



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**EVALUACION DE LA INTERFERENCIA EN PRUEBAS DE
LABORATORIO CLINICO EN BOVINOS INDUCIDA POR**

OXITETRACICLINA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

BIBLIOTECA - UNAM

T E S I S

**Presentada ante la División
de Estudios Profesionales de la Facultad
de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la
Universidad Nacional Autónoma de México
Para la obtención del Título de
Médico Veterinario Zootecnista**

por

JAVIER ORNELAS VILLALPANDO



Asesores:

ROBERTO LUGO NOVOA

JOSE JUAN ORNELAS GUTIERREZ

ANA ESTELA DURO DE OCAMPO

México, D. F.

1985



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 esta 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.

**" EVALUACION DE LA INTERFERENCIA EN PRUEBAS DE LABORATORIO
CLINICO EN BOVINOS INDUCIDA POR OXITETRACICLINA "**

DEDICATORIAS

A mis Padres:

Antonio Ornelas González

Guadalupe Villalpando de O.

Con amor y respeto por la ayuda
que siempre me han dado.

A Ma. de Lourdes por su apoyo
y confianza en mí.

A mis hermanos Reynaldo, Ricardo
y Ma. de los Angeles.

A los Pbro. Ramón Gutiérrez G
y Gerardo Sánchez S. por sus
consejos en mi formación como
ser humano.

AGRADECIMIENTOS

A mis Asesores:

M.V.Z. Roberto Eugo N.

M.V.Z. José Juan Ornelas G.

M.V.Z. Ana Estela Auró de Ocampo.

Por su valiosa ayuda en la corrección
y revisión de este trabajo.

A mis maestros, compañeros y amigos
que de una u otra forma contribuyeron
a que lograra esta meta.

A mi Jurado.

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	
INTRODUCCION	I
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	13
LITERATURA CITADA	14
FIGURAS Y CUADROS	17

////

RESUMEN

ORNELAS VILLALPANDO JAVIER. Evaluación de la interferencia en pruebas de laboratorio clínico en bovinos inducida por oxitetraciclina. Bajo la dirección de los M.V.Z. José Roberto Lugo Novoa, José Juan Ornelas Gutiérrez y Ana Esthela Auró de Ocampo.

Se evaluó la posible interferencia inducida por la oxi-tetraciclina en algunos parámetros de laboratorio clínico, tales como las indicadoras del funcionamiento hepático, Transaminasa Glutámica Oxaloacética (TGO) Colesterol total (CT) y Proteínas Plasmáticas (PP).

Para evaluar lo anterior se utilizaron 20 bovinos de diferente peso y edad, de los que se obtuvieron muestras de sangre antes y después de la administración del fármaco a dosis terapéutica de 8 mg/Kg.

Los resultados muestran que los niveles séricos de TGO, se elevaron significativamente a la hora, 12 y 24 hs. después de aplicado el fármaco.

Los resultados concernientes al CT muestran una disminución a la hora 12 y 24 hs. en relación al tiempo 0.

En lo referente a las Proteínas Plasmáticas sólo existieron diferencias entre el tiempo 0 y las 24 hs.

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

En la época actual, el médico tiene a su disposición equipos y métodos cada vez más sofisticados que lo ayudan en el diagnóstico de una enfermedad o en la estimación de su severidad.

Entre estas valiosas herramientas se encuentran procedi - mientos de laboratorio que establecen índices críticos de los componentes sanguíneos o urinarios.

Recientemente se ha avanzado mucho con relación a las enfermedades hepáticas, y se ha demostrado que las lesiones del hígado pueden desarrollarse no solamente por agentes microbianos o deficiencias alimenticias, sino también por la administración de sustancias químicas, las cuales sufren una conjugación bioquímica por el hígado permitiendo de este modo la transformación de agentes tóxicos en sustancias atóxicas. (1).

También se ha demostrado que muchos medicamentos son tóxi cos para el hígado y, que por su acción directa sobre éste, alteran el funcionamiento hepático, lo cual puede detec-- tarse por diferentes pruebas clínicas. Aunado a esto pue- de presentarse la Ictericia, la cual desaparece, y las pruebas funcionales hepáticas se normalizan cuando se in- terrumpe la administración del medicamento, aunque en al- gunos casos puede persistir la lesión hepática. (2)

Los fármacos pueden alterar los valores obtenidos en las pruebas de laboratorio a través de una variedad de mecanismos farmacológicos, físicos y químicos. (10)

Los productos finales o intermediarios del metabolismo de los fármacos pueden cambiar o enmascarar los resultados de esas pruebas, por ejemplo: los metabolitos de Penicilina y Tolbutamida proporcionan un resultado falso positivo en la determinación de proteína en la orina. (13)

La amplia actividad farmacológica de una droga puede a menudo ser responsable de alteraciones insospechadas en los valores de las pruebas de laboratorio. Tales valores alterados pueden así, reflejar más exactamente los efectos colaterales de la droga o incipiente toxicidad. (5)

Actualmente es muy común el uso de agentes terapéuticos en combinación administrados a un mismo paciente, ya que el clínico lo justifica en virtud de que ciertas afecciones son producidas por varios tipos de gérmenes o por dos o más trastornos metabólicos; esta situación hace más difícil la evaluación de los resultados de las pruebas de laboratorio. La tendencia hacia la hepatotoxicidad después de aplicar las fenotiazinas y varios inhibidores de la monoaminoxidasa puede conducir a errores en la interpretación de pruebas como la determinación de fosfatasa alcalina, colesterol y otras que evalúan el funcionamiento hepático. (12)

Lo mismo sucede con la administración de cortisona, que además de ejercer un efecto de retención de sodio, puede interferir en la evaluación de la funcionalidad renal. (13)

Desde el punto de vista diagnóstico es conveniente clasificar a las enzimas según su función y origen. Puede considerarse que las enzimas celulares o enzimas específicas de órganos serán eliminadas de su lugar de origen en una proporción mayor a la normal sólo cuando se presente un daño celular o una alteración de la permeabilidad celular, mientras que las enzimas específicas del plasma, que normalmente están siendo secretadas, disminuirán en su nivel plasmático en casos de lesión del órgano del cual provienen. (19, 20)

El origen de la Transaminasa Glutámica Oxaloacética (TGO) en orden decreciente es el corazón, hígado, músculo estriado, riñón y páncreas. El significado clínico de la elevación de los niveles de TGO por arriba de sus valores normales se atribuye a hepatitis aguda, ictericia obstructiva, necrosis hepática, infarto de miocardio y distrofia muscular, principalmente. (9, 13, 19)

Otra de las variables que pueden verse influenciadas por la acción de los fármacos es el colesterol total (CT), el cual se sintetiza activamente en el hígado, corteza suprarrenal, ovarios y testículos. Además de sintetizar colesterol, el hígado también lo esterifica, transformándolo

en ácido fólico que es excretado por la bilis. Aunque el organismo sintetiza muy fácilmente colesterol, su destrucción es mucho más complicada. (2, 13)

En general, el colesterol se encuentra aumentado en xantomatosis, hipotiroidismo, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, hepatitis crónica, ictericia obstructiva, hipoproteinemia y lipemia, y se encuentra disminuido en hepatitis aguda, hipertiroidismo, infecciones agudas, anemia y desnutrición. (2, 5, 10, 13, 14 y 19)

En cuanto a las Proteínas Plasmáticas (PP), éstas representan un grupo heterogéneo de compuestos químicos constituidos por albúmina, globulinas, fibrinógeno, glicoproteínas y lipoproteínas (7); esencialmente toda la albúmina y fibrinógeno, así como el 50% o más de las globulinas, son formadas por el hígado. (12)

A pesar de que las alteraciones en los valores de proteínas plasmáticas usualmente no son específicas de una enfermedad en particular, ciertas alteraciones en la concentración total de los componentes, comprometiendo el valor total de proteínas plasmáticas, pueden ser de gran valor diagnóstico, así como para emitir algún pronóstico. (7)

Cualquier observación que muestre anormalidad en la proteína indica que algún factor patológico o inducido es el responsable de esta condición. (7)

Hasta la fecha no ha sido estudiado ni reportado el efecto de la Oxitetraciclina sobre la actividad de las enzimas anteriores en bovinos.

OXITETRACICLINA:

Se obtiene a partir del Hongo Streptomyces aureofaciens, Es un polvo alcalino, ligeramente amarillo, sin olor y sabor amargo, Por regla general en ph elevado disminuye su estabilidad. (11, 16)

Los niveles sanguíneos de la Oxitetraciclina son muy variados debido a la capacidad de absorción del animal. Se une de 20 a 25% a las proteínas plasmáticas, no se bio- - transforma y existe una acumulación en hígado. (11)

La excreción es principalmente a través de la orina mediante filtración glomerular, y en la bñlis por un proceso de transporte activo. (4)

Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas y existiendo 3 posibilidades por las cuales puede ejercer su efecto.

- Quelación activa de cationes.
- Inhibición de los sistemas enzimáticos activos.

- Supresión de síntesis proteica uniendose específica--
mente a la sub-unidad ribosomal 30s (4, 11)

Abarca una amplia extensión de actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Es principalmente bacteriostática y, en altas concentraciones, bactericidas. (16)

Se ha discutido bastante sobre la toxicidad de la oxitetriciclina, pero por estudios realizados se le puede atribuir la quelación de algunos iones como calcio, aluminio y magnesio entre otros. También se ha discutido sobre su efecto en la descalcificación de dientes y huesos, aunque tambien se mencionan daños en sistema cardiovascular, en donde produce colapso en ganado y caballos. (4)

H I P O T E S I S

Si la oxitetraciclina influye en los niveles sanguíneos normales de Transaminasa Glutámico Oxaloacética (TGO) Colesterol total (CT) y Proteínas Plasmáticas, (PP) éstos se modificarán a la hora, 12 y 24 horas después del tratamiento.

O B J E T I V O

Determinar la posible interferencia de la oxitetraciclina sobre los niveles sanguíneos de Transaminasa Glutámico Oxaloacética (TGO), Colesterol total (CT) y Proteínas Plasmáticas (PP).

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 20 bovinos Holstein de diferente peso y edad, provenientes de un establo comercial localizado en la Ciudad de México.

El tamaño de la muestra se determinó.
$$n = \frac{(1.96)^2 \sigma^2}{h^2}$$

n = Tamaño de la muestra.

σ = Desviación standar de la población.

h = Límite de error aceptado entre el promedio real de la población y el promedio de la muestra.

1.96 Es el factor que asegura que se encuentran dentro de los límites de error en el 95% de los casos.

Los animales se identificaron con crayón comercial en forma progresiva del 1 al 20. Posteriormente se realizó punción de la vena yugular con aguja hipodérmica 18 X 38 y se colectaron 20 ml de sangre por animal (tiempo 0). Se administró oxitetraciclina + a dosis de 8 mg/kg de peso por vía intramuscular, y nuevamente se obtuvieron muestras de sangre a la primera hora, 12 y 24 horas después de la aplicación del medicamento. Las muestras obtenidas se dejaron reposar a temperatura ambiente para la obtención del suero. Una vez obtenido éste se refrigeraron y se trasladaron al laboratorio de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

Se realizaron las determinaciones Bioquímicas de TGO y CT, utilizando para ello reactivos Merckotest ++ y siguiendo la técnica de Reitman-Frankel (17) y Lieberman-Buchard (15), respectivamente.

Para realizar las lecturas se utilizó un espectofotómetro de luz modelo PM2-DL +++.

Para determinar las proteínas plasmáticas se utilizó un refractómetro de Goldberg. ++++

Los resultados de los coeficientes de extinción obtenidos antes y después de la administración de la oxitetraciclina se sometieron a análisis estadísticos mediante la prueba de T de Student para muestras pareadas, según indicó el diagrama de flujo que se muestra en la Fig. 1.

+ Emicina Lab. Pfizer

++ Merckotest, Marca Reg. Merck-México, S.A.

+++ Karl Zeiss de México, S.A.

++++ T.S. Meter, American Optical Co.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos después de la administración de oxitetraciclina a dosis de 8 mg 1 Kg. de peso por vía in tramuscular fueron los siguientes:

En el cuadro 1 se observa que los valores de TGO obtenidos a la primera, 12 y 24 horas después del tratamiento mostraron diferencias estadísticamente significativas, ($P < 0.05$) con relación a los obtenidos al tiempo 0 .

En el cuadro 2 se puede apreciar que los valores de CT mostraron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$) en todos los tiempos muestreados (1, 12 y 24 hs.) con relación a los valores obtenidos antes del tratamiento.

En lo referente a PP, el cuadro 3 muestra que sólo existieron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$) entre los valores basales y los obtenidos 24 hs. después de aplicado el tratamiento.

D I S C U S I O N

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo, los niveles séricos de TGO mostraron diferencias estadísticamente significativas, ya que éstos se elevaron a la hora 12 y 24 Hs. después de aplicado el fármaco.

En cuanto al colesterol total se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en todos los tiempos muestreados, 1, 12 y 24 hs., ya que se observó una disminución con respecto a los valores del tiempo 0 .

En lo referente a Proteínas Plasmáticas sólo existieron diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo 0 y las 24 hs. después de la aplicación del fármaco. Sin embargo, estos resultados no pueden compararse con otros trabajos de interferencia causada por fármacos en pruebas de laboratorio clínico, dada la falta de datos al respecto.

Existe otra serie de trabajos sobre el tema, pero se realizarón con distintos fármacos, diferentes tiempos de muestreo y especies como son los de:

Butrón (7) que utilizó bovinos y antihelmiticos, Arizmen di (3) que utilizó ovinos y antihelmiticos.

Ruíz Estrada (18) que utilizó oxinos y ampicilina y Zilleruelo (21) que utilizó bovinos y estreptomycin, Gentamicina y Kanamicina.

De esta forma los resultados obtenidos se pueden interpretar de la manera siguiente. Las variaciones en los valores sanguíneos para TGO, CT y PP pueden deberse a 2 grandes causas. La primera seria el daño directo al organo de producción de dichos compuestos ó en segundo término debido a que el fármaco interactua con los reactivos de la prueba, de tal manera que los resultados no sean del todo reales (13).

Analizando las dos posibilidades y considerando como punto de partida la información disponible, referente a la baja toxicidad del fármaco utilizado (16), así como la dosis empleada y el hecho de realizar una solo aplicación, resulta poco probable, que el medicamento ejerciera efectos nocivos sobre los organos productores de las enzimas que justifiquen el aumento de las mismas, se puede inferir entonces que, en este caso, las variaciones en la Bioquímica sanguínea pudieron deberse a una interferen--cia de tipo químico.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente trabajo se concluye:

- a).- Que la oxitetraciclina eleva los valores de TGO a la hora, 12 y 24 hs. después de aplicado el fármaco.
- b).- La oxitetraciclina disminuye los valores de Colesterol total (CT) a la hora, 12 y 24 hs. después de aplicado el fármaco.
- c).- La oxitetraciclina modifica los niveles de Proteínas Plasmáticas (PP) a las 24 hs. después de administrado el fármaco.
- d).- Se requiere mayor información con respecto a la interferencia de los fármacos en las pruebas de laboratorio clínico, existiendo la necesidad de realizar un mayor número de investigaciones al respecto que puedan orientar al clínico sobre la influencia que ejercen los medicamentos en los parámetros aquí considerados y algunos otros.

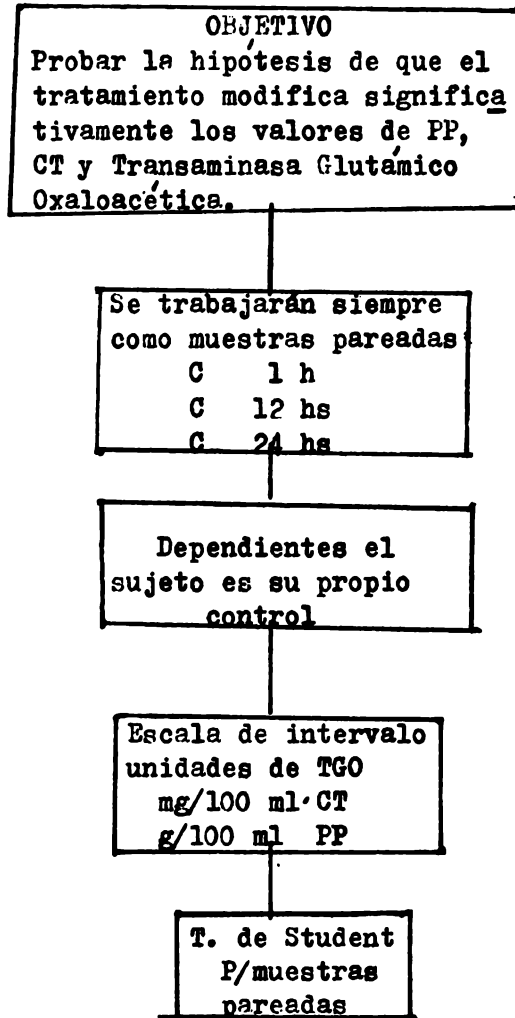
LITERATURA CITADA

- 1.- Adam, S.E.: A review of Hepatotoxicity in Animals. Vet. Bulletin, 42 (2) 683-689 (1972)
- 2.- Ahrens, E.H.: The Economy of Cholesterol In Man, Drug Effects; Adv. Esp. Med. Biol. 26: 135,137,145, 152 y 154 (1972).
- 3.- Arizmendi, M.S.: Efectos de Tiabendazol, Levamisol y Rafoxanide sobre la actividad de la transaminasa glutámica oxalacética sérica, colesterol y proteína en suero de ovinos. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. 1983.
- 4.- Aronson, L.A.: Pharmacotherapeutics of the Newer Tetracyclines; Javma 176 10 (2) (1980).
- 5.- Benjamin, M.N.: Outline of Veterinary Clinical Pathology. 4 Th edition. Iowa State University Press. pp. 131-134 Ames, Iowa, 1976.
- 6.- Brander, G.C., Pugh, D.M.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4 th edit. Bailliere Tindall pp 114,116 London, 1977.
- 7.- Butron R.A.: Ocampo, C.L.: Auró de O. A.: Sumano L. H. y Basurto C.H.: Evaluación de la interferencia provocada por Levamisol, el Tiabendazol y el Rafoxanide en los resultados de pruebas de laboratorio clínico en bovinos Vet. Mex. 12: 223-228 (1981).

- 8.- Cañedo, D.L.: García, R.H. y Méndez, R.I.: Principios de Investigación Medica DIF 1977.
- 9.- Cornelius, C.E.: Bishop, J.: Wsitzer, J. and Rhode, E.A.: Serum and Tissue transaminase Activities in Domestic Animals. Cornell Vet., 49 (6) 116-125.
- 10.- El'king, M.P.: Kabat, H.P.: Drug Induced Modifica--tions of Laboratory Test Values. Amer. J. Hosp. Pharm. 25: 485-519 (1968).
- 11.- Fuentes, H.V.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria, 3a Ed. Interamericana 104-108 México 1985.
- 12.- Guyton, C.A.: Textbook of Medical Phisiology. 4th Edit W.B. Saunders Co. pp 816 Philadelphia, 1971.
- 13.- Linch, M.J.: Stanley, S.R., Mellor, L.D., Spare, P. D. and Indwood, M. J. H. Metodos de Laboratorio. 2a Edición. Editorial Interamericana, pp 343, 345, 384 391, 393 y 406 México (1972).
- 14.- Martin, E. W.: Hazards of errorrd in clinical Labora--tory testing. Edit. Lipoincott pp. 156, 168, 184, 187, 206 y 207. Philadelphia 1971.
- 15.- Merck-México, S.A. clinical Laboratory 11 th Ed. of Medical Chemical Investigations Methods E. Merck Darmastadt, Germany, 1974.
- 16.- Meyer, J.L. Booth, N.H. and MC Donald, L. E. Vete--rinary Pharmacology and Therapeutics 4 th. Ed. Lowa University Press. pp 974, 999, 1015. Ames, Ioma 1977.

- 17.- Reiman, s and Frankel, S.: A colorimetric method for the determination of the serum glutamic oxalacetic and glutamic pituvic transaminase. AM. J. Clin Pathol 28-56 (1957).
- 18.- Rufz, E.C.: Evaluación de la interferencia inducida por la Ampicilina en pruebas de laboratorio clínico en ovinos. Tesis Licenciatura Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. 1985.
- 19.- Wilkinson, J. H.: Introducción al diagnóstico Enzimático. Ed. Toray, S.A. pp 34, 43, 134 y 151. Barcelona 1965.
- 20.- Wilkinson J.H. Isoenzymes Ed. Fletcher Sonltd Norwich Norfolk. pp 225, 338 Barcelona 1965.
- 21.- Zilleruelo B.C.: Evaluación de posibles interferencias inducidas por estreptomycin, gentamicina y kanamicina en parámetros plasmáticos clínicos en Bos taurus. Tesis de Licenciatura. Fac. de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. 1983.

Fig. 1 Diagrama de flujo para el manejo estadístico de resultados.



$$D_j = Y_{iJ} - Y_{2J} = (T_1 - T_2) = (e_{iJ} - e_{2J})$$

El resultado del 1o menos el 2o es igual al efecto del
tratamiento = el efecto del error aleatorio donde $T = t_1 -$
 t_2 y $e = e_1 - e_2$

CUADERNO NO. 1

Promedios aritméticos y diferencias estadísticas entre los valores de TGO antes y después del tratamiento: (0, 1, 12 y 24 hs.).

HORA 0	HORA 1	HORA 12	HORA 24
$\bar{X}_+ = 0.1605++$	$\bar{X}_- = 0.1810$	$\bar{X}_- = 0.1925$	$\bar{X}_- = 0.1781$
$\bar{D}_- = -.019$	$\bar{D}_- = -.0369$	$\bar{D}_- = -.0187$	
$1.721 < T_c = -2.24$	$1.721 < T_c = -3.61$	$1.721 < T_c = -2.21$	

$\alpha = 0.05$ $T_t = 1.721$

1o.- * Cada valor representa la media de 20 determinaciones.

2o.- ++ Valores expresados en unidades Reitman-Frankel.

CUADRO NO. 2

Promedios aritméticos y diferencias estadísticas en
tre los valores CT antes y después del tratamiento:
(0, 1, 12 y 24 hs.).

HORA 0	HORA 1	HORA 12	HORA 24
$\bar{X}_+ = 451.55$	$\bar{X}_- = 177.25$	$\bar{X}_- = 298.0$	$\bar{X}_- = 133.05$
	$\bar{D} = 274.3$	$\bar{D} = 153.55$	$\bar{D} = 258.5$
$1.729 < T_c = 5.24$	$1.729 < T_c = 3.14$	$1.729 < T_c = 4.41$	

$\alpha = 0.05$ $T_t = 1.729$

1o.- + Cada valor representa la media de 20 determinaciones.

2o.- ++ Valores expresados en mg/100 ml.

CUADRO NO. 3

Promedios aritméticos y diferencias estadísticas en
tre los valores de PP antes y después del tratamiento
to: (0, 1, 12 y 24 hs.).

HORA 0	HORA 1	HORA 12	HORA 24
$\bar{X} = 96.75$	$\bar{X} = 95.3$	$\bar{X} = 162.6$	$\bar{X} = 82.25$
$\bar{D} = 1.45$	$\bar{D} = 9.8$	$\bar{D} = 14.5$	
$1.729 > T_c = 0.209$	$1.729 > T_c = 1.106$	$1.729 < T_c = 1.992$	

$\alpha = 0.05$ $T_t = 1.729$

1o.- + Cada valor representa la media de 20 determinaciones.

2o.- ++ Valores expresados en g/100 ml.