bar{D} = \frac{\Sigma D}{n} = \frac{0.29}{6} = 0.04833$$

$$SCD = \Sigma D^2 - \frac{(\Sigma D)^2}{n} = 0.0389 - \frac{0.29^2}{6} = 0.014016 = 0.074833$$

$$SD^2 = \frac{SCD}{n-1} = \frac{0.0748334}{5} = 0.014966$$

$$SD = \sqrt{SD^2} = 0.122389$$

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.048333}{0.04966}$$

Se analizaron los resultados de los tiempos 1 y 4 en la misma forma (cuadro 1).

$$\Sigma D = -0.19 \quad \Sigma D^2 = 0.3433$$

$$\bar{D} = \frac{\Sigma D}{n} = \frac{-0.19}{6} = -0.0316666$$

$$SCD = \Sigma D^2 - \frac{(\Sigma D)^2}{n} = 0.3433 - \frac{0.0361}{6} = 0.33728$$

$$SD^2 = \frac{SCD}{n-1} = \frac{0.33728}{5} = 0.0674566$$

$$SD = \sqrt{SD^2} = 0.259724$$

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{-0.03166}{\frac{0.259724}{\sqrt{6}}} = -0.10603$$

Siguiendo el procedimiento que se indica se analizaron los resultados de todos los cuadros; comparando el tiempo 1 con el tiempo 2; el tiempo 1 con el tiempo 3 y el tiempo 1 con el tiempo 4. (Cuadros 1 al 13).

RESULTADOS

CUADRO 1.

NIVELES DE CALCIO EN SUERO DE OVINOS TRATADOS
CON EMICINA (mg/ml)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	0.49	0.33	0.23	0.33
2	0.43	0.23	0.23	0.97
3	0.32	0.20	0.45	0.38
4	0.37	0.26	0.30	0.32
5	0.30	0.25	0.29	0.20
6	0.38	0.30	0.40	0.28

\bar{X}	0.38166	0.26166	0.3333	0.4133
-----------	---------	---------	--------	--------

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{.12}{0.0220605} = 5.4395 > 2.015$$

Hay diferencias estadísticamente significativas.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.048333}{0.04996} = 0.97423 < 2.015$$

No hay diferencias estadísticamente significativas.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.0316666}{0.1060319} = 0.29865 < 2.015$$

No hay diferencias estadísticamente significativas.

CUADRO 2.

NIVELES DE CALCIO EN SUERO DE OVINOS TRATADOS
CON STECLIN (mg/ml)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	0.27	0.40	0.26	0.32
2	0.34	0.23	0.30	0.30
3	-----	-----	-----	-----
4	0.29	0.29	0.36	0.36
5	-----	-----	-----	-----
5	-----	-----	-----	-----
\bar{x}	0.300	0.3066	0.3066	0.3266

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.0066666}{0.0693621} = 0.096113 < 2.920$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.0066666}{0.0328293} = 0.2030503 < 2.920$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.0266666}{0.0338297} = 0.7882422 < 2.920$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 3.

NIVELES DE CALCIO EN SUERO DE OVINOS TRATADOS
CON TERHAMICINA (mg/ml)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	0.44	0.40	0.32	0.42
2	0.38	0.40	0.22	0.30
3	-----	-----	-----	-----
4	0.28	0.30	0.30	0.28
5	0.28	0.26	0.28	0.36
6	0.30	0.20	0.30	0.18
\bar{X}	0.3360	0.3120	0.284	0.305

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.006}{0.0280846} = 0.2136402 < 2.132$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.062}{0.03666} = 1.418 < 2.132$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.028}{0.0344093} = 0.8137335 < 2.132$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 4.

NIVELES DE MAGNESIO EN SUERO DE OVINOS TRATADOS
CON EMICINA (mg/ml)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	0.08	0.10	0.07	0.06
2	0.05	0.02	0.08	0.08
3	0.07	0.04	0.09	0.05
4	0.08	0.04	0.06	0.08
5	0.06	0.06	0.06	0.08
6	0.08	0.10	0.06	0.04
\bar{x}	0.07	0.06	0.07	0.06

Análisis Estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.01}{\frac{0.0109544}{\sqrt{6}}} = 0.9128751 < 2.015$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0}{\frac{0.023452}{\sqrt{6}}} = 0 < 2.015$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.005}{\frac{0.0108781}{\sqrt{6}}} = 0.45963 < 2.015$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 5.

NIVELES DE MAGNESIO EN SUELO DE OVINOS TRATADOS CON STEGLIN (mg/ml)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	0.06	0.06	0.10	0.08
2	0.07	0.04	0.10	0.07
3	-----	-----	-----	-----
4	0.08	0.05	0.16	0.15
5	-----	-----	-----	-----
6	-----	-----	-----	-----
\bar{x}	0.07	0.05	0.12	0.10

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{n}} = \frac{0.02}{\frac{0.009999}{n}} = 2.00002 < 2.920$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{n}} = \frac{-0.05}{\frac{0.01527}{n}} = 3.27 > 2.92$$

Hay diferencia estadísticamente significativa.

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{n}} = \frac{-0.03}{\frac{0.02081}{n}} = 1.441157 < 2.92$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 6.

NIVELES DE MAGNESIO EN SUECO DE OVINOS TRATADOS CON
TERRAMICINA (mg/ml)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	0.08	0.06	0.03	0.08
2	0.07	0.05	0.04	0.01
3	----	----	----	----
4	0.06	0.13	0.06	0.06
5	0.05	0.05	0.14	0.06
6	0.06	0.03	0.02	0.03
<hr/>				
\bar{x}	0.06	0.06	0.06	0.04

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$\Sigma D = 0$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.006}{0.02541} = 0.236068 < 2.132$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.016}{0.012884} = 1.2418 < 2.132$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 7.

ACTIVIDAD DE LA TGOS EN SUELO DE OVINOS TRATADOS
CON EMIGINA (G/L = $\Delta E/\text{min} \times 352$)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	72.35	77.11	38.04	79.96
2	35.22	48.55	59.97	60.92
3	66.64	77.11	79.96	65.68
4	46.64	120.90	93.29	64.73
5	59.97	59.97	63.78	74.25
6	51.40	58.07	66.64	73.30
\bar{X}	55.37	73.61	75.28	79.806

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{18.416}{7.0146096} = 2.6253778 > 2.015$$

Hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{25.463336}{4.757771} = 5.3519465 > 2.015$$

Hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{14.436667}{3.9983169} = 3.610686 > 2.015$$

Hay diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 8.

ACTIVIDAD DE LA TGOS EN SUERO DE OVINOS TRATADOS
CON STEGLIN (U/G) = $\Delta E/\text{min} \times 952$

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	33.32	42.84	64.73	65.68
2	55.21	63.78	96.15	100.91
3	34.27	62.83	74.25	93.29
4	53.31	35.22	61.88	72.35
5	74.25	78.06	100.90	106.62
6	47.60	71.40	57.12	74.25
\bar{X}	49.66	59.02	75.83	85.51

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{9.36166}{6.7382202} = 1.389 < 2.015$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{26.178333}{5.841059} = 4.481 > 2.015$$

Existe una diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{35.856667}{5.846303} = 6.133 > 2.015$$

Existe una diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 9.

ACTIVIDAD DE LA TGOS EN SUERO DE OVINOS TRATADOS

CON TERRAMICINA (U/L) = 4.0E/min x952

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	74.25	74.25	81.87	65.63
2	76.16	84.72	32.82	65.63
3	55.21	51.40	53.31	00.00
4	46.64	45.69	47.60	45.69
5	29.51	39.98	60.92	64.73
6	26.65	40.93	41.88	44.74
\bar{X}	51.403	56.1616	61.40	57.29

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{4.75833}{2.9798271} = 1.596 < 2.015$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{9.99666}{4.91898} = 2.03 > 2.015$$

Existe diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{6.662}{8.7463212} = 0.761 < 2.132$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 10.

CONCENTRACION DE PROTEINAS PLASMATICAS EN SUERO
DE OVINOS TRATADOS CON EMICINA (g/100ml)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	9.2	9.0	8.6	8.9
2	8.7	8.6	8.6	8.7
3	8.1	8.0	8.7	9.3
4	8.5	8.3	8.7	8.7
5	9.3	9.3	9.3	9.4
6	8.7	8.4	8.6	8.8
\bar{x}	8.75	8.60	8.75	8.96

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.15}{0.04281} = 3.5032 > 2.015$$

Existe diferencias estadísticamente significativas.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = 0$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.21666}{0.2038324} = 1.03748 < 2.015$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 11.

CONCENTRACION DE PROTEINAS PLASMATICAS EN SUERO
DE OVINOS TRATADOS CON STROGLIN (g/100ml)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	9.2	9.0	8.7	8.9
2	8.6	8.5	8.9	8.8
3	8.2	8.2	8.6	8.8
4	8.3	8.1	8.7	8.7
5	8.7	8.3	9.1	8.9
6	8.9	8.1	8.9	8.5
\bar{x}	8.65	8.36	8.81	8.76

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.2833}{0.11676} = 2.4263 > 2.015$$

Existe una diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.1666}{0.14758} = 1.1283 < 2.015$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.11666}{0.1600354} = 0.7289 < 2.015$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 12.

CONCENTRACION DE PROTEINAS PLASMATICAS EN SUERO
DE OVINOS TRATADOS CON TERRAMICINA (g/100ml)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	8.6	8.5	8.7	8.6
2	9.0	8.7	8.7	8.9
3	8.4	8.4	8.6	8.4
4	9.5	9.5	9.8	9.3
5	8.2	8.2	8.3	8.5
6	8.6	8.9	8.3	8.3
\bar{X}	8.71	8.70	8.73	8.66

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.0166}{0.07924} = 0.209473 < 2.015$$

No hay diferencia estadística-
camente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.0166}{0.10461} = 0.15924 < 2.015$$

No hay diferencia estadística-
camente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\bar{D}}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \frac{0.050}{0.084656} = 0.59062 < 2.015$$

No hay diferencia estadística-
camente significativa.

CUADRO 13.

CONCENTRACION DE COLESTEROL TOTAL EN SUERO DE
OVINOS TRATADOS CON EMIGENA (mg/dl)

No. INDIV.	TIEMPO 1	TIEMPO 2	TIEMPO 3	TIEMPO 4
1	59.1	58.2	78.5	108.3
2	30.0	51.2	50.3	47.1
3	33.0	60.0	47.1	117.2
4	31.3	98.8	43.9	69.2
5	57.3	70.6	81.7	150.9
6	85.9	75.9	80.1	115.4
\bar{X}	49.433	69.166	63.60	101.35

Análisis estadístico:

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 2

$$T = \frac{\frac{\bar{D}}{SD}}{n} = \frac{19.683333}{11.087213} = 1.7753 < 2.015$$

No hay diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 3

$$T = \frac{\frac{\bar{D}}{SD}}{n} = \frac{14.1666}{4.3621} = 3.2476 > 2.015$$

Existe diferencia estadísticamente significativa.

TIEMPO 1 VS. TIEMPO 4

$$T = \frac{\frac{\bar{D}}{SD}}{n} = \frac{51.91666}{12.51434} = 4.1485 > 2.015$$

Existe diferencia estadísticamente significativa.

DISCUSION

Calcio. El tratamiento de ovinos con una dosis de Emicina disminuyó significativamente los niveles de calcio en suero ($p < 0.05$) cuando el fármaco se encuentra en su máxima concentración en el plasma. Sin embargo, la recuperación de los niveles basales es rápida ya que a las 30 horas (TIEMPO 3) los niveles de calcio presentan una tendencia clara de recuperación, elevándose sobre la concentración basal al tiempo 4 (24 horas después de aplicado el fármaco). Las diferencias en los niveles de calcio en los tiempos 3 y 4 no obstante, no fueron estadísticamente significativos ($p > 0.05$) con respecto al tiempo 1.

La aplicación de una dosis de Streptin no modificó significativamente ($p > 0.05$) los niveles de calcio en suero. Existe gran estabilidad en comparación a los efectos de la Emicina. Cabe notar que existe un menor número de datos en los cuadros de resultados correspondiente a este grupo debido a que el suero que presentaba hemólisis se eliminó con el fin de evitar falsos resultados del calcio de los glóbulos rojos lisados, que pasaban a constituir parte del calcio del suero.

La Terramicina no modificó en forma estadísticamente significativa los valores de calcio plasmático en los tiempos 2, 3 y 4 ($p > 0.05$) en comparación con el control.

Por datos reportados en la literatura se conoce el efecto quelante de las tetraciclinas sobre iones divalentes como Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} y tal vez esta característica pudiera explicar

hipotéticamente el efecto de la Emicina sobre el calcio al modificar significativamente los niveles del ión en el suero. También se sabe que existe un estrecho control con respecto a los niveles de calcio en el organismo, lo que permite probablemente la rápida recuperación.

En torno a esta misma característica se podría explicar los efectos del Steclin y Terramicina sobre los niveles de calcio; no existe modificación en dichos niveles probablemente porque son menos quelantes al contener cloruro de magnesio como se señaló en la metodología.

Magnesio. Los niveles de magnesio en suero de ovinos no se ven afectados en forma estadísticamente significativa ($p > 0.05$) por la aplicación de una dosis terapéutica única de Emicina, no obstante el Steclin produce un aumento significativo de magnesio en el tiempo 3, es decir, cuando la concentración del fármaco se encuentra reducida a la mitad (10 horas después de la aplicación. En el tiempo 4 (24 horas después de aplicado el fármaco) existe una tendencia aparente a disminuir el nivel del magnesio, no obstante que esta modificación no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

En primera instancia el aumento en los niveles de magnesio podría ser explicado por el contenido de cloruro de magnesio en el fármaco, sin embargo, se esperaría que la interferencia del fármaco estuviera relacionada con la máxima concentración, pero esto no ocurre y por otra parte no existen alteraciones provocadas por la Terramicina, la cual también contiene cloruro de magnesio. La explicación probablemente podría es-

tar relacionada con el tipo de tetraciclina. La Emicina y la Terramicina son oxitetraciclinas y el Steclin es clortetraciclina. Sería necesario estudios adicionales relacionados con el mecanismo de acción de la clortetraciclina que posiblemente pudieran explicar el fenómeno observado.

TGOS. La actividad de la TGOS se vió positivamente afectada con la Emicina y en comparación al control el efecto fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$), en los tiempos 2, 3 y 4. Los valores permanecen constantemente altos en todas las muestras.

El Steclin modifica en forma positiva los niveles de Transaminasa Glutámica Oxalacética, aunque en el tiempo 2 existe una elevación aparente en la actividad de la TGOS, esta no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Sin embargo, en los tiempos 3 y 4 se observa que existe una diferencia significativa entre estos dos tiempos con respecto al tiempo 1.

La Terramicina altera aparentemente los valores de la actividad de la Transaminasa Glutámica Oxalacética, sin embargo no existen cambios significativos ($p > 0.05$) con respecto al tiempo 1. En el tiempo 3 la TGOS presenta una alteración positiva de la actividad que se considera estadísticamente significativa ($p < 0.05$) y en el tiempo 4 no existe una modificación significativa en los niveles de actividad de la transaminasa, lo que podría interpretarse como una tendencia a la normalización de su actividad.

Es difícil tratar de predecir qué mecanismos actúan para

la elevación significativa de la actividad de la Transaminasa Glutámica Oxalacética, por efecto de las tetraciclinas mencionadas. Es probable que el hígado que es productor de un isotipo de transaminasa glutámica oxalacética este siendo afectado por las tetraciclinas ya que se sabe que éstas se concentran transitoriamente en hígado. Se ha mencionado que en patologías hepáticas tales como: hepatitis, ictericia obstructiva, cirrosis o neoplasia se alteran los niveles de la TGOS. Coincidiendo en todos estos la presencia de lesión hepatocelular, lo que conduce a un aumento de la TGOS.

Proteínas Plasmáticas. Las proteínas plasmáticas se ven disminuidas en forma significativa ($p < 0.05$) cuando la Emicina se encuentra en mayor concentración en el plasma, TIEMPO 2, no obstante la tendencia a la normalización es rápida y en el TIEMPO 4 existe un aumento aparente de las proteínas con respecto al testigo y a pesar de que esta elevación en los niveles de proteínas no es estadísticamente significativa ($p > 0.05$) es importante de tener en cuenta ya que la oxitetraciclina es el antibiótico de las tetraciclinas más utilizado en dietas alimenticias de animales productivos, debido al interés que existe por aumentar la velocidad de crecimiento de estos animales.

Por el análisis estadístico de los resultados obtenidos del efecto del Steclin sobre las proteínas plasmáticas se deduce que el tratamiento disminuye los valores de proteínas al tiempo 2, esta disminución es estadísticamente significativa, ($p < 0.05$) existiendo una tendencia a la normalización en el tiempo 3 y 4. La Emicina presenta un efecto sobre las proteínas semejante al del Steclin.

La Terramicina no modificó los valores de proteínas plasmáticas.

Colesterol. La Emicina modificó positivamente los valores de colesterol a partir del tiempo 3 siguiendo una curva ascendente al tiempo 4 y esta elevación es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Probablemente exista alguna relación entre las modificaciones provocadas por la Emicina en el colesterol y el hecho de que el hígado sintetice este esterol y además lo esterifique ya que las tetraciclinas se concentran en el hígado, posiblemente las modificaciones en la producción de ácido cólico (colesterol esterificado) se deban a la interferencia provocada por las tetraciclinas.

En un trabajo similar (Zilleruelo, 1983) se midieron los efectos de antibióticos aminoglicósidos en suero de bovinos, encontrándose alteraciones significativas producidas por Kanamicina, Estreptomycinina y Gentamicina en colesterol, provocando un aumento significativo la primera y disminuyendo con las otras dos. La Transaminasa se vio modificada con Kanamicina en forma negativa y no se encontraron alteraciones significativas con Gentamicina ni Estreptomycinina. Las proteínas plasmáticas también presentaron modificaciones negativas significativas con Kanamicina y Estreptomycinina, sin embargo la Gentamicina no alteró significativamente la concentración de proteínas plasmáticas.

CONCLUSIONES

Se observaron modificaciones estadísticamente significativas producidas por Emicina en los siguientes parámetros: en niveles de calcio en suero (TIEMPO 2); en TGOS (TIEMPOS 2, 3 y 4); en concentración total de proteínas plasmáticas (TIEMPO 2) y en niveles de colesterol total (TIEMPOS 3 y 4). Las modificaciones estadísticamente significativas producidas por Steclin fueron observadas en los siguientes parámetros: niveles de magnesio (TIEMPO 3), actividad de la transaminasa glutámica oxalacética (TIEMPOS 3 y 4) y la concentración de proteínas plasmáticas (TIEMPO 2). La Terramicina alteró en forma significativa la actividad de la transaminasa glutámica oxalacética (TIEMPO 3).

La constatación de cambios fisiológicos producidos por efecto de tetraciclinas conducen a proponer que sería deseable un control más exhaustivo en el uso de las mismas.

Los cambios fisiológicos registrados difieren según el fármaco, esta diferencia permite pensar que existen medicamentos que pudieran ser utilizados alternativamente dependiendo de las particularidades del organismo a tratar.

Sería recomendable que al prescribir un medicamento se buscara una alta especificidad procurando dañar lo menos posible el resto del organismo.

BIBLIOGRAFIA

Adam, S. (1972). A review of hepatotoxicity in animals. Vet. Bulletin 42; 11:683-689.

Ahrens, E. (1972). The economy of cholesterol in man: "Drug effects". Adv. Exp. Med. Biol. 26: 135, 137-145.

Benjamin, M. (1976). Outline of veterinary clinical pathology. 4th. ed. Iowa State University Press. U.S.A. pp.131-134.

Bishop, J., Bodine, A., Janzen, J. (1980). Sensitivities to antibiotics and seasonal occurrence of mastitis pathogens. J. Dairy Sci. 63 (7): 1134-1137.

Brander, G., Pugh, D. Bywater, R. (1982). Veterinary applied pharmacology and therapeutics. 4th. ed. Ed. Anchor Press and Bound. Great Britain. pp. 402-411.

Cohen, S. (1979). Comparative biochemistry and drug design for infectious disease. Sci. 205: 964-971.

Coles, E. (1967). Veterinary clinical pathology. W.B. Saunders, Co. Ed. Philadelphia, U.S.A. pp. 109, 111, 122-130.

Cornelius, C., Bishop, H. (1959). Serum tissue transaminase activities in domestic animals. Cornell Vet. 49:6, 116-125.

Costa Filho, R., Lima, M. (1978). Alterações dos níveis séricos, em pacientes sob o uso de ácido ascórbico. Folha med. 77 (4): 451-454.

Davidson, I. (1969). Clinical diagnosis. 14 th. ed. W.B. Saunders Co., USA. pp.632-752.

Decker, L. (1977). Worthington enzyme manual. Worthington Biochemical Co. N.J., U.S.A. pp. 72-91.

Diagnóstica Merck (1982). Manual de Química Clínica. Laboratorios Merck, S.A.

Drill, V. (1973). Farmacología médica. Ed. Fournier. México. pp. 1483-1487, 1536.

Duncan, R., Prasse, D. (1979). Veterinary laboratory medicine clinical pathology. 3th. ed. The Iowa Atate University press. Iowa, U.S.A. pp.79-83, 93.

Durazo, F., Gaitán, F., Ramírez, G. (1982). Interferencia de los medicamentos en los análisis de laboratorio. Ed. P.L.M., S.A., México. p.42.

Faintuch, J., Barretto, A., Diament, J., Kedor, H., Azul, L. (1979). O Magnesio e o sistema cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol. 32 (1): 51-55.

Faintuch, J. et al. (1979). Importancia do magnesio em clínica-aspectos básicos. Arq. Bras. Cardiol. 31 (6):421-424.

Fuentes, V., Sumano, H. (1982). Farmacología veterinaria. Ed. Fuentes y Sunano. México. pp.73-74.

García, A. (1972). Elementos de método estadístico. U.N.A.M. México, pp. 314-327.

Goodman, A., Goodman, L., Gilman, Al (1982). Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Medica panamericana. Bs. Aires, Argentina. pp.1158-1163.

Goth, A. (1973). Farmacología médica. Ed. Interamericana, México, pp.549, 577-597, 607.

Herrera, J. (1984). Tetraciclinas. Problemática de los antimicrobianos en la medicina veterinaria. Memorias de la Div. de estudios de posgrado. Fac. de Med. Vet. y Zootecnia, U.N.A.M. pp.152-162.

Hoffman, W. (1973). The biochemistry of clinical medicine. 4th. ed. Year Book Med. Pub. Inc. Chicago, U.S.A. pp.15-43, 548-656.

Irving, J. (1973). Calcium and phosphorus metabolism. Academic Press, New York, U.S.A. pp.116-148

Jawetz, E., Melink, J. (1979), Microbiología médica. Ed. El Manual Moderno. México. pp.130-152.

King, M.El., Kabat, H. (1973). Drug induced modification of laboratorie test values. Am. J. Hosp. Pharm. 25: 485-510.

Levinson, M. (1977). Clinical laboratory diagnosis. 7 th. ed. Lea Fabiger, London. pp. 342-528.

Lehninger, A. (1982). Bioquímica. Ed. Omega. Barcelona, España. pp. 76, 216, 781.

Lewis, V., Wray, J., Zernikoff, W. (1983). Identification

of repressor binding sites controlling expression of tetracycline resistance encoded by Tn10. Journal of Bact. 156 (3):1188-1191.

Litter, M. (1977). Farmacología experimental y clínica. Ed. El Ateneo, Bs. Aires, Argentina. pp. 1980-1992.

López, F. (1973). Recidival en desnutricao proteico-calorica experimental. J. Pediat. 44 (2):33-38.

López, J. (1984). Estrategias bacterianas de defensa contra los quimioterapéuticos. Problemática de los antimicrobianos en la medicina veterinaria, Memorias de la Div. de estudios de posgrado. F.M.V.Z., U.N.A.M. pp. 47-55.

Lynch, M., Stanley, S. (1972). Métodos de laboratorio. 2a. ed. Ed. Interamericana, México. pp.343-394.

Mamianetti, A. et al (1973). Calculos vesiculares, contenido de colesterol y su correlación radiológica. Acta gastroenterol. latinoamer. 3 (1): 11-16.

Martin, E. (1971). Hazards of error in clinical laboratory testing. Ed. Lippincott. Philadelphia, U.S.A. pp. 135-163, 184-187, 206-212.

Maynard, L., Boggs, D., Fisk, G. y Segun, D. (1953) en Irving, J. Calcium and Phosphorus metabolism, Ac. Press. NY. pp.116-123.

Meyers, F., Jawetz, E., Goldfien, A. (1982). Farmacología

clínica. 5a. ed. 1971. El Manual Moderno, S.A. México, pp. 521, 543-546, 558, 621, 704.

Norman, A. (1973). Vitamin D. The calcium homeostatic steroid hormone. Ac. Press Inc. New York, U.S.A. pp. 33-239.

Ocampo, L. (1984). Problemática de los antibióticos en México. Problemática de los antimicrobianos en la medicina veterinaria. Memorias de la Div. de estudios de postgrado. F.M.V.Z., U.N.A.M. Pp. 2-7.

Ocampo, L. y Sumano, H. (1984). Criterios para la combinación terapéutica de medicamentos. Problemática de los antimicrobianos en la medicina veterinaria. Memorias de la Div. de estudios de postgrado. F.M.V.Z., U.N.A.M. pp.173-180.

Reitman, S., Frankel, R. (1957). A colorimetric method for the determination of the serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminase. Am. J. Clin. Pathol. 23, 56.

Schalm, L. (1968). The Goldberg refractometer of T.S. meter. Calif. Vet. 19:3.

Schalm, O. (1975). Veterinary hematology. 3th. ed. Lea Febiger. Philadelphia, U.S.A. pp. 279-285.

Schmike, R. (1981). Multiplicación génica y resistencia a fármacos. Sci. Am. 52: 20-30.

Snedecor, G., Cochran, W. (1981). Métodos estadísticos. Com-

pañía Editora Continental, S.A. México, pp. 53-62. 86.

Spinelli, J. (1982). Farmacología y terapéutica veterinaria. Ed. Interamericana. México. pp. 45-46.

Soto, B., Velázquez, Q., Fuentes, O., Reza, G., Pérez, D. (1983). Investigación y valoración de residuos antibióticos en músculo, hígado y riñón de bovinos efectuadas en muestras colestadas en carnicerías del área metropolitana del Distrito Federal. Memorias de la Reunión de Investigación Pecuaria en México. SARH-UNAM pp.591-594.

Sudo, R., Oliveira, L. (1978). Effects of calcium on the hemodynamic changes induced by intravenous lidocaine infusion. An. Acad. Bras. Cienc. 50 (4): 604.

Swenson, M. (1977). Dukes' physiology of domestic animals. 9a. ed. Cornwell University Press, Ltd. London. pp.397-424.

Tirado, C. (1982). Ototoxicidad en el tratamiento antifúngico primario. Tesis de Maestría. Facultad de Medicina, UNAM.

Vargas, R. (1984). Principales trastornos causados en la población por el consumo de productos alimentarios de origen animal contaminados con antibióticos. Problemática de los antimicrobianos en la medicina veterinaria. Memorias de la Div. de estudios de posgrado. F.M.V.Z., UNAM, pp.8-24.

Walker, P. (1969). Introducción a la biología molecular. Ed. Alhambra, S.A. Madrid, España. pp.32-43.

Wallace, J., Scarpa, A. (1932). Regulation of parathyroid hormone secretion in vitro by divalent cation in cellular metabolism. The J. of Biol. Chem 257: (13): 10613-10616.

Wilkinson, J. (1965). Introducción al diagnóstico enzimático. Ed. Toray, S.A., Barcelona, España pp.32-43.

Young, D., Thomas, D., Friedman, R., Pestaner, L. (1972). Effects of drug on clinical laboratory tests. Clin. Chem. 18:1041-1058.

Zilleruelo, E. (1983). Evaluación de posibles interferencias inducidas por Estreptomina, Gentamicina, Kanamicina, en parámetros plasmáticos clínicos en Bos Taurus. Tesis profesional, Fac. de Ciencias . UNAM.