



# Universidad Nacional Autónoma de México

---

---

## INFLUENCIA GENÉTICA EN LA VELOCIDAD DE ACETILACION EN DOS RAZAS DE AVES (LIGERAS Y SEMIPESADAS)

Tesis 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  
**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**  
por

**JOSE JUAN ORNELAS GUTIERREZ**



Asesor: Alfredo Butrón Ramírez

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
BIBLIOTECA - UNAM

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 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.

D E D I C A T O R I A S

A mi madre y hermanos por  
por el apoyo y confianza  
que me brindaron

A Olga por sus palabras  
siempre entusiastas y su  
paciencia.

A mi asesor por su valios  
sa colaboración.

G R A C I A S

## CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN.....	ii
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	8
DISCUSION.....	13
LITERATURA CITADA.....	15

## RESUMEN

ORNELAS GUTIERREZ JOSE JUAN. Influencia Genética en la Velocidad de --  
Acetilación en Dos Razas de Aves (Ligeras y Semipesadas) (bajo la direc-  
ción de: Alfredo Butrón Ramírez).

En el presente trabajo se trató de demostrar si en las aves existe un -  
determinante genético que afecta la velocidad de acetilación, el cual -  
se ha reportado en otras especies. Para ésto se utilizaron dos razas -  
de aves, Leghorn y Rodhe Island, a las cuales se les dosificó indivi---  
dualmente sulfametazina en dosis de 20 mg/Kg. de peso, obteniéndose - -  
muestras de sangre a los 20, 40 y 60 minutos postadministración. Di---  
chas muestras se trabajaron por el método de Bratton y Marshal modifica-  
do por Hammond.

Los resultados obtenidos de la población muestreada, demuestran que si  
hubo diferencias en la velocidad de acetilación. Por lo antes menciona-  
do se concluye que la velocidad de acetilación en gallinas está regida  
genéticamente y se hace necesario un estudio cinético que contemple las  
diferencias en este rubro, para evitar fallas en la quimioterapia de en-  
fermedades infecciosas en aves.

## INTRODUCCION

Uno de los principales problemas en la quimioterapia de las enfermedades infecciosas en Medicina Veterinaria estriba en el hecho de que la mayoría de las veces se desconoce la cinética del medicamento utilizado (1,3,4,12,14,17). De tal suerte se acostumbra en múltiples ocasiones extrapolar de manera más bien empírica, los datos existentes en la literatura humana para dosificar a los animales domésticos (4,12). Entre los parámetros que de manera más significativa pueden hacer fallar una quimioterapia determinada se pueden mencionar los siguientes: el volumen de distribución del fármaco, que puede variar con las especies dando lugar a elecciones equivocadas de agentes antibacterianos, por -- ejemplo, el volumen de distribución de una misma sulfa puede ser elevado en una especie y apenas intermedio en otra (1,3,4,13,17). Otro parámetro a considerar es la vida media del fármaco, que está determinada, entre otras cosas, por la capacidad excretora del paciente y por su integridad de biotransformación (3,4,12,13,14,17). Es este último rubro una de las características más variables entre las especies, e incluso entre individuos de la misma especie (3,4,12).

La velocidad de biotransformación depende, dentro de individuos de la misma especie, de diversos factores, entre los que destacan la raza (4,12), algunos estados fisiológicos (12,24), e incluso el tipo de biotransformación (3,4,12,13).

Al respecto vale la pena hacer énfasis en los mecanismos de biotransformación, para añadir congruencia a los objetivos del presente -- trabajo.

Es posible describir a la biotransformación como el proceso mediante el cual un fármaco liposoluble se transforma en hidrosoluble, y por ende, más fácilmente excretable. Dicho cambio se logra mediante procesos clasificados de la siguiente manera:

Procesos No Sintéticos.

- Hidrólisis
- Oxidación
- Reducción

Procesos Sintéticos (conjugaciones)

- Con ácido glucurónico
- Con sulfatos
- Con acetatos
- Con metilos
- Con aminoácidos
- Formación de ácidos mercaptúricos (1,3,4,12,13,14,17).

Generalmente, aunque no siempre, las reacciones de orden no sintético preceden a las sintéticas, dando lugar a metabolitos cuya única característica común es el volverse más hidrosolubles (4,12,13,17). Sin embargo, un fármaco puede ser bioactivado, bioinactivado e incluso puede no sufrir cambios en su actividad farmacológica (12,13,17,22).

La descripción detallada de todos los procesos de biotransformación escapa a los objetivos del presente trabajo. Sin embargo, en lo que respecta a la biotransformación de las sulfonamidas se puede hacer un análisis más detallado de la forma en que éstas se biotransforman mediante acetilación.

Aproximadamente un 80 a 87% de las sulfonamidas sufren una conjugación con ácido acético, y de esta manera son excretadas por la vía urina

ria, el resto sufre oxidación del anillo benzénico o de algún otro anillo heterocíclico dando lugar a compuestos clasificados como quinolonas, que posteriormente son hidroxiladas a hidroquinonas y finalmente conjugadas con ácido glucurónico o con sulfatos (4,12,13,17,22). La biotransformación sería simple si solo ocurrieran estos procesos de manera constante. Empero, como el grado de acetilación es variable en las diferentes especies, se ha informado que en un orden decreciente se tiene a la vaca, el conejo, la oveja, el caballo y finalmente el gato (1,3,4,12). También se sabe que el perro es deficiente para llevar a cabo el proceso de acetilación (1,3,4,12,17). Se ha demostrado que la acetilación se lleva a cabo por enzimas de la fracción soluble del hepatocito, las cuales se han encontrado en otros tejidos, por ejemplo en las células de la mucosa gastrointestinal (4,13,17,23). Hasta hace poco tiempo Evans (8), Olson (18), Rao (20) y otros (5,10,11), han encontrado por estudios realizados en primates, pichones, ratas y conejos que existe un control genético sobre la velocidad de acetilación, y también mencionan que dicho control está regulado por un par de genes no ligados al sexo (autosómicos) localizados en un mismo sitio del cromosoma (locus), identificados como R (acetilador rápido) y r (acetilador lento) (5,7,10,11) y que esta capacidad de biotransformación no puede atribuirse a diferencias en el volúmen de distribución del fármaco o a factores de respuesta temporal del individuo.

En las aves se habla de grandes diferencias en cuanto a metabolismo (24), pero aún no se ha determinado si éstas pueden tener variaciones en la velocidad de acetilación de acuerdo con grupos raciales o líneas genéticas, pero resulta interesante investigar si al igual que en otras especies existe un determinante genético para controlar la velocidad de ace-

tilación en estos animales.

#### HIPOTESIS

Si en gallinas existen diferencias en la velocidad de acetilación, las razas en estudio mostrarán diferente porcentaje de sulfonamida acetilada.

#### OBJETIVO

Determinar si existen diferencias en la velocidad de acetilación en tre las razas Leghorn y Rhode Island, así como entre individuos de la -- misma raza.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron 30 gallinas de postura de 32 semanas de edad y se dividieron en dos grupos, 15 de la raza Leghorn y 15 de la raza Rodhe Island. Se les alojó en jaulas comerciales de tres animales por división, con el mismo régimen alimenticio y mismas condiciones de fotoperiodo al cual es taban sometidas en producción.

Seis horas previas a la realización del experimento se les restringió el agua y el alimento. Se aplicó una solución de sulfametazina sódica a dosis de 20 mg/Kg. de peso en la vena radial del lado derecho, dosis ficando en forma individual, para lo que se utilizó un sistema de identificación temporal (tinta). Se tomaron 2 ml. de sangre de la vena radial del lado izquierdo de cada animal a los 20, 40 y 60 minutos postadministración, y se colocaron en tubos de ensayo estériles con EDTA.

Las muestras se trabajaron en el transcurso de las 24 horas siguientes a su obtención por el método de Bratton y Marshal modificado por Hammond (15) para cuantificar sulfonamida libre (F) y sulfonamida total -- (T) utilizando el espectrofotómetro Carl Zeiss modelo PMZ-DL a una longitud de onda de 545 nm.

Una vez obtenidos los valores de densidad óptica correspondientes a sulfonamida libre y sulfonamida total a los 60 minutos postadministración, se procedió a calcular el porcentaje de sulfonamida acetilada mediante la siguiente fórmula (6,8,9,10,20,24):

$$\frac{T - F}{T} \%$$

Una vez obtenido el porcentaje de acetilación se tomaron como base

los parámetros utilizados para conejos, humanos, etc., que indican que los sujetos que acetilan más del 25% de la sulfametazina en una hora determinado en plasma se consideran acetiladores rápidos y los que se encuentran por debajo de este valor se consideran como acetiladores lentos (6,10,20).

Para corroborar los resultados obtenidos y apoyar la metodología -- utilizada, los datos obtenidos se sometieron a un análisis probit para -- muestras de distribución normal, y así determinar entre que porcentajes se encontraron los acetiladores rápidos y entre cuales los acetiladores lentos.

RESULTADOS

Se llevaron a cabo un total de 30 determinaciones de sulfonamida libre y 30 de sulfonamida total. La mitad de éstas para gallinas Leghorn y la otra mitad para gallinas Rodhe Island. En los cuadros 1 y 2 se presentan los datos obtenidos para ambas razas, incluyendo sulfonamida li--bre, sulfonamida total y porcentaje de acetilación, de donde se puede dividir a los animales en acetiladores rápidos y lentos (5,11,12,19,20).

Conforme a los datos existentes en la literatura (2,7,11,12) se supuso que existían diferencias significativas en la velocidad de acetila-ción entre gallinas de la misma raza, como existe en otras especies. El análisis Probit para poblaciones de distribución normal reveló que existió evidencia suficiente como para clasificar en tres grupos a los animales. Tales relaciones se enlistan en los cuadros 3 y 4, donde se especifican los rangos de acetilación considerados como lentos, intermedios y rápidos.

CUADRO 1. PORCENTAJES DE ACETILACION EN GALLINAS  
LEGHORN A LOS 60 MINUTOS.

NO. DE GALLINA	SULFA LIBRE (F)	SULFA TOTAL (T)	% DE ACETILACION *
1	0.130	0.135	3.70
2	0.081	0.085	4.70
3	0.089	0.100	11.00
4	0.129	0.149	13.42
5	0.089	0.104	14.42
6	0.088	0.103	14.56
7	0.077	0.091	15.38
8	0.064	0.076	15.78
9	0.086	0.103	16.50
10	0.089	0.108	17.59
11	0.102	0.124	17.74
12	0.070	0.086	18.60
13	0.103	0.132	21.96
14	0.077	0.103	25.24
15	0.049	0.087	43.67

\* Los valores fueron obtenidos por la fórmula siguiente

$$\frac{T - F}{T} \%$$

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
BIBLIOTECA - UNAM

CUADRO 2. PORCENTAJES DE ACETILACION EN GALLINAS  
 RODHE ISLAND A LOS 60 MINUTOS.

No. DE GALLINA	SULFA LIBRE (F)	SULFA TOTAL (T)	% DE ACETILACION *
1	0.067	0.068	1.47
2	0.139	0.142	2.11
3	0.098	0.102	3.92
4	0.057	0.062	8.06
5	0.090	0.104	13.46
6	0.086	0.100	14.00
7	0.059	0.069	14.49
8	0.092	0.109	15.59
9	0.057	0.068	16.17
10	0.071	0.091	21.97
11	0.074	0.095	22.10
12	0.104	0.135	22.96
13	0.046	0.061	24.59
14	0.128	0.177	27.68
15	0.076	0.120	36.66

\* Los valores fueron obtenidos por la fórmula siguiente

$$\frac{T - F}{T} \%$$

CUADRO 3. ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS  
OBTENIDOS DE GALLINAS LEGHORN

ANALISIS PROBIT PARA MUESTRAS EXTRAIDAS DE POBLACIONES  
BAJO EL SUPUESTO DE DISTRIBUCION NORMAL

VALORES DE "Y"	VALORES DE "Z"	VALORES DE "h"
3.70	- 0.3281	0.37805 *
4.70	- 0.2691	0.38477
11.00	0.10250	0.39687 **
13.42	0.24527	0.38715
14.42	0.304267	0.38093
14.56	0.312526	0.37999
15.38	0.3609	0.37391
15.78	0.3845	0.37059
16.50	0.4269766	0.36449
17.59	0.49128	0.35364
17.74	0.50013	0.35207
18.60	0.5508	0.34294
21.96	0.74909	0.30136
25.24	0.94259	0.25599 ***
43.67	2.0298	0.0765

$$\bar{Y} = 16.9506$$

En donde:

"Y" Es igual a cada uno de los porcentajes obtenidos por muestra.

"Z" Es la distancia de Y con respecto a la media  $\bar{Y}$ .

"h" Es la ordenada o la distancia de Z al punto de intersección con la curva de distribución normal.

\* Acetiladores lentos

\*\* Acetiladores intermedios se hallan en el percentil 50.

\*\*\* Acetiladores rápidos.

CUADRO 4. ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS  
OBTENIDOS DE GALLINAS RODHE ISLAND

ANALISIS PROBIT PARA MUESTRAS EXTRAIDAS DE POBLACIONES  
BAJO EL SUPUESTO DE DISTRIBUCION NORMAL

VALORES DE "y"	VALORES DE "z"	VALORES DE "h"
1.47	- 0.5179128	0.34904 *
2.11	- 0.478765	0.35587
3.92	- 0.368053	0.37282
8.06	- 0.114821	0.39636
13.46	0.2154803	0.38983 **
14.00	0,248510	0.38686
14.49	0,275024	0.38414
15.59	0.345766	0.37589
16.17	0.381243	0.37101
21,97	0,7360121	0.30429
22.10	0.743963	0.30272
22.96	0.796567	0.29062
24.59	0.89626	0.26704
27.68	1,085276	0.22145 ***
36.66	1,5941	0.11199

$$\bar{Y} = 16.34866$$

En donde:

"y" Es igual a cada uno de los porcentajes obtenidos por muestra.

"z" Es la distancia de "y" con respecto a la media  $\bar{Y}$ .

"h" Es la ordenada o la distancia de Z al punto de intersección con la curva de distribución normal.

\* Acetiladores lentos

\*\* Acetiladores intermedios se hallan en el percentil 50.

\*\*\* Acetiladores rápidos

### DISCUSION

Es evidente que los resultados obtenidos concuerdan con los reportados en el sentido de que existe una influencia genética en la velocidad de acetilación, misma que se encuentra en diferentes especies (2,10). En la población muestreada fue posible encontrar animales acetiladores rápidos, lentos e intermedios, lo cual concuerda con lo reportado en conejos (5,11), sin embargo, cabe hacer notar que en otras especies animales no se ha demostrado esta distribución trimodal (19).

No fue posible encontrar diferencias en la velocidad de acetilación entre las dos razas estudiadas, es decir, no se pudo determinar en cual de las dos existía mayor frecuencia del fenotipo acetilador lento o rápido, tal como se ha reportado en otras especies (2,5). Esto puede atribuirse a la selección genética tan estrecha que se da en estos animales, ya que la característica estudiada se segrega al azar y no está sujeta a selección. Sin embargo, el encontrar diferencias en la velocidad de acetilación en esta especie probablemente represente un factor que explique la falta de la quimioterapia de enfermedades infecciosas en aves, ya que es factible considerar que los regímenes de dosificación no están basados en estudios cinéticos que consideren esta variable. Si se toma en cuenta que la acetilación aumenta la velocidad de excreción de las sulfonamidas, y al mismo tiempo disminuye su actividad antibacteriana, es posible pensar que las concentraciones mínimas inhibitorias en sangre no son homogéneas dentro de una misma parvada, dando lugar a éxitos o fallas en la quimioterapia, las cuales no deben atribuirse a las características antibacterianas de la sulfonamida per se, sino a su disposición

orgánica.

### CONCLUSIONES

Se demuestra que la velocidad de acetilación en gallinas está regida genéticamente.

Se hace necesario un estudio cinético de dosificación que contemple las diferencias en la velocidad de acetilación.

LITERATURA CITADA

1. Alexander, F.: Introducción a la Farmacología Veterinaria. 3a. ed. Editorial Acribia, España 1976.
2. Barcenas, R.M.: Determinación del Fenotipo Acetilador en las Razas de Conejos Nueva Zelanda y California. Tesis de Licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 1984.
3. Bevill, R.F.: Sulfonamides. In Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5th. ed. Booth, N.H.; McDonald, L.E. Iowa State University Press, USA, 1982.
4. Brander, G.C.; Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th. ed. Baillieri Tindall, London, 1982.
5. Chapron, J.D.; Kramer, A.P. and Mercik, A.: Kinetic Discrimination Acetylation Phentypes. Clin. Pharmacol. Ther., 27: 104-113 (1980).
6. Evans, D.P.: Genetic Variation in the Acetylation of Isoniazid and other Drugs. Annals New York Academy of Sciences. 723-733 (1968).
7. Evans, D.P.; An Improved and Simplified Method of Detecting the -- Acetylator Phenotype. J. Med. Genet., 6: 405-407 (1969).
8. Evans, D.P.; Bullen, M.F.; Houston, J.; Hopkins, C.A. and Veters, J. M.: Antinuclear Factor in Rapid and Slow Acetylator Patients Treated with Isoniazid. J. Med. Genet., 9; 53-56 (1972).
9. Evans, D.P. and White, T.A.: Human Acetylation Polimorphism. J. Lab. and Clin. Med., 63: 394-402 (1964).
10. Frimoyer, W.J. and Jacox, R.F.: Investigation of the Genetic Control of Sulfadiazine and Isoniazid Metabolism in the Rabbit. J. Lab. and Clin. Med., 62: 891-904 (1963).

11. Frimoyer, W.J. and Jacox, R.F.: Studies of Genetically Controlled Sulfadiazine Acetylation in Rabbits Livers: Possible Identification of -- the Heterozygous Trait. J. Lab. and Clin. Med., 62: 905-909 (1963).
12. Fuentes, V.O. y Sumano, L.H.: Farmacología Veterinaria. 2a. ed. Fuentes, V.O. y Sumano, L.H. México, D.F., 1982.
13. Goldstein, A.; Aronow, L. and Kalman, S.M.: Principles of Drug Action, the Basis of Pharmacology. 2a. ed. A Willey Biomedical Health Publication, E.U.A. 1974.
14. Goodman, A.; Goodman, L.S. y Guilman, A.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a. ed. Panamericana. México, 1982.
15. Hammond, K.B.: Drug and Children: Methods for Therapeutic Monitoring. Clin. Toxic., 10: 159-183 (1977).
16. Karim, A.K. and Evans, D.P.: Polymorphic Acetylation of Nitrazepam. J. Med. Genet., 13: 17-19 (1976).
17. Levine, R.R.: Pharmacology Drugs Action and Reactions. 1th. ed. Little, Brown and Company. U.S.A. 1973.
18. Olson, W.: Micelli, J. and Weber, W.: Dose Dependent Changes in Sulfametazine Kinetics in Rapids and Slow Isoniazid Acetylators. Clin. Pharmacol. Ther., 2: 206-211 (1978).
19. Peters, J.H.; Gordon, G.R. and Brown, P.: Studies on the Metabolism of Isoniazid in Subhuman Primates. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 120: 575 (1965).
20. Rao, K.V.; Mitchison, D.A.; Nair, N.G.; Prema, R. and Tripathy, S.P.: Sulphadimidine Acetylation Test for Clasification of Patients as Slow and Rapid Inactivators of Isoniazid. Br. Med. J., 2: 495-497 (1974).
21. Schroeder, H.: Simplified Method for Determining Acetylators Phenotype. Br. Med. J., 3: 506-507 (1972).

22. Schroeder, H. and Evans, D.P.: The Polimorphic Acetylation of Sulphapiridine in Man. J. Med. Genet., 9: 168-171 (1972).
23. Sunahara, S., Urano, M. and Kawiak, K.: Biochemical and Genetical Studies on Isoniazid Metabolism. Nat. Chest. Hosp. Annual Report Tokyo, (1963).
24. Swenson, J.J.: Dukes' Physiology of Domestic Animals. 8th. ed. Cornell University Press, USA 1970.
25. Wendel, W.W. and Brenner, W.: A Filter Paper Method for Determining Isoniazid Acetylase Phenotype. Am. J. Hum. Genet., 26: 467-473 (1974).

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
BIBLIOTECA - UNAM



FACULTAD DE MEDICINA  
VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
UNAM

UNAM 1984/O435

CA



8892



<i>Ma de Oscar P. de S. P.</i>	FECHA DE ENTREGA
<del>09</del> MAYO 2002	