

101
Ley



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

INTERFERENCIA DE LAS PRUEBAS DE COLESTEROL
TOTAL, TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALACETICA
SERICA Y PROTEINAS PLASMATICAS, PRODUCIDA
POR CEFALORIDINA Y CEFALOTINA EN PERROS.



T E S I S

Que para obtener el título de:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a :

María Guadalupe Huelgas Torres

Asesor: M.Sc. M.V.Z. Luis Ocampo Camberos



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989



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.

C O N T E N I D O

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODO	5
RESULTADOS	12
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	18
LITERATURA CITADA	19
CUADROS	22
GRAFICAS	40

RESUMEN

Huelgas Torres Maria Guadalupe. Interferencia de las pruebas de colesterol total, transaminasa glutámica oxalacética sérica y proteínas plasmáticas, producida por cefaloridina y cefalotina en perros (bajo la dirección del M. Sc. MVZ Luis Ocampo Camberos).

Debido a la gran necesidad de buscar nuevas alternativas en la terapia medicamentosa, en la actualidad existen muchos medicamentos a los que se les atribuyen grandes virtudes, pero se habla poco de sus efectos indeseables, por ello, en el presente trabajo, se evaluó la interferencia producida sobre el colesterol total (CT), la transaminasa glutámica oxalacética (TGOS) y proteínas plasmáticas (PP), inducida por dos antibióticos de la familia de las cefalosporinas; cefalotina y cefaloridina. Para ello se utilizaron 20 perros los cuales se dividieron en dos grupos. Cada perro fue su propio testigo, obteniéndose el valor basal con dos muestras tomadas a las 48 y 24 horas antes de la primera dosis de los fármacos. A ambos grupos, se les administraron cuatro dosis terapéuticas de cefalotina y cefaloridina, por vía intramuscular con un intervalo de dosificación de 6 horas. Después de la última administración, se determinaron los valores de CT, TGOS y PP a las 8, 24 y 48 horas. En los resultados se encontró que sobre todo durante las dos primeras determinaciones se vieron alterados en forma significativa dichos parámetros por la influencia de estos medicamentos, sobre todo por la cefaloridina. Con base en los resultados, se discute, sobre la posibilidad de estos cambios y se insiste sobre la importancia, de que los médicos, tengan presente que habiendo un antecedente terapéutico, este podría influir en los resultados de las pruebas de laboratorio clínico en perros, en especial sobre estas variables.

INTRODUCCION

Es un hecho que la medicina cuenta con eficientes herramientas para el diagnóstico clínico, que permiten hacer una evaluación correcta de una enfermedad o del curso de la misma. Sin embargo, hay que considerar que en muchas ocasiones, los fármacos modifican los valores de las pruebas de laboratorio clínico, por lo que si hubiese cambios en el valor de determinadas variables de laboratorio por acción de un medicamento, se podrían presentar dos tipos de problemas:

1. El fármaco afecta el procedimiento de la prueba empleada, por lo que los resultados, no serían confiables.

2. El fármaco produce un cambio fisiológico en el organismo (efecto farmacológico o tóxico), por lo que el valor alterado de un parámetro plasmático puede ser un indicador indirecto de problemas o efectos indeseables producidos por el fármaco al organismo al que se le suministró (6, 10, 11, 21).

Por otro lado, la interacción de los medicamentos sobre los métodos y pruebas de laboratorio, se caracterizan por su complejidad y se hace necesaria la elaboración de un marco de referencia de los fármacos, en especial de los más potentes o de más amplio uso para conocer o tratar de explicar los resultados extraños o inesperados de las pruebas (4, 6, 17).

Un medicamento, puede por ejemplo, interferir con una prueba de laboratorio y no producir acción alguna sobre otra, o a través de la interferencia a nivel bioquímico, el fármaco puede cambiar un resultado de laboratorio e incluso impedir su determinación.

Los productos finales o intermedios del metabolismo de los

fármacos aumentan la complejidad del problema. Por ejemplo, los metabolitos de la penicilina dan un resultado falso positivo en la determinación de proteína en orina, utilizando métodos turbidimétricos, presentándose algo similar con otros medicamentos (3, 11, 20). En la mayoría de los fármacos la alteración se presenta después de la cuarta dosificación del fármaco (20, 21).

Posiblemente dentro de los parámetros más utilizados en las pruebas de laboratorio para evaluar distintos problemas de funcionalidad orgánica se encuentran las determinaciones de los valores de proteínas plasmáticas (PP), los niveles de colesterol total (CT) y los niveles de transaminasa glutámica oxalacética sérica (TGOS).

Las enzimas del plasma, se originan básicamente en el hígado y son liberadas al torrente circulatorio, donde llevan a efecto su acción catalítica. Se considera, que las enzimas celulares o específicas de algún órgano, son eliminadas de su lugar de origen, en una proporción distinta a la normal cuando se presenta daño celular.

El origen tisular de la TGOS, en orden decreciente de producción es: corazón, hígado, músculo estriado, riñón y páncreas. El significado clínico de los cambios en los valores de TGOS es atribuible entre otros, a hepatitis aguda, ictericia obstructiva, cirrosis hepática, neoplasias del hígado, infarto al miocardio y distrofia muscular (15, 17).

Por otro lado, el colesterol es el lípido más importante en el plasma, aproximadamente el 70 % del colesterol total, se encuentra esterificado y el resto se encuentra como colesterol

libre. En términos generales, la relación entre fosfolípidos y colesterol en el plasma es más o menos constante, salvo en las enfermedades graves del hepatocito, que se acompañan de una disminución notable de los ésteres de colesterol.

Cuando se produce una lesión difusa de las células hepáticas, se produce una disminución rápida y marcada del colesterol. En sentido amplio, se podría decir que mientras más grave sea el daño hepático, es mayor el descenso de los ésteres del colesterol (2, 25).

En resumen, el colesterol se encuentra aumentado en enfermedades como hepatitis, obstrucción posthepática, nefrosis avanzada, xantomatosis primaria e hipercolesterolemia idiopática, también en el embarazo y después de administrar cortisona. Por otra parte, el colesterol se encuentra disminuido, en caso de hipertiroidismo, cirrosis preterminal, caquexia, anemia, infecciones agudas, con la administración de ACTH y con dietas deficientes en grasas (1, 2, 10).

El último factor a considerar, en el presente trabajo, es el de las proteínas plasmáticas, las cuales están constituidas por diferentes tipos de proteínas, como la albumina, globulinas, fibrinógeno, glucoproteínas y lipoproteínas. Aunque las modificaciones en los valores de proteínas plasmáticas normalmente no son específicas de una enfermedad en particular, ciertas alteraciones en la concentración total de los componentes, puede ser de significancia diagnóstica (12). Cualquier observación que muestre anomalía en la proteína plasmática, explica que cualquier factor patológico o inducido es

el responsable de esa condición.

De especial importancia, en relación al metabolismo interno de las proteínas, es el estado funcional de hígado y riñones. Alteraciones drásticas en los valores de proteínas, son observados frecuentemente en enfermedades renales o hepáticas (1,4).

Con base en las consideraciones anteriores, el objetivo del presente trabajo es evaluar si dos de los antibióticos de la familia de las cefalosporinas, cefalotina y cefaloridina, que administradas a dosis terapéuticas, pueden modificar los valores plasmáticos de colesterol total, transaminasa glutámica oxalacética sérica y proteínas plasmáticas.

HIPOTESIS

La cefaloridina y la cefalotina afectan los niveles plasmáticos de colesterol total, transaminasa glutámica oxalacética sérica, en perros después de su cuarta dosificación.

OBJETIVO

Determinar si la dosificación de la cefaloridina y la cefalotina a dosis terapéuticas por cuatro veces alteran en forma significativa los niveles de proteínas plasmáticas, colesterol total y transaminasa glutámica oxalacética sérica en perros.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 20 perros de más de un año y menos de cuatro años de diferente peso raza, confinados a su hogar habitual. Los animales estuvieron sometidos a un manejo similar ya que fueron perros con dueño. Los animales se dividieron al azar en dos

grupos de 10 cada uno, de la siguiente manera:

Grupo 1. Se le administró cefalotina a cada animal, a razón de 20 mg/Kg I.M. cada 6 horas.

Grupo 2. Se le administró cefaloridina a razón de 11 mg/Kg I.M. cada 6 horas (9, 14, 26).

En ambos grupos, cada animal fue su propio testigo cuyas, muestras se obtuvieron antes de la administración del fármaco para obtener los valores basales.

A los animales, se les tomaron muestras basales de sangre de la vena radial por venipuntura utilizando tubos vacutainer 48 y 24 antes de la primera dosificación y posteriormente en todos los casos a las 8, 24 y 48 horas postadministración de la cuarta dosificación, considerando que las vidas medias de los fármacos son:

Cefaloridina 32.3 min. aproximadamente

Cefalotina 42.3 min aproximadamente (5, 19, 26).

Los tubos vacutainer con las muestras se dejaron en reposo a temperatura ambiente para lograr la separación del coagulo y el suero. Posteriormente, el suero se centrifugo, a una velocidad de 2500 rpm durante 30 minutos. Todas las muestras, se trabajaron durante las primeras 24 horas después de su obtención y se determinó la concentración de:

1. Colesterol Total.
2. Transaminasa Glutámica Oxalacética Sérica.
3. Proteínas Plasmáticas.

1. Colesterol Total: las determinaciones de C.T., se hicieron mediante reactivos Merckotest*. Se utilizó un juego de

7

reactivos para 100 determinaciones espectrofotométricas de la concentración de colesterol total en el suero, de acuerdo, con la técnica descrita por Lieberman Burchard (18), que se basa, en que el colesterol del plasma forma compuestos de color verde parduzco intenso con el anhídrido acético y el ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente.

Reactivos:

Los reactivos que se utilizaron, fueron:

- a). Reactivos de colesterol (Anhídrido acético 6.33 M en ac. acético, (99-100%))
- b). Solución patrón de colesterol (300mg/100ml).
- c). Ac. Sulfúrico (95-97%).

Para cada serie de análisis, se prepararon un blanco y un patrón de la siguiente manera:

- a). Problemas: 0.02ml suero
1.00ml reactivo de colesterol
0.20ml ac. sulfúrico
- b). Patrones: 0.02ml de solución patrón de colesterol
1.00ml reactivo de colesterol
0.20ml ac. sulfúrico
- c). Blancos: 0.02ml agua bidestilada
1.00ml reactivo de colesterol
0.20ml ac. sulfúrico

Se procedió a medir las densidades ópticas (absorción o transmisión) de cada tubo problema y del patrón contra el blanco.

Las mediciones, fueron realizadas, en un espectrofotómetro de luz PM2DL Zeiss del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM. Las lecturas se tomaron a 578nm (8, 13, 24).

Posteriormente, se hizo la conversión de los valores de densidad óptica obtenidos de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración de colesterol} = \frac{\text{D.O. problema}}{\text{D.O. patrón}} \times 300 \text{ mg/100ml}$$

2. La transaminasa glutámica oxalacética, cataliza el transporte de nitrógeno desde glutamato hasta oxalato, según la siguiente reacción:



Para la determinación cuantitativa de TGOS, se dejó actuar el suero problema, en solución amortiguadora sobre cetoglutarato y aspartato. El oxalacetato producido, se transformó enzimáticamente en malato, por medio de la malato-deshidrogenasa (MDH) en presencia de NADH (nicotinamida-adenin-dinucleótido).



La velocidad de consumo del NADH, se midió fotométricamente por la disminución de la extinción de la región ultravioleta cercana (entre 365nm y 334nm, por ejemplo: 340nm). Sus valores, son directamente proporcionales a la actividad de la TGOS (25). Todas las mediciones se efectuaron en el espectrofotómetro de luz. Las lecturas se hicieron a 340 nm (13).

Reactivos:

Los reactivos que se utilizaron fueron:

- a). Solución de sustrato (disolvente) 1 x 35 ml.

b). Mezcla de enzima (lío-filizada) y amortiguador: 100 fcos.

Concentración en la prueba:

Amortiguador de fosfatos 80mmol/l (p.H. = 7.4)

Aspartato 200mmol/l

Cetoglutarato 12mmol/l

NADH 0.18 mmol/l

MDH 0.6 U/ml

Los reactivos se incubaron, a 37 C. El contenido de cada frasco fue:

2.0 ml de solución de sustrato

0.5 ml de suero.

Inmediatamente después de mezclar, se puso la cubeta fotométrica para medir la densidad óptica al cabo de un minuto aproximadamente, repitiéndose las lecturas minuto a minuto (D.O./min) aplicándose la siguiente fórmula:

Actividad por volumen = D.O./min. x 794 U/l (factor de conversión).

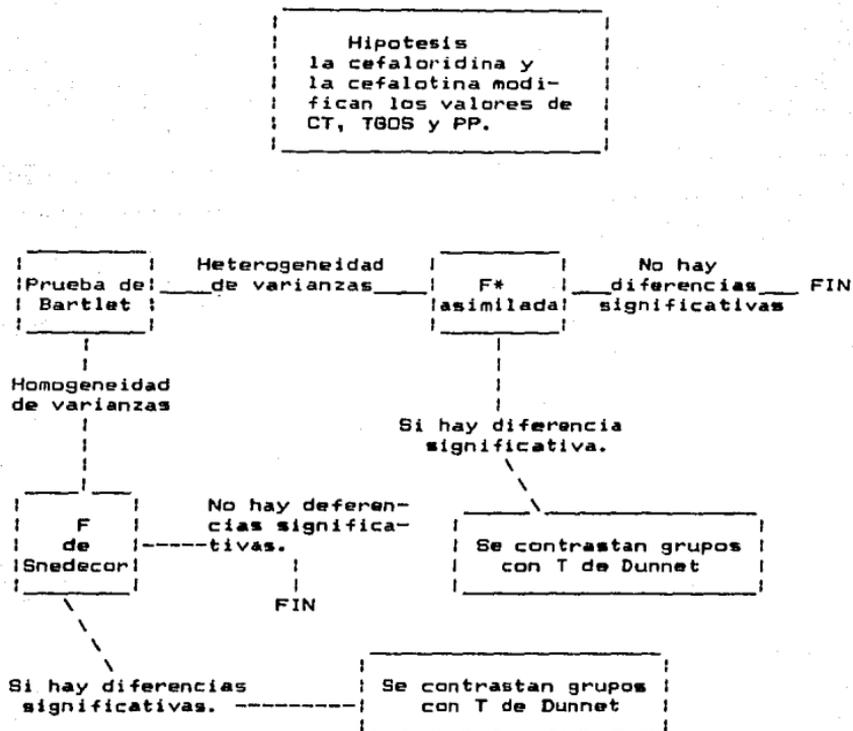
De esta manera, se obtuvieron, los valores correspondientes a TGS expresados en U/l para cada antibiótico.

3. Proteínas plasmáticas. La concentración de PP se determino, depositando 0.02 ml de suero en un refractómetro de Goldberg, obteniendo las lecturas de inmediato, en la escala del aparato.

En el refractómetro de Goldberg, las escalas se calibraron con base en la composición de sólidos totales para el plasma o suero. La escala de medidas se expresa en g/100ml.

Dado que los sólidos no proteínicos son relativamente constantes (1.6 g/100ml en el suero normal), esta medición

DIAGRAMA DE BLOQUES



RESULTADOS

Cefalotina. Las determinaciones de Colesterol Total, Transaminasa Glutámica oxalacética sérica y Proteínas Plasmáticas después de la cuarta dosificación de cefalotina a razón de 20 mg/kg se muestran en los cuadros 1, 4 y 7 y los resultados estadísticos en los cuadros 2 y 3, 5 y 6, 8 y 9. Por los cuales se puede afirmar con un 95% de confianza, que existe diferencia estadísticamente significativa en los niveles de colesterol total en perros entre las 24 y 48 horas después de la última administración de cefalotina ($p < 0.05$) y por otra parte existe diferencia altamente significativa entre los grupos de las 8, 24 y 48 horas con respecto al valor basal (0 horas). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre las 8 y 24 horas por una parte, ni entre las 8 y 48 horas ($p > 0.05$).

Por otro lado, se puede decir con un 99.9% de confianza que la administración de cefalotina en perros produce cambios altamente significativos ($p < 0.001$) sobre los niveles de transaminasa glutámica oxalacética sérica entre las 0 y 8 horas de su última administración, así como a las 0 y 48 horas. Sin embargo, no se observa diferencia entre las 0 y 48 horas y a las 8 y 24 horas ($p > 0.05$). Es importante señalar que el nivel más alto de enzima se encontró a las 8 horas y el menor al momento de la administración (0 horas).

Por lo que respecta a las proteínas plasmáticas, no existe evidencia suficiente para decir que existen diferencias entre sus

concentraciones a diferentes intervalos de tiempo después de la administración de cefalotina a perros por vía intramuscular.

Cefaloridina. En los cuadros 10, 13 y 16 se aprecian los valores de las determinaciones de colesterol total, transaminasa glutámica oxalacética sérica y proteínas plasmáticas, el análisis estadístico y resultados en los cuadros 11 y 12, 14 y 15, 17 y 18 respectivamente. En ellos se puede observar que para la variable colesterol total, existen diferencias significativas entre el valor basal (0 horas) y las 8, 24 y 48 horas ($p < 0.05$), así como entre las 8 y 24 y entre 24 y 48 horas ($p < 0.05$). Empero, no se observaron diferencias de la 24 y 48 horas con respecto a los valores de las 8 horas ($p > 0.05$).

Para la transaminasa glutámica oxalacética se observa que con 95% de confianza las diferencias significativas se encuentran entre el valor basal (0 horas) y el resto de los grupos, además entre el grupo de las 24 y el de 48 horas ($p < 0.05$). A pesar de tan marcada diferencia no se observa esta circunstancia entre los grupos de las 8 y 24 horas ($p > 0.05$).

Por último, los resultados de proteínas plasmáticas no muestran diferencia entre las 0 y 24 horas; 0 y 48 horas y 24 y 48 horas ($p > 0.05$). A pesar de ello, existe diferencia significativa con 95% de confianza entre todos los grupos con respecto al grupo de las 8 horas ($p < 0.05$).

Los anteriores resultados se hacen más evidentes observando las correspondiente gráficas de caja para cada variable de respuesta en estudio, es decir, gráfica 1 y 2 para colesterol total, 3 y 4 para transaminasa glutámica oxalacética y 5 y 6 para proteínas plasmáticas después de administrar cefalotina y

cefaloridina a dosis terapéuticas respectivamente, en las cuales se incluye el intervalo de confianza al 95%, así como el valor promedio para cada hora de muestreo y los valores máximos y mínimos observados.

DISCUSION

Los resultados obtenidos por la acción de cefalotina y cefaloridina sobre los niveles de Colesterol Total mostraron una disminución estadísticamente significativa en los tres tiempos de lectura con respecto al valor basal para ambos medicamentos (cuadros 3 y 12); además, de importantes diferencias entre las 24 y 48 horas en los grupos tratados con cefaloridina (cuadro 12). Aunque no se encontró ningún reporte que mencione tal efecto, estudios similares realizados en bovinos administrando kanamicina, muestran una alteración contraria (27), Debida probablemente a las diferencias en la dinámica del fármaco entre una especie y otra, específicamente en su biotransformación. Este dato resulta curioso, ya que la mayoría de los estudios realizados en humanos coinciden con los resultados obtenidos en este estudio (16, 24, 27). Es importante considerar este dato, ya que la kanamicina posee características tóxicas semejantes a las cefalosporinas. De cualquier manera, ascensos o descensos en esta determinación hacen pensar en un efecto farmacológico o potencialmente tóxico, y llama la atención que de toda la bibliografía consultada, solamente Davis (9) menciona que las cefalosporinas además de causar nefrotoxicidad, también son capaces de producir hepatitis.

Probablemente, la escasa información acerca de la hepatotoxicidad de estos fármacos se debe a que la mayoría de los estudios se encaminan a la nefrotoxicidad severa que producen durante su excreción tubular y glomerular que es mucho más notoria que la ocasionada durante su biotransformación en el

higado (7, 9, 16).

Es importante mencionar que todos los medicamentos pertenecientes al grupo de las cefalosporinas, incluyendo los de la primera hasta la última generación son nefrotóxicos, particularmente con la administración de grandes dosis y durante periodos muy prolongados. La más tóxica de ellas es la cefaloridina, por lo que si se administra a pacientes con enfermedad renal debe hacerse con mucho cuidado y por ende, estaría contraindicada en la insuficiencia renal con azotemia (5, 7, 26).

Por otro lado, cualquier factor que de alguna manera aumente la permanencia del fármaco en la sangre, aumenta el riesgo de toxicidad, tal es el caso del probenecid que aumenta el tiempo de permanencia de la cefalotina por que bloquea la excreción tubular, mecanismo por el cual se elimina dicho fármaco (5, 14, 19). También su combinación con algunos diuréticos como la furozemida aumentan el riesgo de toxicidad renal.

Con relación a la Transaminasa Glutámica Oxalacética Sérica sus valores experimentan un aumento significativo a las 8 y 24 horas después de la última dosis de cefalotina y cefaloridina, a las 48 horas en ambos casos recuperan casi su nivel normal. Sin embargo, en este último grupo los niveles de la enzima se mantienen ligeramente ligeramente más altos después de la administración de cefaloridina que con cefalotina (cuadros 4 y 13). Este aumento transitorio con recuperación casi completa al nivel normal coincide con lo descrito por Pau y Kausner (16, 20), los cuales mencionan un aumento transitorio súbito en las transaminasas, acompañado de aumento en el nitrógeno uréico en

sangre (BUN), con la subsecuente estabilización de ambas determinaciones.

Otros medicamentos como la eritromicina, gentamicina y lincomicina ocasionan este mismo patrón de comportamiento con relación a las transaminasas (1, 2, 16).

En cuanto a las Proteínas Plasmáticas se presentó un descenso significativo con el uso de cefaloridina a las 8 horas después de su última administración, además de diferencias significativas entre las 8 y 24 y 8 y 48 horas. A pesar de no haber encontrado disminución significativa en este parámetro al comparar los grupos de las 24 y 48 horas con respecto al valor basal, llama la atención la diferencia observada entre el grupo a las 8 horas y el resto de los grupos (cuadros 9 y 18), ya que Katzung y Goodman (12, 15) mencionan alteraciones en los valores de Proteínas Plasmáticas debidas al uso de cefalosporinas. También mencionan que puede haber una disminución debida a la pérdida protéica por daño renal.

En virtud de los resultados obtenidos y debido a la poca o nula literatura que existe sobre el tema, es factible suponer que nuestros resultados representan uno de los primeros esfuerzos por identificar los cambios inducidos por estos antibióticos en la práctica veterinaria.

CONCLUSIONES

Después de la administración de cefalotina a dosis terapéuticas con intervalos adecuados con base en su vida media (cada 6 horas), durante cuatro ocasiones, se determinó que este medicamento, es capaz de disminuir el colesterol total significativamente a las 8, 24 y 48 horas. Asimismo, se incrementaron notablemente los valores de transaminasa glutámica oxalacética en el suero, a las 8 y sobre todo a las 24 horas. Sin embargo, este fármaco no modifica en ninguna forma los niveles de proteínas plasmáticas.

Por otro lado, la cefaloridina administrada siguiendo el mismo criterio con la cefalotina, también disminuyó en forma importante la cantidad total de colesterol. La transaminasa glutámica oxalacética sérica aumentó de manera importante en los tres tiempos en que se tomaron las muestras, alcanzando su pico máximo a las 24 horas. Por el contrario a la cefalotina, la cefaloridina, si modificó los valores de proteínas plasmáticas, disminuyéndolas a las 8 horas después de la última administración del fármaco, siendo también este valor significativamente diferente a las determinaciones de las 24 y 48 horas.

LITERATURA CITADA

1. Adas, S.E.: A review of hepatotoxicity in animal. Vet. Bulletin **42** (11):683-689 (1972).
2. Ahrens, E.H.: The economy of cholesterol in man: Drug effects. Adv. Exp. Med. Biol., **26**: 152-154 (1972).
3. Alabanese, J. and Bond, Th.: Drug interactions. McGraw Hill Book., 27-36. N.Y. U.S.A. 1978.
4. Best, W.R.: Drug associated blood dyscrasias. Jour. Am. Med. Assoc., **185**:286-290 (1963)
5. Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Penicillins and cephalosporins. En: Veterinary applied pharmacology and therapeutics. 4th ed. Edited by Bailliere Tindall., 369-386. London 1982.
6. Butrón, R.A., Ocampo. C.L., Auro. O.A., Sumano. L.H. y Basurto, C.H.: Evaluación de la interferencia provocada por el levamisol, el tiabendazol y el raxofanide en los resultados de las pruebas de laboratorio clínico en bovinos. Vet. Mex., **12**: 223-228 (1981).
7. Child, K.J. and Dodds, M.B.: Mechanism of urinary excretion of cephaloridine and its effects on renal function of the animals. Br. J. Pharm., **26**: 108-119 (1966).
8. Connors, K.: Curso de análisis farmacológico: ensayo del medicamento. Reverte., 195-270. España (1980).
9. Davis, L.E.: Clinical pharmacology of cephalosporin antibiotics. J.A.V.M.A., **184** (3):344-348 (1984).
10. Duncan, R. and Prasse, K.: Veterinary laboratory medicine clinical pathology. 3th ed. The Iowa State University Press. 81-84 y 96-97. Iowa U.S.A. 1979.

11. Elking, M.P. and Kabat, H.P.: Drug induced modification of laboratory test values. Amer. Hosp. Pharm. 25: 485-519 (1968).
12. Goodman, A. y Gilman, L.: Antibióticos de espectro reducido de: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6a ed. Med. Panamericana 1140-1157, 1627-1658 Buenos Aires Argentina 1981.
13. Henion, J., Maylin, G.A. and Thomson, B.A.: Determination of drug in biological samples by thin-layer chromatography-tandem mass spectrometry. Jour. of Chromatography 1107-124 (1983).
14. Huber, W.G.: Aminoglycosides, Macrolides, Lincosamides, polymixins, Chloramphenicol and others antibacterial drug. en: Veterinary pharmacology and therapeutics. 5th ed. Edited by Booth, N.H. and McDonald, L.E. 748-771 Iowa State 1982.
15. Katzung B.G.: Apéndice II. En: Farmacología Básica y Clínica. 3a ed. El Manual Moderno, 849-855 México 1987.
16. Kausner, S.: Half-life of cephaloridina in dogs with reduce renal function. Am. J. Vet. Res. 38: 1191-1195 (1977).
17. Mendoza, L., Ocampo, C.L., Auró de O.A., Sumano, L.H.: efecto de tres antihelmínticos sobre las transaminasas y colesterol sérico en caninos. Vet. Mex. 12: 25-31 (1981).
18. Merck-Mexico S.A.: Clinical laboratory of medical Chemical investigation methods. E. Merck Darinstold. 11th ed. Fed. Rep. of Germany 1979.
19. Neu, H.C.: The new beta-lactamece-stable cephalosporins. Annals of Internal Medicine. 97: 408-419 (1982).
20. Paul, J.W.: Drug interaction. Modern Veterinary Practice. 63., (10): 780-785 (1982).

21. Reilly, P.E. and Issacs, J.P.: Adverse drug interactions of importance in veterinary practice. Vet. Rec. 112, (2): 29-33 (1983).
22. Schalm, O.V.: The Goldberg refractometer of T.S. meter. Calif. Vet. 19(3):25-29 U.S.A. (1965).
23. Stell, R.G., Torrie, J.H.: BIO-estadística, principios y procedimientos. 1a. ed. Mc Graw Hill, México 1985.
24. Stocley, I.: Antibiotic and antiinfective drug interaction. En: Drug interaction. 1a ed. edited by: Blackwell Scientific Publication., 61-69 England 1981.
25. Strobel, H. and Maximilians, L.: Enzyme activities in organ lyophilisate and influence of cytoplasmic substances on serum enzyme activities and values in the dog. Inausural Dissertation Universitat. München 95 (15):281-284 (1982).
26. Sumano, L.H. y Ocampo, C.L.: Penicilinas naturales, semisintéticas y Cefalosporinas. En: Farmacología Veterinaria. 1a ed. McGraw Hill 130-142 México 1987.
27. Zilleruelo, B.C.: Evaluación de posibles interferencias inducidas por Gentamicina y Kanamicina en parámetros plasmáticos clínicos en Bos taurus. tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. 1983.

Cuadro 1. Valores séricos de Colesterol Total (mg/100ml) en 10 perros a las 8, 24 y 48 horas en relación al valor basal promedio, después de la cuarta dosificación de cefalotina a razón de 20 mg/kg cada 6 horas.

Perro num.	valor basal	8	24 H o r a s	48
1	169	140	142	131
2	170	137	139	128
3	135	126	132	130
4	142	128	132	125
5	130	122	128	116
6	168	132	134	120
7	164	136	131	126
8	128	120	127	118
9	139	142	137	126
10	171	137	140	125
X	151.60	132.00	134.20	124.50
s	18.25	7.64	5.11	4.99

Cuadro 2 Analisis de varianza para la variable Colesterol Total después de la cuarta dosificación de cefalotina (20 mg/kg)

Prueba de homogeneidad de varianzas de grupo de Bartlett= 22.62
 F aproximada = 7.26 Grados de libertad = 3,2333
 P = 0.000 α = 0.05

ANALISIS DE VARIANZA

FV	SC	GL	CM	F	P
Entre horas	3963.4	3	1321.13	12.11	0.000
Dentro horas	3924.6	36	109.01		

FV= Fuente de varianza.

SC= Suma de cuadrados.

GL= Grados de libertad.

CM= Cuadrados medios.

P = Probabilidad (si P > 0.000 resultado significativo).

Cuadro 4. Valores de TBOS(U/l) en 10 perros a las 8, 24 y 48 horas después de la cuarta dosificación de cefalotina a razón de 20 mg/Kg cada 6 horas con relación al valor basal.

Perro num	Valor basal	8	24 Horas	48
1	18.0	27.50	25.41	18.23
2	13.5	28.36	30.25	14.52
3	11.4	26.50	28.32	12.35
4	16.3	30.15	27.41	17.24
5	17.5	31.62	30.62	14.56
6	12.5	35.73	37.64	13.45
7	12.4	28.87	27.15	17.62
8	14.25	39.87	35.44	14.25
9	15.16	38.75	34.88	11.18
10	12.27	37.62	31.25	19.20
X	14.32	32.49	30.81	15.26
s	2.32	5.02	4.02	2.67

Cuadro 5. Analisis de varianza para la variable Transaminasa Glutámica oxalacética después de la administración de cefalotina (20 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.

Prueba de Bartlett para homogeneidad de varianzas de grupo=6.69
 F aproximada = 6.695 Grados de libertad = 3,2332
 P = 0.092 a = 0.05

ANALISIS DE VARIANZA

F.V.	S.C.	G.L.	C.M.	F	P
Entre horas	2865.10	3	955.03	70.72	0.000
Dentro horas	486.11	36	13.503		

Cuadro 6 Prueba de rangos múltiples de Duncan para la variable Transaminasa Glutámica Oxalacética después de la administración de cefalotina (20 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.

Las medias ordenadas difieren con $\alpha=0.05$ si exceden los siguientes intervalos:

P	2	3	4
RMS	3.334	3.504	3.616

X ORDENADAS: 14.32(0h) 15.26(48h) 30.81(24h) 32.49(0h)

La diferencia entre medias y su interpretación es la siguiente:

8-0 /32.49-14.32/= 18.17> 3.61 Son significativamente diferentes
 8-48 /32.49-15.26/= 17.23> 3.50 Son significativamente diferentes
 8-24 /32.49-30.81/= 1.68< 3.33 No hay diferencia significativa
 24-0 /30.81-14.32/= 16.49> 3.50 Son significativamente diferentes
 24-48/30.81-15.26/= 15.55> 3.33 Son significativamente diferentes
 48-0 /15.26-14.32/= 0.49< 3.33 No hay diferencia significativa.

DIAGRAMA DE LINEAS

0 48 24 8

Cuadro 7. Valores de las determinaciones de Proteínas Plasmáticas (g/100ml) en 10 perros tratados con cefalotina después de la cuarta dosificación a razón de 20 mg/kg cada 6 horas.

Perro num.	Valor basal	8	24 H o r a s	48
1	6.20	5.80	6.00	6.30
2	7.50	6.90	6.50	6.90
3	7.20	7.10	6.80	6.90
4	5.40	6.00	5.80	6.40
5	6.10	5.90	6.20	6.50
6	6.70	6.20	6.50	7.10
7	7.80	7.20	7.00	7.50
8	7.90	7.50	7.00	7.00
9	5.20	6.10	6.40	7.40
10	7.90	7.30	7.50	7.60
X	6.79	6.60	6.57	6.96
s	1.02	0.65	0.51	0.45

Cuadro 8. Analisis de varianza para la variable Proteinas Plasmáticas después de la administración de cefalotina (20 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.

Prueba de Bartlett para homogeneidad de varianzas de grupo=7.39
 F aproximada = 2.361 Grados de libertad =3,2332
 P = 0.068 α = 0.05

ANALISIS DE VARIANZA

F.V.	S.C.	G.L.	C. M	F	P
Entre horas	0.990	3	0.330	0.67	0.573
Dentro horas	17.614	36	0.489		

Cuadro 9. Prueba de rangos múltiples de Duncan para la variable Proteínas Plasmáticas después de la administración de cefalotina (20 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.

Las medias ordenadas difieren con $\alpha = 0.05$ si exceden los siguientes intervalos:

P	2	3	4
RMS	0.635	0.667	0.688

X ORDENADAS 6.57(24h) 6.6(8h) 6.79(0h) 6.69(48h)

Las diferencias entre medias y su interpretación es la siguiente:

48-24	$/6.69-6.57/=0.39<0.68$	No hay diferencia significativa
48-8	$/6.69-6.6 /=0.36<0.66$	No hay diferencia significativa
48-0	$/6.96-6.79/=0.17<0.63$	No hay diferencia significativa
0-24	$/6.79-6.57/=0.22<0.66$	No hay diferencia significativa
0-8	$/6.79-6.6 /=0.19<0.63$	No hay diferencia significativa
8-24	$/6.6 -6.57/=0.03<0.63$	No hay diferencia significativa

DIAGRAMA DE LINEAS

24 8 0 48

Cuadro 10. Valores de Colesterol(mg/100ml) Total en 10 perros a las 8, 24 y 48 horas en relación con el valor basal después de la 4ta dosificación de cefaloridina a razón de 11mg/kg cada 6 horas.

Perro num.	Valor basal	8	24 H o r a s	48
1	167	132	146	129
2	158	140	137	135
3	166	137	140	140
4	168	140	137	128
5	170	142	139	128
6	162	151	156	136
7	134	128	136	125
8	158	130	137	130
9	137	152	150	140
10	128	135	147	130
X	154.80	138.70	142.30	132.10
s	15.70	8.12	7.05	5.27

Cuadro 11 Analisis de varianza para la variable Colesterol Total despues de administrar cefaloridina (11 mg/kg) a 10 perros por via intramuscular.

Prueba de Bartlett para homogeneidad de varianzas de grupo=12.503
 F aproximada = 3.999 Grados de libertad =3,2332
 P = 0.008 $\alpha = 0.05$

ANALISIS DE VARIANZA

F.V.	S.C.	S.L.	C.M.	F	P
Entre horas	2728.27	3	909.42	9.32	0.000
Entre horas	3512.7	36	97.57		

Cuadro 12. Prueba de rangos múltiples de Duncan para la variable Colesterol Total después de administrar cefaloridina (11 mg/kg) por vía intramuscular.

Las medias ordenadas difieren con $\alpha = 0.05$ si exceden los siguientes intervalos:

P	2	3	4	
RMS	8.936	9.420	9.719	
X ORDENADAS	132.1 (48h)	138.7 (8h)	142.3 (24h)	154.8 (0h)

Las diferencias entre medias y su interpretación son las siguientes:

0-48	$/154.8-132.1/=22.7>9.71$	Son significativamente diferentes.
0-8	$/154.8-138.7/=16.1>9.42$	Son significativamente diferentes.
0-24	$/154.8-142.3/=12.5>8.93$	Son significativamente diferentes.
24-48	$/142.3-132.1/=10.2>9.42$	Son significativamente diferentes.
24-8	$/142.3-138.7/= 3.6<8.93$	No hay diferencia significativa.
8-48	$/138.7-132.1/= 6.6<8.93$	No hay diferencia significativa.

DIAGRAMA DE LINEAS

0 24 8 48

Cuadro 13. Valores de TBOS (U/l) en 10 perros a las 8, 24 y 48 horas después de la cuarta dosificación de cefaloridina a razón de 11mg/Kg cada 6 horas con relación al valor basal.

Perro num.	Valor basal	8	24 H o r a s	48
1	13.0	40.13	35.87	16.33
2	11.5	39.45	37.12	14.80
3	12.0	38.50	40.25	15.35
4	18.5	44.75	41.62	21.56
5	14.0	41.15	35.24	18.62
6	16.0	27.50	25.14	18.13
7	16.0	34.70	25.75	19.11
8	13.5	30.11	33.89	14.62
9	12.0	32.34	30.13	16.18
10	11.0	37.25	27.44	14.25
X	13.70	36.59	33.24	16.89
s	2.40	5.35	5.87	2.37

Cuadro 14. Analisis de varianza para la variable Transaminasa Glutámica Oxalacética después de la administración de cefaloridina (11 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.

Prueba de Bartlett para homogeneidad de varianzas de grupo=11.653
 F aproximada = 3.726 Grados de libertad = 3,2332
 P = 0.011 α = 0.05

ANALISIS DE VARIANZA

F.V.	S.C.	S.L.	C.M.	F	P
Entre horas	3967.59	3	1322.53	72.11	0.000
Dentro horas	4660.22	36	129.45		

Cuadro 16. Valores de Proteínas Plasmáticas (g/100ml) en 10 perros tratados con cefaloridina a razón de 11mg/Kg cada 6 horas con relación al valor basal.

Perro num	Valor basal	8	24 Horas	48
1	6.80	6.00	6.20	6.50
2	7.30	6.50	6.70	6.70
3	7.50	6.40	6.40	6.80
4	7.70	6.90	6.40	7.20
5	7.80	7.10	7.30	7.50
6	6.50	7.00	7.40	7.60
7	7.30	7.20	7.60	7.70
8	6.80	6.30	7.20	6.70
9	7.40	6.80	7.00	7.40
10	7.10	6.00	7.30	6.90
X	7.22	6.62	6.95	7.10
s	0.41	0.44	0.49	0.43

Cuadro 17. Analisis de varianza para la variable Proteinas Plasmáticas después de la administración de cefaloridina (11 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.

Prueba de Bartlett para homogenidad de varianzas de grupo = 0.263
 F aproximada = 0.084 Grados de libertad = 3,2332
 P = 0.964 α = 0.05

ANALISIS DE VARIANZA

F.V.	S.C.	G.L.	C.M.	F	P
Entre horas	2.023	3	0.674	3.382	0.029
Dentro horas	7.177	36	0.199		

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 18. Prueba de rangos múltiples de Duncan Proteínas Plasmáticas después de la administración de cefaloridina (11 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.

Las medias ordenadas difieren con $\alpha = 0.05$ si exceden los siguientes intervalos:

P	2	3	4
RMS	0.400	0.426	0.439
X ORDENADAS	6.95(24h)	7.1(48h)	7.22(0h) 7.62(8h)

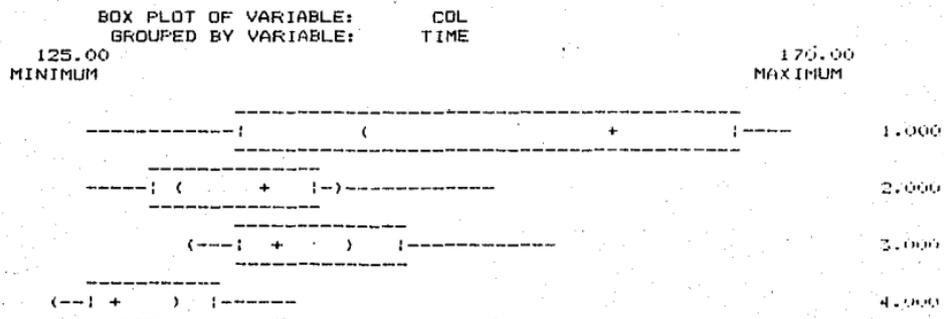
Las diferencias entre medias y su interpretación son las siguientes

B-24	/7.62-6.95/=	0.67>0.43	Son significativamente diferentes
B-48	/7.62-7.1 / =	0.52>0.42	Son significativamente diferentes
B-0	/7.62-7.22/=	0.40>0.40	Son significativamente diferentes
O-24	/7.22-6.95/=	0.02<0.42	No hay diferencia significativa
O-48	/7.22-7.1 / =	0.12<0.40	No hay diferencia significativa
48-24	/7.1 -6.95/=	0.15<0.40	No hay diferencia significativa

DIAGRAMA DE LINEAS

24 0 48 8

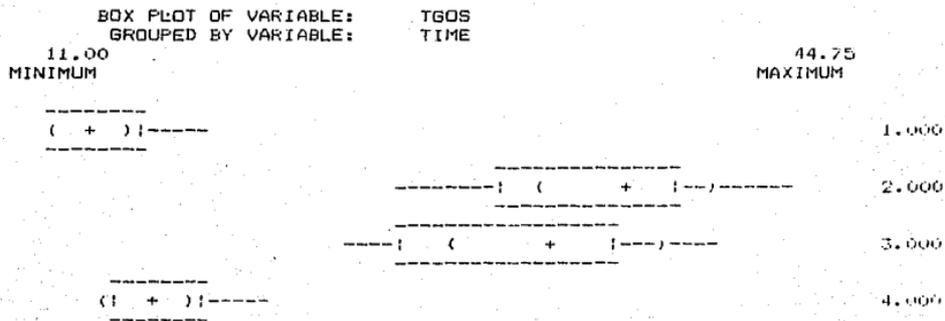
Gráfica 1 de caja para los valores de la variable Colesterol Total agrupados en los diferentes tiempos de lectura después de la administración de cefalotina (20 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.



Nota. Si los intervalos de confianza no se abarcan no existe diferencia significativa ($p < 0.05$) entre esos grupos.

() Intervalo de confianza $\alpha=0.05$
 + Localización de la media
 --- Intensidad de la desviación estándar

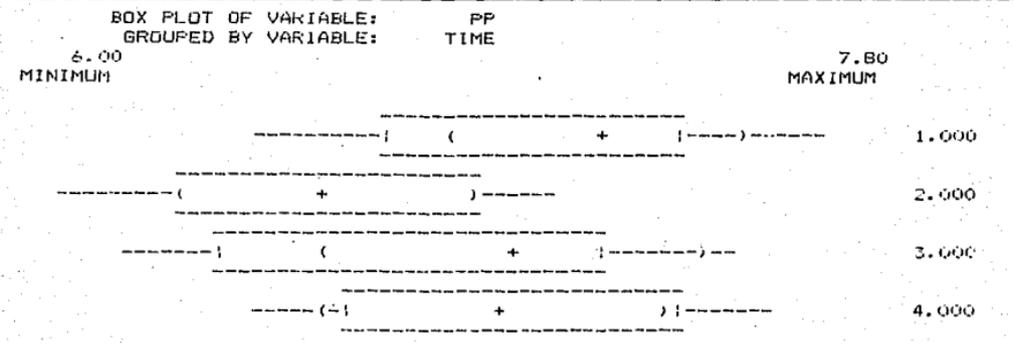
Gráfica 2 de caja para los valores de la variable Transaminasa Glutámica Oxalacética sérica agrupados en los diferentes tiempos de lectura después de la administración de cefalotina 20 mg/kg a 10 perros por vía intramuscular.



Nota. Si los intervalos de confianza no se abarcan no existe diferencia significativa ($p < 0.05$) entre esos grupos.

() Intervalo de confianza
 + Localización de la media
 --- Desviación estándar.

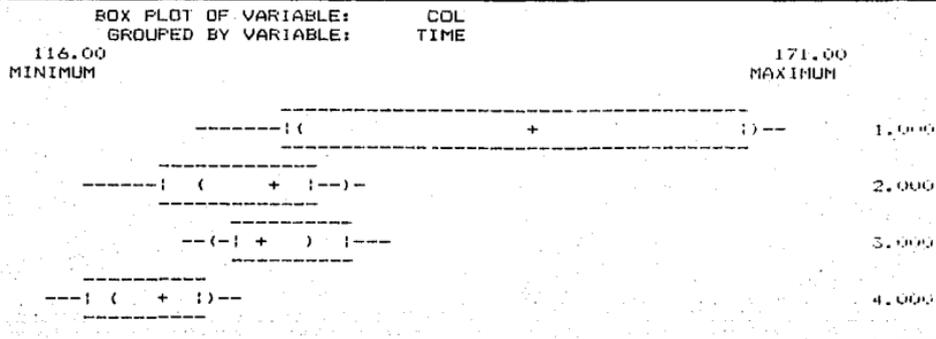
Gráfica 1 de caja para los valores de la variable Proteínas Plasmáticas agrupados en los diferentes tiempos de lectura después de la administración de cefalotina (20mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.



Nota. Si los intervalos de confianza no se abarcan no existe diferencia significativa ($p < 0.05$) entre esos grupos.

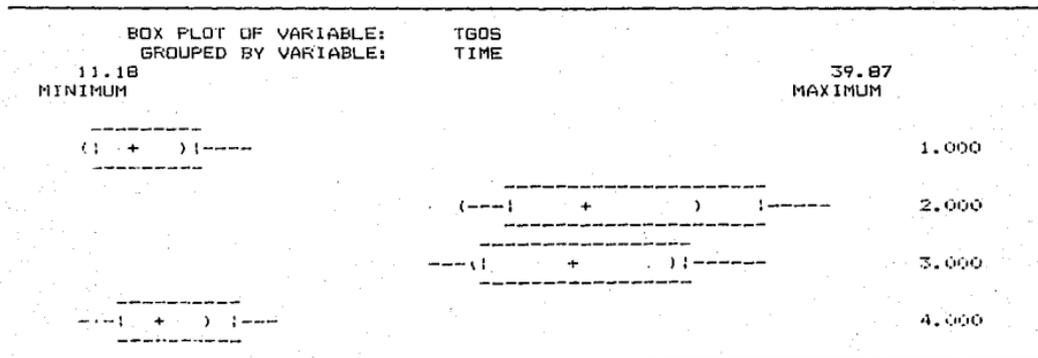
- () Intervalo de confianza $\alpha=0.05$
- + Localización de la media
- Desviación estándar

Gráfica 4 de caja para los valores de la variable Colesterol Total agrupados en los diferentes tiempos de lectura después de la administración de cefaloridina (11 mg/kg) a 10 perros vía intramuscular.



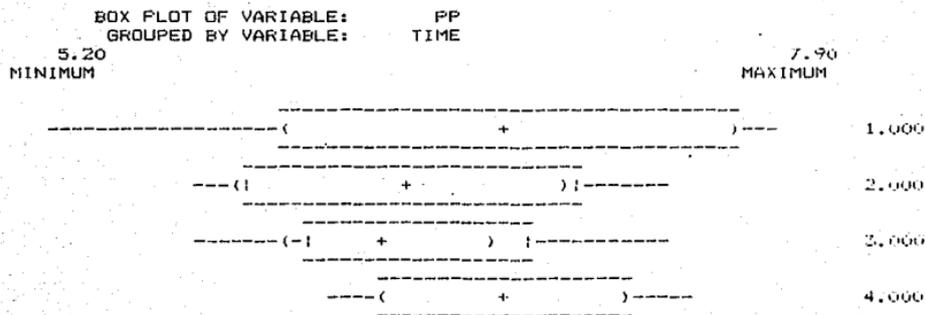
Nota. Si los intervalos de confianza no se abarcan no existe diferencia significativa (p 0.05) entre esos grupos.

Gráfica 5 de caja para los valores de la variable $T_{0.5}$ agrupados en los diferentes tiempos de lectura después de la administración de cefaloridina (11 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.



Nota. Si los intervalos de confianza no se abarcan no existe diferencia significativa ($p < 0.05$) entre esos grupos.

Gráfica 6 de caja para los valores de la variable Proteínas Plasmáticas agrupados en los diferentes tiempos de lectura después de la administración de cefaloridina (11 mg/kg) a 10 perros por vía intramuscular.



Nota. Si los intervalos de confianza no se abarcan no existe diferencia significativa (p 0.05) entre esos grupos.