



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores
"Cuautitlán"



**"ESTUDIO DE LAS CARACTERISTICAS Y EVOLUCION
DE LAS LESIONES PROVOCADAS POR
MEDICAMENTOS INYECTABLES EN
CONEJOS."**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
VICENTE RIVERA VELAZQUEZ

ASESOR: DR. JORGE TORTORA PEREZ

CUAUTITLAN IZCALLI EDO. DE MEX.

1995

FALLA DE ORIGEN



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JAINE KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.G. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Estudio de las características y evolución de las lesiones provocadas por medicamentos inyectables en conejos".

que presenta el pasante: Vicente Rivera Velázquez.

con número de cuenta: 7833863-8 para obtener el TITULO de: Médico Veterinario Zootecnista. ; en colaboración con :

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Hxk., a 30 de Enero de 1995

PRESIDENTE	MV. Lourdes Pérez Mendoza	<u>H. O. Mendoza</u>
VOCAL	Dr. Jorge Tórtora Pérez.	<u>J. Tórtora</u>
SECRETARIO	QFB. María Eugenia Posada Galarza.	<u>M. Posada</u>
PRIMER SUPLENTE	MVZ. Jesús Guevara Vivero	<u>J. Guevara</u>
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. Maricela Noé Martínez.	<u>M. Noé</u>

En primer término quiero agradecer especialmente a mis sinodales, el haberme favorecido con sus acertados consejos y sugerencias en la elaboración de este trabajo.

Además de sus comentarios agradezco a Jesús Guevara, al frente del Centro de Producción Agropecuaria, el haber proporcionado los animales y los medicamentos para el trabajo experimental.

Mil gracias también al personal del Módulo de Conejos por sus facilidades y colaboración.

Estoy en deuda con la Profra. Lillian Morfín Loyden, ya que gracias a ella se pudo contar con el espacio, material y equipo necesarios para la toma de muestras.

Quiero expresar también mi agradecimiento a Yola, quien sin mayor trámite que la solicitud verbal y una diligencia poco común, procesó las muestras para el análisis histopatológico.

Manifiesto también mi gratitud y admiración a mi querido Maestro y Amigo Adolfo Trinidad por su invaluable ayuda en el análisis estadístico de los datos.

Finalmente doy las gracias a la Srita. Lidia Centeno por su brillante desempeño en la captura, corrección e impresión del original y a todas aquellas personas que de alguna manera contribuyeron en la elaboración de este trabajo.

Estamos habituados a desear hacer de alguien apreciado lo que nos parece es lo mejor. No obstante cuando la realidad no concuerda con nuestros deseos surgen sentimientos de tristeza, desilusión y frustración. Verdaderamente lamento y ofrezco mil perdones por no haber cumplido con sus anhelos y por lo poco edificante que ha sido el resultado.

A pesar de esto quiero dedicar el presente trabajo a mis 3 "Hadas Madrinas" Cristina, Rosa y Ma. Eugenia Velázquez, con quienes estaré en eterna deuda por su paciencia monástica y su ayuda más allá del deber.

En segundo término dedico este trabajo a mis hermanos Raúl, Juan Luis y Eduardo, agradeciéndoles además el haber soportado todas las incomodidades derivadas de mis estudios.

No se puede precisar cuándo surgieron las primeras prácticas médicas, pero es posible que sean tan antiguas como nuestro propio origen.

Más recientemente, y casi con toda seguridad motivado por los beneficios derivados de la posesión de más y mejores animales, apareció el intento por curar a las especies que el hombre había logrado domesticar.

De cualquier forma, es claro que ambas actividades eran ya antiguas cuando surgió el método científico, y por lo tanto parece explicable que hayan tenido que incorporarse a los dominios de la ciencia, salpicadas y a veces empapadas, de creencias infundadas.

Gracias a una concepción científica, la medicina fue transformándose; pronto cambió el conjuro y la pócima por la cirugía y los fármacos, dejó atrás el prejuicio substituyéndolo por la razón, y el empirismo y la especulación filosófica tuvieron que ceder su lugar a la prueba.

Actualmente nos puede parecer que apenas existe un punto en común entre las prácticas médicas incipientes y la medicina contemporánea, a tal grado que cabe suponer que los misterios, mitos, tradiciones y otros dogmas han dejado de ser elementos no sólo de la práctica médica, sino también de su enseñanza.

Empero, frecuentemente encontramos "doctores" que ilegítimamente vuelven a vestir a la medicina con sus más primitivos ropajes. En el ejercicio médico lo anterior conlleva a prácticas pseudocientíficas que van de lo aberrante a lo risible; y en el terreno de la enseñanza, el resultado es muy similar al del experto maestro repostero que dicta sus recetas, cuenta sus anécdotas y rechaza, sobre bases de autoridad y experiencia personal, cualquier punto de vista contrario a sus ideas.

Tal es el reflejo de la ignorancia y carencia de rigor científico que subyacen en la formación de estos médicos.

Por otra parte existe la malsana costumbre, o habría que decir norma, de calificar de impío y carente de toda ética profesional a todo aquel que ose criticar la práctica o la enseñanza de la medicina.

Es una especie de acuerdo no explícito en el que, si alguien pasa por alto los errores de los demás, automáticamente quedará a salvo de que los miembros del gremio critiquen sus errores. Realmente no puedo considerar tal situación, más que como una sucia comodidad entre colegas, que en el mejor de los casos sólo conduce a la mediocridad, pero que evidentemente puede ser más perniciosa.

Independientemente de que el paciente sea un ser humano o cualquier otro animal, creo que tanto la práctica como la enseñanza de la medicina, deben abandonar definitivamente todo vestigio de creencia prejuiciosa y hacer a un lado cualquier indicio de ética malentendida para ser, solamente lo que por principio le corresponde, esto es: una parte de la ciencia.

VICENTE R. VELAZQUEZ

INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Objetivos	4
Hipótesis	4
Determinación de Variables	4
Diseño Experimental	5
Generalidades	9
a) Gorban y Trisulfas	10
b) Guayaneumol	15
c) Porciferro	20
d) Tylan 200	22
e) Edemofin	25
f) Miositis	28
g) Células del Exudado Inflamatorio	32
h) Reparación	33
i) Diversos Grados de Daño a las Fibras Musculares	35
j) Cambios Subcelulares durante la necrosis	35
k) Necrosis Muscular	36
l) Histopatología de la Respuesta Inflamatoria	37

Resultados	38
Análisis de Resultados	59
Discusión	68
Conclusiones	77
Apéndice	78
Bibliografía	80

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo, determinar las características lesivas de seis medicamentos inyectables comerciales de uso frecuente en medicina veterinaria.

Para tal efecto se llevó a cabo la aplicación única de cada medicamento en un grupo de 30 conejos. Posteriormente se realizó el seguimiento de la evolución de la lesión durante un período de 6 meses.

Al final de la prueba, se encontró que 4 de los medicamentos empleados (GORBAN, TRISULFAS DE BROVEL, EDEMOFIN Y TYLAN-200) tuvieron un comportamiento muy similar en cuanto al peso y persistencia temporal de la lesión.

El PORCIFERRO tuvo un comportamiento muy singular, ya que resultó ser inocuo.

El GUAYANEUMOL resultó ser el medicamento más lesivo, ya que no solamente presentó una diferencia significativa en cuanto al peso de la lesión, sino que además fue el único cuyas lesiones persistieron cuando todas las demás ya habían desaparecido y en los estudios macroscópico e histopatológico causó las lesiones más graves.

Por último se llama la atención sobre las consecuencias que puede acarrear el daño tisular producido por medicamentos inyectables.

INTRODUCCION

Contrariamente a lo que sucede en pacientes humanos en los que el 80% de los medicamentos prescritos se suministran por vía oral (37), en medicina veterinaria no se cuenta en la mayoría de los casos con la posibilidad de administrarlos por esta ruta, teniendo por tanto que recurrir a la administración parenteral.

Ahora bien, de las vías parenterales la intramuscular es, con toda seguridad la de mayor uso e importancia para el médico veterinario, ya que las ventajas que presenta sobre las otras rutas, la hacen una de las más idóneas para la administración de medicamentos en animales (38).

Desafortunadamente es común encontrar que cuando se administra un medicamento por vía intramuscular, se desarrollan lesiones en el sitio de aplicación que pueden palpase como nódulos firmes en la superficie corporal o incluso verse a simple vista como protuberancias debajo de la piel.

Estas lesiones se siguen atribuyendo en casi todos los casos a una aplicación inadecuada del medicamento y se descarta la posibilidad de que los productos inyectables puedan causar por sí mismos una lesión local.

Al respecto existen estudios que han demostrado que muchos medicamentos inyectables provocan irritación por sí mismos (9, 10, 26, 31, 34, 40, 53, 54) y que además los disolventes y aditivos usados comúnmente en su formulación, tales como el propilenglicol, etilenglicol y alcohol etílico, también causan daño y muerte celulares (6, 7, 8, 10, 21, 41, 42).

En otros casos la irritación puede deberse a la elevada concentración del fármaco, ya que algunos inyectables considerados inocuos, tales como la penicilina G o la

ampicilina, pueden sobrepasar la concentración umbral de irritación (CUI) y de esta forma convertirse en irritantes severos (35).

La irritación y el daño tisular son factores que pueden reducir la absorción del fármaco y por lo tanto alterar su biodisponibilidad. Aun cuando los datos al respecto no son concluyentes, se ha observado en algunos casos un retardo en la absorción (31, 54) y una reducción en la biodisponibilidad (35), lo que evidentemente puede provocar un fracaso en la terapéutica instituida.

Además las lesiones pueden ser graves, extensas y de evolución crónica, constituyendo una posible puerta de entrada de infecciones causadas por *Clostridium* (9, 26).

Por otra parte es posible que la reducida absorción de un medicamento juegue un papel importante en la persistencia de residuos de fármacos en la carne para consumo humano, ya que se ha demostrado que algunos de ellos se unen fuertemente al tejido muscular, lo cual hace que su paso hacia la sangre sea más lento (31, 33) y que por lo tanto persistan durante un mayor tiempo en el músculo inyectado.

El considerar estos elementos es de particular importancia para el médico veterinario que administra un medicamento por vía intramuscular, en casos en los cuales su prescripción es dudosa o francamente inadecuada.

OBJETIVOS

- I Evaluar mediante una prueba intradérmica preliminar el grado de irritación de 36 medicamentos inyectables comerciales.
- II Caracterizar la evolución de las lesiones desarrolladas en el sitio de aplicación de 6 medicamentos administrados por vía intramuscular.

HIPOTESIS

El grado de lesión del músculo esquelético será una propiedad del medicamento para una especie animal determinada y será además, independiente de la técnica empleada para su aplicación.

DETERMINACION DE VARIABLES

- I Calibre, longitud, filo y esterilidad de la aguja.
- II Volumen del medicamento inyectado.
- III Desinfección de la piel en el sitio de aplicación.

DISEÑO EXPERIMENTAL

El experimento se dividió en las dos partes siguientes: 1) Comparación del grado de irritación de los medicamentos inyectables por medio de una prueba intradérmica y 2) Seguimiento de la evolución de la lesión en músculo esquelético de aquellos medicamentos aplicados por esta vía.

La primera fase se realizó con objeto de brindar una idea aproximada del daño tisular producido por un medicamento, para lo cual se llevó a cabo su administración por vía intradérmica y se comparó su grado de irritación con aquel causado por la aplicación análoga de los patrones de irritación. Estos últimos se establecieron de la siguiente manera (35).

PATRONES DE IRRITACION

Solución Salina Fisiológica	(SSF)	INOCUO
Propilenglicol al 20% en agua	(PG 20)	IRRITANTE MODERADO
Propilenglicol al 30% en agua	(PG 30)	IRRITANTE SEVERO
Propilenglicol al 50% en agua	(PG 50)	NECROSANTE

Esta sesión se inició con el registro del peso de cada conejo, ($\bar{x} = 3.506 \text{ Kg.} \pm 0.497$) posteriormente los animales fueron colocados en posición de decúbito dorsal para cortar con tijeras el pelo de las regiones abdominal anterior y abdominal posterior, hasta el punto de poder observar claramente la piel y teniendo mucho cuidado de no lesionarla o irritarla. Es por esta misma razón que no debe rasurarse ya que la irritación provocada por las hojas de afeitar alteraría las lecturas. Una vez concluido, se obtuvo una superficie desprovista de pelo de aproximadamente 12 x 16 cm. sobre la cual se trazó con un marcador de aceite, una matriz de 32 cuadros, de aproximadamente 3 x 2 cm. cada uno, formando así las zonas de inyección. De estos 32 cuadros formados,

8 se utilizaron para aplicar los cuatro patrones de irritación por duplicado. Los 24 cuadros restantes fueron utilizados para aplicar los medicamentos comerciales a evaluar (ver apéndice). Enseguida se cargaron todas las jeringas con 0.3 ml. de cada medicamento y se aplicaron por vía intradérmica, con el bisel de la aguja hacia arriba y procurando descargar el medicamento de una sola vez en el centro del cuadro. La distribución de los medicamentos así como la de los patrones de irritación se hizo al azar. Inmediatamente después de concluidas estas aplicaciones, se administró en la vena marginal de la oreja una solución de azul de Evans al 1% en dosis de 2.0 ml. por Kg. de peso corporal. Después de 30 minutos de la aplicación del colorante se procedió a efectuar las lecturas, las cuales se obtuvieron comparando el diámetro y coloración de las zonas de aplicación de los patrones de irritación, con aquellos correspondientes a los medicamentos comerciales.

Se debe subrayar el hecho de que esta prueba se basa en el aumento de permeabilidad producido por el daño tisular (44, 50) y que el indicador de tal efecto es el colorante azul que escapa del plasma y tiñe los tejidos. No obstante su utilidad se deben admitir sus limitaciones ya que por ejemplo, existen medicamentos de coloración muy intensa que impiden ver claramente si hubo o no, aumento de permeabilidad. También se encuentran productos como el VIGANTOL, que sobrepasan con mucho las características lesivas de los patrones de irritación, produciendo hemorragias casi simultáneamente a su aplicación e impidiendo de esta forma la observación del efecto.

Estas limitaciones entre otras, hacen que esta prueba sea de poca precisión cuando se trata de inferir a partir de sus resultados, el daño a las fibras musculares. Por lo tanto en el presente estudio sólo se utilizó como una pauta que nos indicara cuáles medicamentos seleccionar para el seguimiento de la lesión en músculo esquelético.

Por lo anteriormente señalado debe considerarse que los resultados de la prueba intradérmica sólo tienen sentido dentro de este marco experimental y si se requiere

determinar las características irritantes de cada medicamento inyectable, éstas sólo pueden derivarse de estudios en músculo esquelético.

En base a los resultados obtenidos en la prueba intradérmica, se escogieron 6 medicamentos para su administración por vía intramuscular. De esta manera se pudo seguir el curso y las características de la lesión por un período de 188 días en un grupo de 30 conejos.

La selección de los medicamentos se hizo en base al grado de irritación provocado por vía intradérmica y a su utilización frecuente en la práctica médica. De esta forma se estudiaron 3 antimicrobianos (TYLAN-200; GORBAN y TRISULFAS), un expectorante y antiséptico de las vías respiratorias (GUAYANEUMOL), un diurético (EDEMOFIN) y un preparado de hierro dextrán (PORCIFERRO). Debe señalarse que este último medicamento también se usó como control, ya que en la prueba intradérmica resultó ser inocuo. Tal resultado no concuerda con los datos que se conocen para este tipo de medicamentos, puesto que cuando se habla de inyectables irritantes, casi siempre se ejemplifica con el hierro dextrán, de ahí la importancia de corroborar su capacidad lesiva por vía intramuscular.

La segunda fase (estudio intramuscular) se inició con el registro del peso corporal de cada conejo ($\bar{x} = 3.531 \text{ Kg.} \pm 0.506$) y la aplicación de una solución de azul de Evans al 1% en dosis de 2.0 ml. por Kg. de peso por vía intravenosa. Después se afeitó en ambos lados de la columna vertebral una zona de aproximadamente 2.0 cm. de ancho que abarcó, desde el borde posterior de la última costilla, hasta la tuberosidad coxal. Esto determinó dos franjas de piel, una a cada lado de la columna vertebral, sobre las cuales se hicieron las aplicaciones intramusculares, teniendo la precaución de inyectar el medicamento en el músculo dorsal largo. La piel se desinfectó con una solución de cloruro de benzalconio al 1% (BENZAL), dejando pasar 20 minutos antes de efectuar las aplicaciones. Estas se hicieron de la siguiente manera: A un centímetro del borde posterior de la última costilla en dirección caudal se marcó un punto sobre la piel.

rasurada, se hizo lo mismo a un centímetro de la tuberosidad coxal en dirección craneal sobre la misma superficie y se marcó un tercer punto a la mitad de la distancia de los dos primeros. Los tres puntos quedaron separados de las apófisis espinosas de las vértebras por una distancia de aproximadamente un centímetro; la misma operación se repitió al otro lado de la columna vertebral.

Las aplicaciones fueron únicas y se hicieron sobre los puntos marcados con agujas desechables nuevas del No. 21, se inyectaron volúmenes iguales de 0.5 ml. de cada medicamento. Sólo se introdujeron 7 mm. de la aguja contando a partir de la punta del bisel, para lo cual se utilizó una pinza de Kelly curva que sujetó la aguja a la distancia establecida, cada aplicación se efectuó con una aguja nueva.

Una vez concluidas las aplicaciones se sacrificaron 4 grupos de 5 conejos a los 11, 25, 44 y 88 días postinyección y 2 grupos de 4 conejos a los 133 y 188 días postinyección. Dos animales murieron durante el experimento sin que se determinara la causa de la muerte ni se les efectuara la necropsia. Los sacrificios se hicieron por desnucamiento, dejando que los animales se desangraran durante 20 minutos. Posteriormente se realizó la localización de las zonas lesionadas, su descripción macroscópica y disección, además éstas se pesaron en balanza analítica y finalmente se fijaron en formaldehído al 10%. Una vez obtenidas las muestras, fueron procesadas por la técnica de inclusión en parafina y teñidas con hematoxilina y eosina (H.E.) para su estudio histopatológico.

En aquellos casos en los que se sospechó de calcificación distrófica o de sustitución por tejido adiposo, las muestras fueron procesadas también mediante técnicas histoquímicas especiales, tales como Von Kossa o por la Técnica de cortes por congelación en criostato y teñidas con rojo O, respectivamente.

Finalmente los datos obtenidos fueron sometidos a un análisis de varianza a través del diseño completamente aleatorizado (13, 39).

GENERALIDADES

Aun cuando los objetivos del presente estudio no abarcan los aspectos farmacológicos y terapéuticos de los medicamentos empleados, es pertinente señalar que se han incluido algunas breves consideraciones de esta índole, en principio porque al administrar simultáneamente varios medicamentos en un mismo animal existe la posibilidad de que se presenten interacciones entre algunos de ellos. En segundo lugar se intenta dar un panorama lo más general posible del uso de estos productos en la clínica veterinaria.

Hasta el momento de efectuar la parte experimental no se encontraron reportes de esta naturaleza para ninguno de los medicamentos empleados.

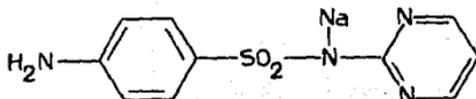
Los aspectos relativos a la patología del músculo esquelético se trataron de una manera más detallada, debido a que en gran medida la hipótesis que se planteó al principio del estudio gira en torno a los cambios fisiopatológicos del músculo esquelético durante la inflamación.

GORBAN Y TRISULFAS

Ambos medicamentos pertenecen al mismo grupo de fármacos, el de las sulfonamidas o sulfanilamidas, por lo tanto se tratarán de manera simultánea en esta sección.

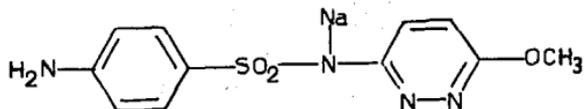
<u>GORBAN</u>		<u>TRISULFAS</u>	
Trimetoprim	40 mg.	Sulfametazina sódica	6.0 g.
Sulfadoxina	200 mg.	Sulfapiridina sódica	5.0 g.
Vehículo c.b.p.	1 ml.	Sulfadiazina sódica	8.0 g.
		Clorhid. de Acriflavina	0.01 g.
		Agua destilada c.b.p.	100.0 ml.

Sulfadiazina sódica: Es un polvo blanco o ligeramente amarillento, 1.0 g. de esta sustancia se disuelve en 2.0 ml. de agua, lo que la hace relativamente hidrosoluble ya que la misma cantidad de la base no sódica requiere de 620 ml. de agua para disolverse. Tiene un peso molecular de 272, por exposición al aire absorbe CO_2 con la liberación de la sulfadiazina, es muy poco soluble en álcalis, pero sus soluciones son fuertemente alcalinas (pH 9-11), (36).

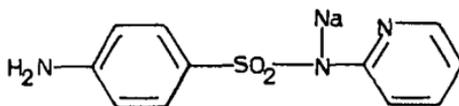


Sulfametazina sódica: También se le conoce como sulfadimidina, es un polvo blanco con un peso molecular de 301, también es más hidrosoluble que su contraparte no

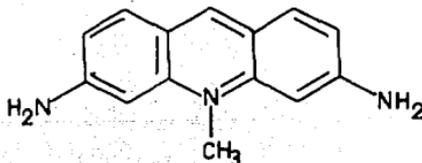
sódica, pero su solubilidad aumenta al aumentar el pH, la DL50 por vía intraperitoneal en ratones es de 1776 mg./Kg. (36).



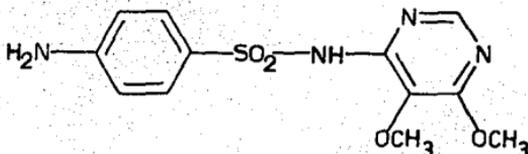
Sulfapiridina sódica: Es un polvo blanco relativamente soluble en agua, tiene un peso molecular de 272, es muy soluble en soluciones acuosas de KOH y de NaOH, al igual que la sulfadiazina sódica puede absorber CO₂ con la consiguiente liberación de la sulfapiridina, 1 g. de esta substancia se disuelve en aproximadamente 1.5 ml. de agua, el pH de una solución acuosa de sulfapiridina sódica al 5% es de 11.4, la DL50 por vía oral en ratones es de 2.7 mg./g. (36).



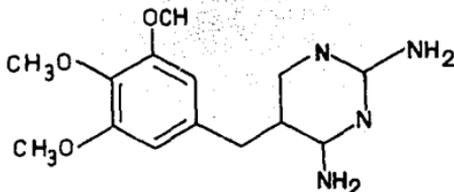
Acrilflavina: Es un polvo granular de color naranja fuerte, 1 g. se disuelve en 3 ml. de agua, se disuelve incompletamente en alcohol etílico, es prácticamente insoluble en éter, cloroformo y mezclas de aceites, las soluciones acuosas presentan un color anaranjado-rojizo, el pH de una solución al 1% es de 1.5 (36).



Sulfadoxina: También se le conoce como sulformetoxina, tiene un peso molecular de 310, es un polvo blanco o ligeramente amarillento, es poco soluble en agua, la DL50 en ratones es de 5.2 g./Kg. por vía oral y de 2.9 g./Kg. por vía subcutánea e intraperitoneal (36).



Trimetoprim: Es un polvo cristalino de color blanco o crema y de sabor amargo, tiene un pK de 6.6 su solubilidad en agua a 25° C es de 40 mg./100 ml. es más soluble en propilenglicol (2.57 g./100 ml.) y en alcohol bencílico (7.9 g./100 ml.), la DL50 por vía oral en ratones es de 7.0 g./Kg. (36).



Las sulfas, como también se les conoce, fueron los primeros agentes que se usaron con éxito en el tratamiento sistémico de las enfermedades infecciosas, lamentablemente con el paso del tiempo aparecieron microorganismos resistentes y su eficacia se vio reducida notablemente. La introducción posterior de nuevos antimicrobianos (principalmente penicilinas), limitó aún más el uso de las sulfonamidas (23, 30, 38).

No obstante estos fármacos se han mantenido hasta la fecha como herramientas terapéuticas útiles, debido principalmente a la posibilidad de combinar varias sulfonamidas en una misma solución, a la adición del trimetoprim, al desarrollo de

sulfas más solubles y al bajo costo que tienen muchas de ellas en comparación con otros antimicrobianos (23, 38).

La combinación de diferentes sulfonamidas en un mismo medicamento, como en el caso de las trisulfas, se debe a la aplicación de una propiedad fisicoquímica de este tipo de compuestos, y que consiste en la capacidad de disolver diferentes sulfonamidas en una misma mezcla sin que se altere significativamente la solubilidad de cada una de ellas, esto aumenta la cantidad absoluta de sulfa en solución, lo que permite reducir las dosis individuales y al mismo tiempo aumentar la concentración total del fármaco en la sangre, reduciendo simultáneamente, los riesgos de toxicidad (23, 30, 38).

El uso del trimetoprim en combinación con una sulfonamida es seguramente, el ejemplo más conocido de sinergismo entre dos antimicrobianos.

Este efecto se debe al bloqueo secuencial de una misma ruta metabólica en la célula bacteriana. Por un lado las sulfonamidas bloquean de manera competitiva a la enzima encargada de incorporar el ácido para-aminobenzoico a la síntesis de ácido fólico, mientras que por otro lado el trimetoprim se encarga de evitar la síntesis y reutilización de la forma enzimáticamente activa del ácido fólico (3, 23, 38).

El desarrollo de sulfonamidas más solubles (sulfapiridinas) ha marcado un notable avance en cuanto a la reducción de la toxicidad y al aumento de la vida media de este grupo de fármacos, debido principalmente a su elevada reabsorción tubular renal (23, 30, 38).

Las sales sódicas para uso intramuscular presentan la ventaja de ser muy solubles, pero al mismo tiempo tienen el grave inconveniente de ser muy alcalinas y fuertemente irritantes. Son numerosas las citas que señalan al daño muscular y a la tromboflebitis como complicaciones frecuentes en el sitio de aplicación de estos medicamentos (3, 23, 30, 38).

No se tienen datos precisos respecto a su absorción a partir del músculo esquelético, pero su distribución después de su administración intravenosa parece ser muy amplia y alcanza la mayoría de los tejidos y líquidos corporales (3, 23, 30).

Lamentablemente se carece casi por completo de los datos farmacocinéticos que permitan hacer una selección más racional de algunos de estos compuestos en relación a las necesidades del clínico. Estos datos son muy importantes, ya que se ha demostrado la amplia variación en la cinética de cada uno de los compuestos estudiados hasta ahora.

Se metabolizan en grado variable en hígado, principalmente por acetilación y se excretan casi en su totalidad por la orina (3, 23, 30).

El fabricante recomienda su uso en el tratamiento de casi cualquier infección bacteriana, empero se sabe que su empleo se circunscribe al tratamiento de enfermedades causadas por bacterias del género *Actinobacillus*, *Actinomyces*, *Corynebacterium* en infecciones respiratorias y urinarias, *Fusiformis*, *Bacteroides* y *Pasteurellas* (3, 27).

La dosis recomendada por el fabricante por vía intravenosa o intramuscular en el caso del Gorban es de 12.5 mg. de sulfadoxina y 2.5 mg. de trimetoprim por kilogramo de peso corporal para todas las especies.

Para el caso de las trisulfas el fabricante recomienda una dosis aproximada a 150 mg./Kg. de peso corporal (de las tres sulfas en combinación).

En cuanto a la acriflavina presente en la mezcla de sulfas, cabe suponer que se encuentre tan sólo para corregir el pH de la solución, ya que a la concentración encontrada parece difícil que tenga algún efecto farmacológico.

GUAYANEUMOL

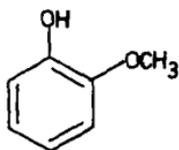
Al igual que muchos otros medicamentos en el mercado, el guayaneumol es una mezcla de compuestos prácticamente insolubles en agua, que pretende ser un auxiliar en el tratamiento de las infecciones del sistema respiratorio. Lamentablemente, no se ha demostrado hasta la fecha, la eficacia de ninguno de los componentes de dichos preparados.

La fórmula de estos medicamentos varía muy poco de un laboratorio a otro, por lo tanto se puede decir que los componentes básicos de dichos productos son: el guayacol (un expectorante), eucaliptol y alcanfor (antisépticos y rubefacientes), además de otros compuestos de los cuales se desconocen sus aplicaciones terapéuticas.

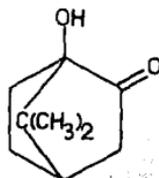
Alcanfor	10.0 g.
Sulfuro de Ailto	0.05 g.
Guayacol	20.0 g.
Eucaliptol	15.0 g.
Gomenol	5.0 g.
Yodoformo	2.0 g.
Eter Sulfúrico	10.0 g.
Aceite de Sésamo c.b.p.	100.0 ml.

Guayacol: Es un sólido cristalino blanco o ligeramente amarillento, muy refringente y de olor característico. Fue aislado a partir de la resina del árbol *Guajacum officinale*, se oscurece por exposición al aire o a la luz, solidifica a 28° C pero puede permanecer líquido a temperaturas bajas, tiene un peso molecular de 124, es muy poco hidrosoluble

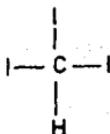
(1.0 g. se disuelve en 60-70 ml. de agua a 25° C) pero es muy miscible en disolventes orgánicos, la DL50 por vía oral en ratones es de 725 mg./Kg. (36).



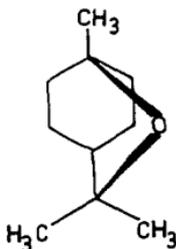
Alcanfor: Fue aislado a partir del árbol *Cinnamomum camphora*, es un sólido cristalino de olor característico y penetrante, con un sabor ligeramente amargo, es muy poco hidrosoluble (1 g. se disuelve en 800 ml. de agua a 25° C) pero muy miscible en disolventes orgánicos, tiene un peso molecular de 152, si se aplica sobre la piel causa sensación de frescura, la DL50 por vía intraperitoneal en ratones es de 300 mg./Kg. y si se inyecta o ingiere en grandes cantidades puede causar náuseas, vómito, vértigo, confusión mental, delirio, convulsiones, coma y muerte (36).



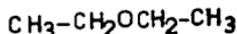
Yodoformo: Es un sólido cristalino de color amarillo, es untuoso al tacto y de olor desagradable, tiene un peso molecular de 393, es poco hidrosoluble (1 g. se disuelve en 60 ml. de agua a 25° C); también es poco soluble en éter sulfúrico, la DL50 por vía subcutánea en ratones es de 630 mg./Kg. (36).



Eucaliptol: El eucaliptol es el principal constituyente del aceite de eucalipto, que se obtiene del árbol *Eucalyptus globulus* y *E. longirostris*. A temperatura ambiente es un líquido incoloro de sabor picante, tiene un sabor característico, si se aplica sobre la piel y mucosas produce sensación de frescura, tiene un peso molecular de 154, es prácticamente insoluble en agua pero miscible en disolventes orgánicos (36).



Eter sulfúrico: Es un líquido de olor dulce, crea la sensación de calor sobre la piel, pero produce un enfriamiento considerable cuando se evapora rápidamente, es altamente inflamable y muy poco soluble en agua, su peso molecular es de 74 y se le considera un IRRITANTE SEVERO de la piel y mucosas (36).



Sulfuro de alilo: Es un líquido que presenta aroma de ajo, es prácticamente insoluble en agua, tiene un peso molecular de 114, es miscible en disolventes orgánicos y se utiliza en la fabricación de saborizantes (36).



Dentro de los posibles efectos farmacológicos se abordarán sólo aquellos que tienen que ver con su uso como expectorante, antiséptico y rubefaciente, ya que el papel antitusígeno que tradicionalmente se le había atribuido ha sido descartado desde hace ya un buen tiempo (38).

Se sabe que la tos es el principal mecanismo de catarsis broncopulmonar, por lo tanto el papel de un fármaco expectorante, es el de reducir la adhesividad y viscosidad del esputo, permitiendo de esta manera que el drenaje de las secreciones sea más rápido (37, 38).

Desafortunadamente la eficacia de los agentes expectorantes es difícil de establecer, ya que ni las técnicas para medir la cantidad, viscosidad y adhesividad del esputo; ni tampoco la importancia de estas variables dentro de la respuesta clínica, han sido del todo valoradas ni estandarizadas (37).

Por una parte se ha demostrado que el guayacol efectivamente aumenta el contenido de agua de las secreciones broncopulmonares, pero también se ha demostrado que no existe una diferencia significativa en cuanto a la velocidad de eliminación de partículas en las secreciones de individuos sanos y enfermos tratados con guayacol (37). Por otra parte ha quedado demostrado que no existen cambios significativos en cuanto al volumen y viscosidad del esputo (37).

A lo anterior cabe añadir que se desconoce por completo su posible mecanismo de acción (37).

En cuanto al alcanfor y al eucaliptol, son clasificados como rubefacientes, esto es, fármacos que actúan únicamente sobre piel y mucosas produciendo hiperemia reactiva (23). También poseen un efecto antiséptico en combinación con algunos fenoles (23) y por lo que afirma el fabricante, en estas preparaciones se persigue también este efecto.

Empero, cuando se toman en consideración sus acciones farmacológicas es fácil percatarse de que existe una gran discordancia entre éstas y la vía de administración. En otras palabras, si se sabe que tanto los rubefacientes como los antisépticos deben sus efectos a una acción local, debe suponerse entonces que la vía intramuscular es inadecuada para su aplicación, por lo tanto si se quisiera administrar estos medicamentos en animales domésticos tendría que hacerse por otra ruta, o de lo contrario dejar de considerarlos útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

En cuanto a los demás componentes de la mezcla no se sabe que tengan algún uso médico.

El fabricante recomienda la administración de este medicamento en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, en dosis que van de 5 a 20 ml. según la especie una o dos veces al día. Sin embargo por lo anteriormente expuesto se puede pensar que su uso es por demás cuestionable.

PORCIFERRO

El Porciferro consta de un complejo de hidróxido férrico y dextranes de 5000 a 7000 daltons de peso molecular en solución coloidal de fenol, con una concentración de 100 mg./ml.

Se conoce como dextrán o dextranes a los polisacáridos sintetizados por bacterias del género *Leuconostoc*. Estos polímeros están formados por glucosa y difieren únicamente por el grado de ramificación y longitud de sus cadenas (36).

Las propiedades fisicoquímicas de los dextranes varían de acuerdo a las técnicas de producción. Los dextranes nativos presentan altos pesos moleculares, mientras que los usados en medicina tienen pesos más bajos y se obtienen ya sea por síntesis o por despolimerización (36).

El hierro dextrán es el medicamento más usado para la administración parenteral de hierro. Cuando se administra por vía intramuscular, una parte variable (entre el 10 y el 50 por ciento) queda fijado localmente y permanece como un depósito de baja disponibilidad durante meses o incluso años (23).

La absorción se lleva a cabo principalmente por la circulación linfática y los niveles se elevan durante un par de semanas, debido a la liberación lenta y constante a partir del complejo con dextrán (4, 23, 49).

Una vez que el complejo se ha absorbido, debe ser fagocitado por las células del sistema retículo endotelial, en las cuales los átomos de hierro son separados de la molécula del polisacárido y transportado hasta la médula ósea en donde se convierte en una forma utilizable del metal (4, 23, 49).

Desde hace mucho tiempo se sabe que las reacciones locales debidas a la administración intramuscular de este fármaco pueden ser graves, y van desde dolor intenso y coloración del sitio de aplicación, hasta necrosis muscular (4, 23, 49) y alteraciones malignas (23). También se ha reportado el choque anafiláctico como una complicación grave, aunque rara, después de la administración de este medicamento (23).

El uso del hierro dextrán está indicado sólo en el tratamiento, y en ciertos casos en la prevención de la deficiencia de este mineral (23, 38).

No se recomienda su uso en bovinos, pero si es necesario administrarlo se sugiere que sea en dosis bajas (53).

Entre los porcicultores el uso del hierro dextrán se haya muy difundido, no sólo bajo las indicaciones anteriormente descritas, sino además como un intento por prevenir enfermedades infecciosas, tales como la colibacilosis, para aumentar el apetito, la eficiencia alimenticia, el peso al destete (38) y el número de lechones al nacer (25) entre otros.

En todos estos casos no se ha demostrado su eficacia, de hecho los estudios realizados hasta la fecha no han encontrado una diferencia significativa entre las variables estudiadas en grupos de animales tratados con este medicamento y los de grupos controles (25).

No obstante para darse una idea de qué tan arraigadas se encuentran estas prácticas se sugiere la lectura del trabajo anteriormente citado de Guise y Penny (25), en el cual parece ser que se requiere de alguna prueba más contundente que los propios resultados de un experimento para convencer a los autores de una conclusión lógica.

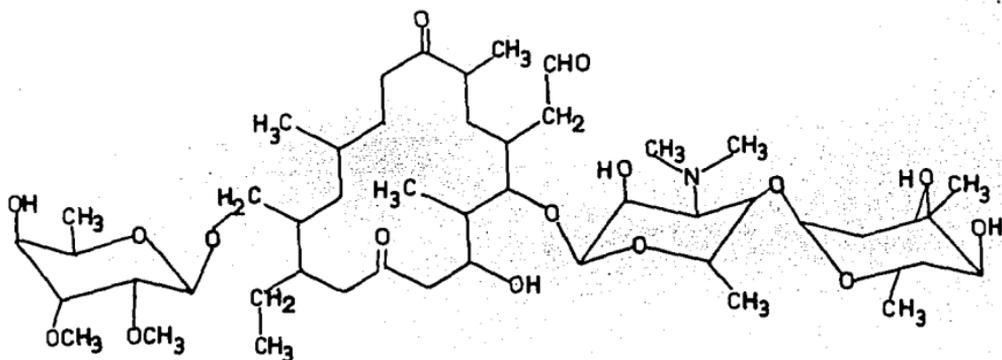
TYLAN 200

El principio activo de este medicamento es la tylosina, un antimicrobiano del grupo de los macrólidos que fue aislado a partir de una cepa de *Streptomyces fradiae* (38).

TYLAN 200

Tylosina base	200 mg.
Exipiente c.b.p.	1 ml.

La tylosina es un polvo blanco de sabor amargo, tiene un peso molecular de 916 y un punto de ebullición de 128° C, presenta una solubilidad en agua a 25° C de 5 mg./ml.; también es soluble en cetonas, benceno y éter (36). Sus soluciones son estables a valores de pH que van de 4 a 9, formándose por debajo del valor inferior un producto inactivo conocido como desmycosina, la DL50 por vía intraperitoneal e intravenosa en ratas y ratones es de 600 mg./Kg.; y por vía oral es de 5000 mg./Kg. (36, 38).



Su espectro antibacteriano incluye principalmente *Staphilococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Mycoplasmas*. Su acción es principalmente bacteriostática al unirse

a la subunidad ribosomal 50-S y bloquear la síntesis de proteínas, es probable que interfiera con la acción del cloranfenicol, ya que ésta se ha observado con la eritromicina (23).

Algunos microorganismos como el *Mycoplasma gallisepticum* muestran resistencia a la tylosina, debida aparentemente a una mutación que determina una alteración en los componentes de la subunidad ribosomal, siendo esta resistencia de tipo cruzada para todos los antibióticos de este grupo (eritromicina, espiramicina, oleandromicina y carbamicina) (38).

Tiene una buena penetración en la leche y se han reportado concentraciones hasta 5 veces mayores a las del suero (38), sin que esto signifique que sea el antibiótico de elección en el tratamiento de las mastitis.

Su vida media en cabras es de alrededor de 4 a 5 horas (38), se excreta principalmente por bilis y orina (3, 38).

Es muy irritante si se inyecta por vía intramuscular (3, 53), por lo que no debe usarse en caballos ni en bovinos productores de carne. Se recomienda que no se inyecten grandes volúmenes ni que se hagan aplicaciones repetidas sobre el mismo sitio (3).

En comparación con otros antibióticos su precio es elevado, por lo que no se recomienda su uso de manera rutinaria (3). También se utiliza como aditivo en el agua y alimento de aves y cerdos (3, 38).

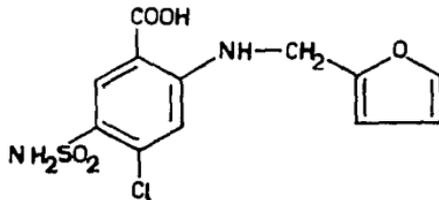
El fabricante recomienda una dosis de 10 mg./Kg. de peso corporal cada 24 horas, no obstante se han reportado dosis de hasta 40 mg./Kg. durante el mismo intervalo de tiempo (3).

Cabe mencionar aquí que existen estudios que han demostrado variaciones importantes en la farmacocinética de este antibiótico durante la neumonía experimental en bovinos con la dosis de 10 mg. cada 12 horas (11). Los autores concluyen que este régimen puede resultar ineficaz, dado el aumento de la velocidad de excreción durante el padecimiento.

EDEMOFIN

Es un medicamento cuyo principio activo es la furosemida, un derivado del ácido antrafnico, el cual forma parte del grupo de los diuréticos de "techo alto", llamados así porque logran una diuresis mayor que la observada con otros agentes (23).

Es un polvo de sabor amargo, débilmente soluble en agua, pero muy soluble en acetona y metanol, tiene un peso molecular de 330, presenta incompatibilidad farmacéutica con el gluconato de calcio, el ácido ascórbico, las tetraciclinas, la urea y la epinefrina, la DL50 por vía oral en ratas es de 2600 a 2820 mg./Kg. (36).



Entre sus propiedades farmacológicas importantes se encuentra la rápida iniciación de su efecto, ya que se ha observado diuresis a los pocos minutos de su administración intramuscular o intravenosa (20, 23, 38, 52). Actúa principalmente inhibiendo la reabsorción de cloruro (Cl) en la rama ascendente del asa de Henle (20, 23, 52).

Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y se elimina casi en su totalidad por la orina (23, 38), siendo la secreción tubular el principal mecanismo de eliminación, no obstante se puede encontrar en las heces hasta $\frac{1}{3}$ de la dosis administrada (23, 38).

Aún en dosis terapéuticas causa alcalosis metabólica, deshidratación y desequilibrio electrolítico (19, 20, 23, 38). Este último se manifiesta principalmente por hipocloremia, hipokalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia (19, 20, 23, 38). Además de estos trastornos, en humanos se observa depresión de los elementos formes de la sangre,

disfunción hepática y posibles efectos teratogénos (23). No se recomienda su uso en combinación con aminoglucósidos ni cefalosporinas (23).

En bovinos se han reportado cambios en los electrolitos sanguíneos que difieren marcadamente de los descritos para otras especies. Estos incluyen hipercalcemia, hipernatremia y aumento del índice de excreción de potasio (52).

Según los autores el aumento en las concentraciones de calcio y sodio, puede reflejar, más que un verdadero cambio en la distribución de estos cationes, un aumento relativo debido a la reducción del volumen plasmático.

El fabricante recomienda su uso en el tratamiento del edema mamario, edema causado por insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y CIRROSIS (debe suponerse que hepática), así como en el tratamiento de tumefacciones quirúrgicas y laminitis. Por otra parte existen reportes de su uso en caballos de carreras para evitar las hemorragias pulmonares y nasales debidas al ejercicio (20, 38) y en ejemplares de exposición para delinear las masas musculares (38).

En los casos de insuficiencia cardíaca y renal, debe suponerse que si se trata de enfermedades en las cuales las funciones de estos órganos se encuentran dañadas de manera irreversible; el tratamiento con un diurético sirve de poco ya que en estos casos sólo se está corrigiendo uno de los efectos (edema) de la lesión primaria, por ejemplo: insuficiencia valvular o glomerulonefritis, sin que el diurético corrija la causa de la acumulación de líquido en el espacio intersticial o en cavidades.

Merece mención aparte el hecho de que el fabricante recomienda su uso en casos de cirrosis hepática. No obstante se sabe que este fármaco es hepatotóxico para el humano y los animales de experimentación (23) y además puede causar coma en animales que sufran de enfermedad hepática (38). Por lo tanto se sugiere evitar su uso en pacientes con insuficiencia hepática subyacente.

Por otro lado en el caso de edema mamario, se sabe que en la mayoría de los animales el curso es de un par de días y de remisión espontánea (3), por lo tanto sólo aquellos casos extraordinarios y persistentes ameritan tratamiento (3).

MIOSITIS

Todo proceso inflamatorio abarca dos fases generales: *Inflamación y Reparación*. Ambos estadios no sólo se encuentran íntimamente relacionados sino que coexisten o se superponen dentro de un mismo proceso inflamatorio, aunque invariablemente con predominio de alguno de los dos, dando lugar así a la descripción de fenómenos inflamatorios exudativos, cuando la fase preponderante es la inflamación; o de fenómenos inflamatorios proliferativos, a medida que prevalece la fase de reparación.

Al igual que en cualquier otro órgano o tejido, la fase de inflamación en músculo esquelético está constituida por una serie de fenómenos que se agrupan en tres categorías diferentes:

- I) Cambios hemodinámicos
- II) Cambios de permeabilidad
- III) Fenómenos leucocitarios

I) Cambios hemodinámicos

Se puede afirmar que una buena parte de los cambios estructurales y funcionales que observamos durante un proceso inflamatorio, son consecuencia de las modificaciones del lecho vascular del sitio afectado (44). Tales variaciones son generadas por mediadores químicos y se manifiestan generalmente en el siguiente orden (44):

- a) Constricción arteriolar pasajera (duración de segundos o pocos minutos).
- b) Dilatación arteriolar.
- c) Apertura de lechos capilares y venulares en la región.
- d) Aumento en la rapidez del flujo sanguíneo.
- e) Congestión de la circulación venosa de salida.

- f) Aglomeración de eritrocitos.
- g) Retardo o éstasis del riego sanguíneo y a veces estancamiento completo.

Según Robbins (44) "muchos de estos cambios comienzan simultáneamente, pero evolucionan con rapidez variable según la gravedad de la lesión".

II) Cambios de permeabilidad

El aumento de permeabilidad en lesiones no muy graves, se describe adecuadamente por una curva bifásica, en la cual se observan claramente los dos valores máximos de aumento de permeabilidad vascular (44). En el primero el mediador químico es la histamina y suele comenzar en los primeros diez minutos de la respuesta inflamatoria y llega a extenderse hasta media hora (44).

El segundo valor máximo de aumento de permeabilidad es independiente de la histamina y parece estar mediado por otro tipo de sustancias químicas tales como las Cininas (bradícina y lisilbradícina), la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A), las prostaglandinas (PG) y algunos factores del complemento (C3a y C5a) entre otros (44, 50, 51).

El aumento de la permeabilidad se debe posiblemente a la contracción de las células periendotheliales que rodean los capilares, esto provoca que los espacios intercelulares del endotelio vascular se amplíen, dejando escapar así, moléculas tan grandes como la albúmina y la fibrina (44).

Los cambios de permeabilidad antes descritos, se observan en lesiones no muy severas, pero en casos de lesiones graves que se acompañen de muerte inmediata de células endoteliales, se observa un cuadro diferente de aumento de permeabilidad con necrosis del endotelio vascular, coágulos intravasculares, hemorragias y un exudado rico en leucocitos. En estos casos el aumento de permeabilidad parece responder al daño

directo de las paredes de los vasos sanguíneos, tanto en arteriolas como en vénulas y capilares (44).

III) Fenómenos leucocitarios

Aparentemente el carácter defensivo primario de toda respuesta inflamatoria, consiste en el agrupamiento de leucocitos (principalmente Macrófagos y Neutrófilos) en el sitio de la agresión (44, 50).

Estas células tienen como función principal la eliminación de sustancias extrañas al organismo, mediante una amplia variedad de enzimas líticas contenidas en sus lisosomas (44, 51). No obstante para que todo esto suceda, han de llevarse a cabo otros fenómenos previos que en conjunto se conocen como fenómenos leucocitarios (44).

a) **Marginación y pavimentación:** En la sangre que fluye normalmente existe un flujo laminar, esto quiere decir que dentro de los vasos sanguíneos los elementos formes se encuentran dentro de una columna central o axil y en la periferia fluye una capa de plasma relativamente pobre en células (44).

Cuando se presenta éstasis sanguíneo, este flujo laminar se pierde y los leucocitos comienzan a marginarse, es decir, se alejan de la parte central del flujo y toman posiciones periféricas en contacto con el endotelio vascular y al parecer, se adhieren y despegan alternativamente a lo largo del endotelio del vaso, hasta que finalmente se detienen en un punto de éste (44).

La pavimentación se refiere al fenómeno de congregación de muchas de estas células leucocitarias en una misma región del vaso sanguíneo, el cual se describe en ese momento como "pavimentado de leucocitos" (44).

b) **Migración:** El fenómeno de migración consiste en el paso de leucocitos a través de la pared vascular hacia los tejidos perivasculares, sin que haya ruptura del

vaso. Esta capacidad de atravesar los vasos sanguíneos la presentan todos los leucocitos (44, 50).

Los primeros en escapar de los vasos sanguíneos, y los más abundantes en etapas tempranas de la respuesta inflamatoria, son los polimorfonucleares neutrófilos, a éstos les siguen los monocitos, y si el proceso se prolonga lo suficiente, entonces se encontrarán principalmente macrófagos y linfocitos (44, 50).

- c) **Quimiotaxis:** Esta se define como la migración de leucocitos en dirección de un agente químico que los atrae (44, 50). Todos los leucocitos tienen esta propiedad, empero no todos la manifiestan con igual intensidad ni responden de igual manera a los mismos agentes quimiotácticos. Estos últimos pueden ser de naturaleza química muy diversa, por ejemplo, fracciones solubles de algunas bacterias, así como el complejo trimolecular activado del complemento C567, el C3 y otros (44, 50).
- d) **Conglomeración:** La conglomeración se define como la acumulación de leucocitos migratorios en el sitio de lesión (44). En términos generales se puede decir que al principio la mayor parte de los agentes lesivos (incluyendo los productos químicos) desencadenan una respuesta que consiste básicamente en polimorfonucleares neutrófilos, en etapas posteriores llegan a predominar macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, cuya presencia guarda relación con una posible respuesta inmune (44).
- e) **Fagocitosis:** La fagocitosis es el proceso mediante el cual los leucocitos (principalmente macrófagos y neutrófilos) incorporan sustancias extrañas o residuos celulares a su citoplasma para digerirlos (44, 50). Consta de varios pasos, el primero consiste en la adherencia de la partícula extraña a la membrana de la célula fagocitaria, una vez unida firmemente, una parte del citoplasma de la célula fagocitaria se desplaza hasta cubrir y envolver completamente la

partícula (emisión de pseudópodos) quedando de esta manera dentro de una cavidad llamada fagosoma, posteriormente se vierte el contenido de los lisosomas y se forma un fagolisosoma, dentro del cual se efectúa la lisis del contenido (44, 50).

CELULAS DEL EXUDADO INFLAMATORIO

Neutrófilos: Normalmente los polimorfonucleares neutrófilos son los primeros en llegar al sitio de lesión, por lo tanto se les puede considerar como la primera línea de defensa del organismo. Poseen grandes cantidades de lisosomas cuyo contenido tal vez sea el más rico en enzimas catalíticas. Se considera que las funciones principales de los neutrófilos son la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosómicas, la formación de factores quimiotácticos y la síntesis de sustancias bactericidas (44, 50). Su promedio de vida es muy corto, con una duración aproximada a tres o cuatro días y por lo tanto, a menos que su número se mantenga constante por migración ininterrumpida, pronto se reducen en la población de leucocitos inflamatorios (44, 50).

Eosinófilos: Los polimorfonucleares eosinófilos se encuentran abundantemente en sitios de inflamación de origen inmunológico; su promedio de vida al igual que el del neutrófilo, es muy corto, alrededor de 8 a 12 días, sus funciones principales son las mismas que las del neutrófilo, pero además se ha determinado que el eosinófilo posee enzimas que degradan la histamina y a la SRL-A, por lo que podrían jugar un papel en la regulación de la respuesta inflamatoria (44, 50, 51). Aún son motivo de debate las funciones de estas células, pero debe sospecharse que en el momento en que se encuentren en procesos inflamatorios, éstos pueden tener un origen alérgico o inmunitario (44, 50).

Macrófagos: Se puede considerar al macrófago como la principal célula de limpieza del foco inflamatorio, emigran al mismo tiempo que los neutrófilos pero lo hacen durante un tiempo mayor y si a esto se le auna que tienen una vida más duradera y que incluso pueden crecer y dividirse en el sitio de agresión, se puede explicar por qué son más abundantes en las reacciones crónicas (44, 50).

Cuando existen cuerpos muy voluminosos como para ser englobados por un sólo macrófago, o cuando el material es de difícil digestión, se pueden formar células gigantes multinucleadas, mediante la fusión de las membranas de varios macrófagos o por medio de la duplicación de núcleos sin que haya separación de citoplasma (44, 50).

Linfocitos y Células Plasmáticas: Estas dos formas celulares participan principalmente en las reacciones inmunitarias. Sus funciones dentro de procesos inflamatorios no inmunológicos se ignoran casi por completo. Generalmente aparecen en etapas tardías, principalmente en la fase crónica de la mayor parte de las inflamaciones. Ninguno de los dos tipos desempeña funciones fagocitarias (44, 50). Y tal y como afirma Robbins "Solo cabe especular que la aparición de linfocitos y células plasmáticas en las inflamaciones crónicas, pudiera manifestar alguna reacción inmunológica local, que ha surgido en el transcurso de la cronicidad de la respuesta inflamatoria" (44).

REPARACION

Dada la gran especialización de las fibras musculares estriadas, su reparación tropieza con el inconveniente de que éstas carecen de la capacidad de división mitótica presente en otros tipos celulares, por lo tanto la reparación se lleva a cabo por células que permanecen relativamente indiferenciadas entre el sarcolema y la membrana basal de la fibra muscular, y que se denominan células satélites (44).

Estas células migran en caso de lesión, hasta el interior mismo de la fibra muscular afectada, para iniciar su proliferación y diferenciación (29, 44).

Por otra parte la integridad de la membrana basal determinará desde el principio, cuál ha de ser el resultado de la reparación, esto es, si habrá regeneración mioblástica o restitución por tejido conectivo (fibroso o adiposo), ya que la membrana basal protege eficazmente a las células satélites y al mismo tiempo, evita la invasión fibroblástica o adiposa (29, 44).

Una vez que los macrófagos y los neutrófilos han removido los fragmentos de fibras musculares, las células satélites que previamente habían iniciado su proliferación, entran en la fibra muscular y se mezclan libremente con los núcleos remanentes, diferenciándose entonces en mioblastos (29, 44).

Los mioblastos fusionados forman entonces, un túbulo de células gigantes con citoplasma basófilo y filas de núcleos centrales, el cual comienza a emitir prolongaciones hacia el exterior, mientras que los núcleos entran en división. Algunos de estos haces entran en contacto con segmentos viables de la fibra original y funden su membrana para formar una sola fibra. Los túbulos que no entran en contacto con ninguna fibra muscular permanecerán durante algún tiempo como células gigantes (29, 44).

El túbulo de mioblastos puede crecer tanto como lo permita la integridad de la membrana basal y no encuentre obstrucción por tejido conectivo (29).

Una vez que el contacto con el segmento viable de la fibra se ha llevado a cabo, los cambios dentro de la misma consisten principalmente en la síntesis de nuevos sarcómeros. No obstante en los casos en los que la membrana basal es destruida, la invasión por tejido adiposo o fibroso cambia notablemente la estructura y función del tejido muscular, por ejemplo, cabe esperar una reducción considerable del flujo sanguíneo y de la capacidad contráctil del músculo afectado (29, 44).

DIVERSOS GRADOS DE DAÑO A LAS FIBRAS MUSCULARES

Tomando en cuenta que los estímulos nocivos sobre el tejido muscular varían en cuanto a su severidad, se ha determinado con ayuda del microscopio electrónico, diversos grados de lesión a las fibras musculares, los cuales se han clasificado según Jubb y Kennedy (29) de la siguiente manera:

Primer nivel: Se encuentran dañadas sólo las miofibrillas y el citoplasma dejando intactos los núcleos, la membrana basal, el sarcolema y las células satélites.

Segundo nivel: Sólo quedan viables las células satélites y la membrana basal.

Tercer nivel: Se presenta destrucción de las células satélites y sólo queda indemne la membrana basal.

Cuarto nivel: Se destruye la membrana basal, en endomisio y los capilares.

Como se mencionó anteriormente, el grado de lesión determina en gran medida las características de la respuesta de reparación (29, 44).

CAMBIOS SUBCELULARES DURANTE LA NECROSIS

Se desconoce aún cuál es la lesión fundamental en la mayor parte de los estímulos nocivos, no obstante se han estudiado a fondo dos de ellos: la lesión hipóxica y el daño directo a las membranas celulares. Ahora bien, el punto en el que ambas coinciden, es en el daño a los sistemas transformadores de energía (29, 44).

Los datos que se tienen hasta ahora indican que la reducción en la concentración del ATP, deja a la fibra en un estado de hipercontracción, el cual reduce los miofilamentos a una masa de proteínas contráctiles.

Además se ha observado una sobrecarga del calcio mitocondrial, la cual parece ser la vía común a todas las formas de degeneración y muerte muscular (29). Posteriormente y una vez que se han coagulado las proteínas y de que se han perdido las estriaciones, puede ocurrir mineralización debido a que el calcio comienza a liberarse de las miofibrillas y mitocondrias dañadas (29). Al parecer esta mineralización sólo ocurre cuando el sarcolema permite la entrada de suficiente calcio al sarcoplasma y las mitocondrias conservan su capacidad para seguir almacenándolo (29).

Los macrófagos se encargan de remover estas masas eosinófilas de proteínas contráctiles, tanto en sus fases tempranas de premineralización, como en sus fases tardías de mineralización completa (29, 44).

NECROSIS MUSCULAR

El término necrosis se define como el conjunto de cambios morfológicos causados por la actividad catalítica (autolítica o heterolítica) de enzimas, sobre una célula que sufrió un cambio irreversible (44). Dicho de otra forma es un conjunto de cambios morfológicos que nos indica que ha ocurrido la muerte de la célula.

La necrosis coagulativa de las fibras musculares se manifiesta por acidofilia y opacidad sarcoplasmáticas, pérdida de núcleos por cariólisis y cariorrexis; la forma básica de la célula se conserva más o menos inalterada, ya que se supone que al menos en un principio, las proteínas musculares se coagulan y permanecen así durante algún tiempo, también se pierden las estriaciones (29, 44).

En etapas posteriores se desarrolla un proceso inflamatorio por lo que es común encontrar macrófagos que remueven los restos necróticos (29, 44).

HISTOPATOLOGIA DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

En cortes teñidos con H.E. y vistos al microscopio óptico se pueden apreciar dos tipos, más o menos bien definidos, de lesión inflamatoria. Uno de ellos se denomina miositis aguda y se caracteriza por presentar cambios fundamentalmente vasculares, tales como congestión, exudado rico en proteínas, así como predominio de neutrófilos y macrófagos entre las células del exudado. Normalmente los linfocitos no se presentan en esta fase, a menos que la lesión se deba a daño inmune o infección viral (29, 44).

El otro tipo de miositis se denomina miositis crónica y se caracteriza por presentar una fuerte proliferación fibroblástica y no exudativa, las células que predominan en esta lesión son macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, además puede verse desintegración continuada de fibras musculares. Se puede encontrar también proliferación nuclear de las fibras (distrofia muscular) y actividad mioblástica a manera de células gigantes multinucleadas basófilas (29, 44).

RESULTADOS

En primer término se presentan los cuadros que agrupan a los 36 medicamentos estudiados de acuerdo a su capacidad irritante por vía intradérmica. Debe hacerse hincapié en que estos resultados se obtuvieron por comparación del grado de irritación provocado por los medicamentos comerciales, con el correspondiente al de los patrones de irritación. Cada medicamento se probó en 4 conejos.

Los cuadros 5 a 10 corresponden a los resultados de la aplicación intramuscular y muestran los principales cambios observados a simple vista en los sitios de aplicación. Los tamaños de las muestras son: $n=5$ para los 11, 25, 44 y 88 días postinyección y de $n=4$ para los 133 y 188 días postinyección.

Posteriormente se presentan los datos referentes al peso promedio de la lesión por cada medicamento y su variación temporal, así como la gráfica que describe este comportamiento.

Los cuadros 17 a 22 muestran las principales lesiones observadas con microscopio óptico en cortes teñidos con H.E. y finalmente se hace una interpretación de los resultados obtenidos de las técnicas histoquímicas.

CUADRO 1. Resultados de la prueba intradérmica. Medicamentos con grado de irritación similar al de la solución salina fisiológica (SSF), o medicamentos considerados inocuos.

<u>NOMBRE COMERCIAL</u>	<u>FABRICANTE</u>	<u>NO. DE LOTE</u>
ARSEN	LESTER	64-Y-6
ARYCIL	BAYER	Y-44
CATOSAL	BAYER	E-500
CLORH. DE PILOCARPINA	BROVEL	Q-0036-21
DEPOSTERONA	SYNTEX	02621
ESTREX	SYNTEX	C-1201
PROGESTERONA	SYNTEX	0-44221
VITAMINA B-2	BROVEL	1185
PORCIFERRO	HOECHST	1777

CUADRO 2. Resultados de la prueba intradérmica. Medicamentos con grado irritación similar al del proplenglicol al 20% en agua (PG 20), o medicamentos considerados irritantes moderados.

<u>NOMBRE COMERCIAL</u>	<u>FABRICANTE</u>	<u>NO. DE LOTE</u>
ANESTRYL	FIORI	0-575
CALCIOVIT	VETER	03067
EDEMOFIN	PARFARM	IH-0483
LINCO-SPECTIN	UPJHON	MZ-0033
NEO-MIX	TUCO	MY-0059
3-SULFAS	CARLO ERBA	509051
VITAMINA B-1	BROVEL	9384

CUADRO 3. Resultados de la prueba intradérmica. Medicamentos con grado de irritación similar al del propilenglicol al 30% en agua (PG 30), o medicamentos considerados irritantes severos.

<u>NOMBRE COMERCIAL</u>	<u>FABRICANTE</u>	<u>NO. DE LOTE</u>
ANESTESAL	SKF	0408
BACTROCINA	BAYER	A-118
CALCIOSOL C/FIJADOR Y DEXTROSA	CARLO ERBA	1676
CALFON FUERTE	BAYER	Y-75
CLORANFENICOL	BROVEL	9385
FORTAMINE	FORT DODGE	75100
NEOMELUBRINA	HOECHST	025
OXYTETRACICLINA	BAYER	A-313
TRISULFA	BROVEL	5283
TRODAX	RHODIA	106105

CUADRO 4. Resultado de la prueba intradérmica. Medicamentos con grado de irritación similar al del proplenglicol al 50% en agua (PG 50), o medicamentos considerados necrosantes.

<u>NOMBRE COMERCIAL</u>	<u>FABRICANTE</u>	<u>NO. DE LOTE</u>
CAFEINA	LOEFFLER	530483PRE145
DYSCURACIN	S.A.G.	QH895-013
EMICINA L.A.	PFIZER	41851202
FIBRORESS	BROVEL	8382
GORBAN	HOECHST	053
GUAYANEUMOL	BROVEL	6285
OXITIN	CUTTER	8280
TYLAN-200	LILLY	EL4375WA
YATREN CASEIN	BAYER	W-20
VIGANTOL	BAYER	A-449

CUADRO 5

Principales hallazgos a la inspección macroscópica a los 11 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada.

Un signo (+) indica que la lesión fue leve.

Dos signos (++) indican que la lesión fue moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión fue severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
ENDURECIMIENTO	++	++	++	++	-	++
COLORACION AZUL	+	++	+	++	-	+
BORDES ENROJECIDOS	-	+	-	++	-	++
ZONA NODULAR	+	+	+	+	-	++
ZONA DEPRIMIDA	-	-	-	-	-	-
LIMITES BIEN DEFINIDOS	++	++	++	++	-	++
TEJIDO DECOLORADO	++	-	-	++	-	-
CENTRO ENROJECIDO O CAFE ROJIZO	+	+	+	-	-	-
ZONA DE COLOR AMARILLO-VERDOSO	-	-	-	-	-	-
GRUMOS AMARILLO-VERDOSOS DE CONSISTENCIA CASEOSA	-	-	-	-	-	-
GRUMOS BLANCOS DE CONSISTENCIA DURA	++	++	-	-	-	+
CAVITACION	-	-	-	-	-	-
PETEQUIAS	-	-	-	-	-	-
EQUIMOSIS	-	-	-	-	-	-

CUADRO 6

Principales hallazgos a la inspección macroscópica a los 25 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada.

Un signo (+) indica que la lesión fue leve.

Dos signos (++) indican que la lesión fue moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión fue severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
ENDURECIMIENTO	++	++	++	++	-	-
COLORACION AZUL	++	+++	++	+++	-	+++
BORDES ENROJECIDOS	-	-	+	+	-	+
ZONA NODULAR	+	+	+	+	-	-
ZONA DEPRIMIDA	-	-	-	-	-	+
LIMITES BIEN DEFINIDOS	++	++	++	++	-	+
TEJIDO DECOLORADO	++	++	-	+++	-	-
CENTRO ENROJECIDO O CAFE ROJIZO	++	++	-	++	-	-
ZONA DE COLOR AMARILLO-VERDOSO	-	-	-	++	-	-
GRUMOS AMARILLO-VERDOSOS DE CONSISTENCIA CASEOSA	-	-	-	++	-	-
GRUMOS BLANCOS DE CONSISTENCIA DURA	-	-	-	++	-	-
CAVITACION	-	-	-	-	-	-
PETEQUIAS	++	++	-	++	-	-
EQUIMOSIS	-	+++	-	++	-	-

CUADRO 7

Principales hallazgos a la inspección macroscópica a los 44 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada.

Un signo (+) indica que la lesión fue leve.

Dos signos (++) indican que la lesión fue moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión fue severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
ENDURECIMIENTO	+	++	+	+	-	++
COLORACION AZUL	+	++	+++	++	-	+++
BORDES ENROJECIDOS	+	+	++	++	-	+
ZONA NODULAR	+	+	+	+	-	-
ZONA DEPRIMIDA	-	-	-	-	-	+
LIMITES BIEN DEFINIDOS	+	+	+	++	-	++
TEJIDO DECOLORADO	-	++	++	+++	-	+
CENTRO ENROJECIDO O CAFE ROJIZO	+	-	++	-	-	++
ZONA DE COLOR AMARILLO-VERDOSO	-	-	-	++	-	-
GRUMOS AMARILLO-VERDOSOS DE CONSISTENCIA CASEOSA	-	-	-	++	-	-
GRUMOS BLANCOS DE CONSISTENCIA DURA	-	-	-	-	-	-
CAVITACION	-	-	-	++	-	-
PETEQUIAS	-	++	-	+	-	++
EQUIMOSIS	-	++	-	-	-	-

CUADRO 8

Principales hallazgos a la inspección macroscópica a los 88 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada.

Un signo (+) indica que la lesión fue leve.

Dos signos (++) indican que la lesión fue moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión fue severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
ENDURECIMIENTO	-	-	-	++	-	-
COLORACION AZUL	-	-	-	-	-	-
BORDES ENROJECIDOS	-	-	-	-	-	-
ZONA NODULAR	-	-	-	++	-	-
ZONA DEPRIMIDA	-	-	-	-	-	-
LIMITES BIEN DEFINIDOS	-	-	-	++	-	-
TEJIDO DECOLORADO	-	-	-	+++	-	-
CENTRO ENROJECIDO O CAFE ROJIZO	-	-	-	-	-	-
ZONA DE COLOR AMARILLO-VERDOSO	-	-	-	++	-	-
GRUMOS AMARILLO-VERDOSOS DE CONSISTENCIA CASEOSA	-	-	-	++	-	-
GRUMOS BLANCOS DE CONSISTENCIA DURA	-	-	-	+	-	-
CAVITACION	-	-	-	+++	-	-
PETEQUIAS	-	-	-	+	-	-
EQUIMOSIS	-	-	-	-	-	-

CUADRO 9

Principales hallazgos a la inspección macroscópica a los 133 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada.

Un signo (+) indica que la lesión fue leve.

Dos signos (++) indican que la lesión fue moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión fue severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCÍFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
ENDURECIMIENTO	-	-	-	+	-	-
COLORACION AZUL	-	-	-	-	-	-
BORDES ENROJECIDOS	-	-	-	++	-	-
ZONA NODULAR	-	-	-	++	-	-
ZONA DEPRIMIDA	-	-	-	-	-	-
LIMITES BIEN DEFINIDOS	-	-	-	++	-	-
TEJIDO DECOLORADO	-	-	-	++	-	-
CENTRO ENROJECIDO O CAFE ROJIZO	-	-	-	-	-	-
ZONA DE COLOR AMARILLO-VERDOSO	-	-	-	++	-	-
GRUMOS AMARILLO-VERDOSOS DE CONSISTENCIA CASEOSA	-	-	-	++	-	-
GRUMOS BLANCOS DE CONSISTENCIA DURA	-	-	-	+	-	-
CAVITACION	-	-	-	+++	-	-
PETEQUIAS	-	-	-	+	-	-
EQUIMOSIS	-	-	-	-	-	-

CUADRO 10

Principales hallazgos a la Inspección macroscópica a los 188 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada.

Un signo (+) indica que la lesión fue leve.

Dos signos (++) indican que la lesión fue moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión fue severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
ENDURECIMIENTO	-	--	-	++	-	-
COLORACION AZUL	-	-	-	-	-	-
BORDES ENROJECIDOS	-	-	-	+	-	-
ZONA NODULAR	-	-	-	+	-	-
ZONA DEPRIMIDA	-	-	-	-	-	-
LIMITES BIEN DEFINIDOS	-	-	-	++	-	-
TEJIDO DECOLORADO	-	-	-	++	-	-
CENTRO ENROJECIDO O CAFE ROJIZO	-	-	-	-	-	-
ZONA DE COLOR AMARILLO-VERDOSO	-	-	-	++	-	-
GRUMOS AMARILLO-VERDOSOS DE CONSISTENCIA CASEOSA	-	-	-	++	-	-
GRUMOS BLANCOS DE CONSISTENCIA DURA	-	-	-	+	-	-
CAVITACION	-	-	-	++	-	-
PETEQUIAS	-	-	-	-	-	-
EQUIMOSIS	-	-	-	-	-	-

CUADRO 11

Tabla que muestra el peso en gramos de cada una de las lesiones encontradas, así como el peso promedio de la lesión por medicamento a los 11 días de evolución.

I	II	III	IV	V	VI
0.522	2.714	1.252	1.678	0.0	1.142
0.300	0.763	0.587	2.145	0.0	2.628
0.539	1.957	1.973	9.543	0.0	2.508
0.586	2.518	0.911	2.138	0.0	2.615
0.742	0.826	0.547	3.855	0.0	1.178
0.538	1.756	1.054	3.872	0.0	2.014

CUADRO 12

Tabla que muestra el peso en gramos de cada una de las lesiones encontradas, así como el peso promedio de la lesión por medicamento a los 25 días de evolución.

I	II	III	IV	V	VI
0.591	1.020	1.971	4.158	0.0	2.706
0.756	2.693	1.206	5.090	0.0	2.497
0.446	2.408	0.762	9.521	0.0	0.700
0.517	1.057	0.487	2.163	0.0	1.039
0.667	0.407	0.985	2.037	0.0	1.169
0.595	1.517	1.082	4.594	0.0	1.622

CUADRO 13

Tabla que muestra el peso en gramos de cada una de las lesiones encontradas, así como el peso promedio de la lesión por medicamento a los 44 días de evolución.

I	II	III	IV	V	VI
0.357	0.360	0.165	1.548	0.0	0.260
0.160	0.904	0.525	1.895	0.0	0.966
0.296	0.542	0.139	2.539	0.0	0.224
0.206	0.981	0.226	2.681	0.0	0.846
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.204	0.557	0.211	1.733	0.0	0.459

CUADRO 14

Tabla que muestra el peso en gramos de cada una de las lesiones encontradas, así como el peso promedio de la lesión por medicamento a los 88 días de evolución.

I	II	III	IV	V	VI
0.0	0.0	0.433	1.936	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	1.526	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	2.162	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	1.539	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.086	1.432	0.0	0.0

CUADRO 15

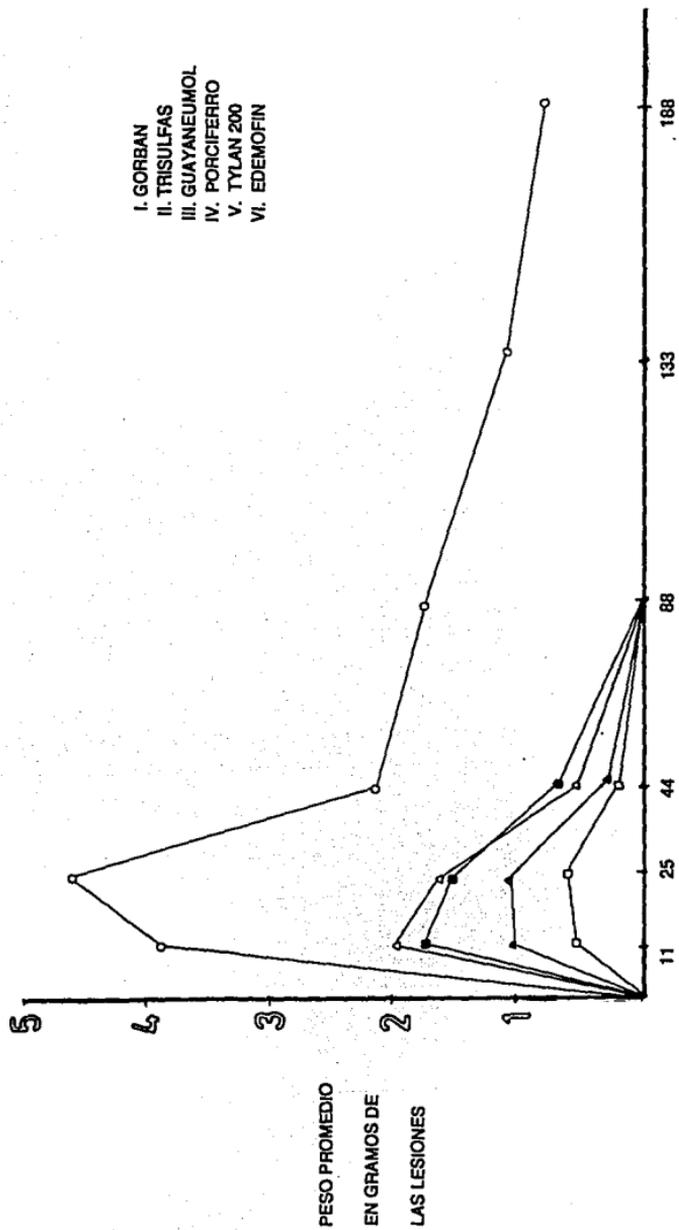
Tabla que muestra el peso en gramos de cada una de las lesiones encontradas, así como el peso promedio de la lesión por medicamento a los 133 días de evolución.

I	II	III	IV	V	VI
0.0	0.0	0.0	1.201	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	1.372	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.981	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	1.029	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	1.146	0.0	0.0

CUADRO 16

Tabla que muestra el peso en gramos de cada una de las lesiones encontradas, así como el peso promedio de la lesión por medicamento a los 188 días de evolución.

I	II	III	IV	V	VI
0.0	0.0	0.0	0.975	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.794	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.681	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.0	0.0	0.0	0.612	0.0	0.0



- I. GORBAN
- II. TRISULFAS
- III. GUAYANEUMOL
- IV. PORCIFERRO
- V. TYLAN 200
- VI. EDEMOFIN

PESO PROMEDIO
EN GRAMOS DE
LAS LESIONES

DIAS TRANSCURRIDOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO

CUADRO 17

Principales lesiones encontradas en el estudio histopatológico de cortes teñidos con H.E. a los 11 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada en los cortes.

Un signo (+) indica que la lesión es leve.

Dos signos (++) indican que la lesión es moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión es severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
DEGENERACION HIALINA	++	++	++	+	-	++
NECROSIS	++	++	++	++	-	+++
FRAGMENTACION DE FIBRAS MUSCULARES	++	++	-	++	-	+
FIBRINA	+	++	-	-	-	++
MACROFAGOS	++	++	++	++	-	++
LINFOCITOS	++	+	++	+	-	+
CELULAS PLASMATICAS	-	-	-	-	-	+
CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS	+	+	+	+	-	+++
FIBROBLASTOS	-	++	+	+++	-	-
SUBSTITUCION POR TEJIDO ADIPOSO	-	-	-	-	-	-
VACUOLAS	-	-	-	-	-	-
GRUMOS	-	-	-	-	+++	-

CUADRO 18

Principales lesiones encontradas en el estudio histopatológico de cortes teñidos con H.E. a los 25 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada en los cortes.

Un signo (+) indica que la lesión es leve.

Dos signos (++) indican que la lesión es moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión es severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
DEGENERACION HIALINA	++	-	+++	+	-	+++
NECROSIS	-	-	-	-	-	+
FRAGMENTACION DE FIBRAS MUSCULARES	++	++	++	-	-	-
FIBRINA	-	-	-	-	-	-
MACROFAGOS	-	-	+++	+++	-	-
LINFOCITOS	+	++	++	+++	-	++
CELULAS PLASMATICAS	-	-	+	++	-	-
CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS	-	-	-	++	-	-
FIBROBLASTOS	+++	++	+++	+++	-	++
SUBSTITUCION POR TEJIDO ADIPOSITO	-	-	-	-	-	-
VACUOLAS	-	-	-	+++	-	-
GRUMOS	-	-	++	-	++	-

CUADRO 19

Principales lesiones encontradas en el estudio histopatológico de cortes teñidos con H.E. a los 44 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada en los cortes.

Un signo (+) indica que la lesión es leve.

Dos signos (++) indican que la lesión es moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión es severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
DEGENERACION HIALINA	+	-	-	+	-	-
NECROSIS	-	-	-	-	-	-
FRAGMENTACION DE FIBRAS MUSCULARES	-	-	-	-	-	-
FIBRINA	-	-	-	-	-	-
MACROFAGOS	+++	++	++	+++	-	+
LINFOCITOS	+	++	++	+++	-	++
CELULAS PLASMATICAS	+	+	+	++	-	-
CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS	+	-	+	++	-	-
FIBROBLASTOS	++	+++	-	+++	-	++
SUBSTITUCION POR TEJIDO ADIPOSO	-	-	-	+++	-	-
VACUOLAS	-	-	-	++	-	-
GRUMOS	-	-	-	-	++	-

CUADRO 20

Principales lesiones encontradas en el estudio histopatológico de cortes teñidos con H.E. a los 88 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada en los cortes.

Un signo (+) indica que la lesión es leve.

Dos signos (++) indican que la lesión es moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión es severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
DEGENERACION HIALINA	-	-	-	-	-	-
NECROSIS	-	-	-	-	-	-
FRAGMENTACION DE FIBRAS MUSCULARES	-	-	-	-	-	-
FIBRINA	-	-	-	-	-	-
MACROFAGOS	-	-	-	-	-	-
LINFOCITOS	-	-	-	++	-	-
CELULAS PLASMATICAS	-	-	-	+	-	-
CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS	-	-	-	+	-	-
FIBROBLASTOS	-	-	-	+++	-	-
SUBSTITUCION POR TEJIDO ADIPOSO	-	-	-	+++	-	-
VACUOLAS	-	-	-	++	-	-
GRUMOS	-	-	-	-	++	-

CUADRO 21

Principales lesiones encontradas en el estudio histopatológico de cortes teñidos con H.E. a los 133 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada en los cortes.

Un signo (+) indica que la lesión es leve.

Dos signos (++) indican que la lesión es moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión es severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
DEGENERACION HIALINA	-	-	-	-	-	-
NECROSIS	-	-	-	-	-	-
FRAGMENTACION DE FIBRAS MUSCULARES	-	-	-	-	-	-
FIBRINA	-	-	-	-	-	-
MACROFAGOS	-	-	-	-	-	-
LINFOCITOS	-	-	-	++	-	-
CELULAS PLASMATICAS	-	-	-	+	-	-
CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS	-	-	-	+	-	-
FIBROBLASTOS	-	-	-	+++	-	-
SUBSTITUCION POR TEJIDO ADIPOSO	-	-	-	+++	-	-
VACUOLAS	-	-	-	+++	-	-
GRUMOS	-	-	-	+	+++	-

CUADRO 22

Principales lesiones encontradas en el estudio histopatológico de cortes teñidos con H.E. a los 188 días postinyección.

El signo (-) indica que la lesión no fue encontrada en los cortes.

Un signo (+) indica que la lesión es leve.

Dos signos (++) indican que la lesión es moderada.

Tres signos (+++) indican que la lesión es severa.

Los números romanos en las columnas representan a los medicamentos como sigue:

I) TRISULFA; II) TYLAN-200; III) EDEMOFIN; IV) GUAYANEUMOL; V) PORCIFERRO; VI) GORBAN.

	I	II	III	IV	V	VI
DEGENERACION HIALINA	-	-	-	-	-	-
NECROSIS	-	-	-	-	-	-
FRAGMENTACION DE FIBRAS MUSCULARES	-	-	-	-	-	-
FIBRINA	-	-	-	-	-	-
MACROFAGOS	-	-	-	-	-	-
LINFOCITOS	-	-	-	++	-	-
CELULAS PLASMATICAS	-	-	-	+	-	-
CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS	-	-	-	-	-	-
FIBROBLASTOS	-	-	-	+++	-	-
SUBSTITUCION POR TEJIDO ADIPOSEO	-	-	-	+++	-	-
VACUOLAS	-	-	-	++	-	-
GRUMOS	-	-	-	+	+++	-

TECNICAS HISTOQUIMICAS

Von Kossa: Sólo uno de los cinco cortes que se procesaron por esta técnica presentó reacción positiva a esta tinción; la lesión correspondió a la provocada por el medicamento II (Tilosina) a los once días de evolución. Y se interpretó como una zona de calcificación distrófica.

Rojo O: Las tres muestras dieron reacción positiva a esta tinción, las cuales correspondieron al medicamento IV (Guayaneumol) a los 188 días de evolución, y en las cuales se observó una abundante sustitución de fibras musculares por tejido adiposo.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para efectuar el análisis de los resultados obtenidos se utilizó el análisis de varianza de un diseño completamente aleatorizado (13, 39).

En primer lugar se efectuó la especificación del modelo como sigue:

Sea X_{ij} un valor típico de la población total expresado en gramos de tejido dañado, donde i representa el conejo que recibió el j -ésimo tratamiento.

Sea μ_j el peso promedio en gramos de tejido dañado para un grupo determinado o dicho de otra forma, el peso promedio de la lesión de aquellos casos que recibieron el tratamiento j -ésimo.

Liámese error o componente residual a la cantidad en la que cualquier valor típico X_{ij} difiere de la media de su grupo μ_j y represéntese por e_{ij} . La relación puede entonces expresarse de la siguiente manera:

$$X_{ij} = \mu_j + e_{ij} \quad (1)$$

Ahora bien, así como un valor típico difiere de la media de su grupo por una cantidad, de igual manera la media de un grupo μ_j difiere de la gran media o media total en otra cantidad. Esta cantidad se representa por T_j y se le denomina el efecto del tratamiento o en este caso el efecto del medicamento empleado. La relación entre T_j y la gran media está dada por la expresión:

$$T_j = \mu_j - \mu \quad (2)$$

Si se resuelve la ecuación anterior se tiene que:

$$\mu_j = \mu + T_j \quad (3)$$

Si se sustituye el miembro de la derecha en la ecuación 1 se tiene que:

$$X_{ij} = \mu + T_j + \epsilon_{ij} \quad (4)$$

Con lo cual el modelo queda especificado y se expresa de la siguiente manera:

Sea X_{ij} un valor típico de la población expresado en gramos de tejido dañado y constituido por la gran media, más el efecto del tratamiento, más un efecto residual.

Hipótesis: Se planteó la hipótesis nula de que todas las medias son iguales contra la hipótesis alternativa de que por lo menos una media es diferente.

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5$$

$$H_A : \text{No todas las } \mu_j \text{ son iguales.}$$

Dicho de otra forma se trata de determinar si existe o no una diferencia estadísticamente significativa entre el peso promedio en gramos de las lesiones de los diferentes medicamentos.

Cálculos: Los cálculos se efectuaron tomando en cuenta sólo los valores de los medicamentos I, II, III, IV y VI. Se omitieron los valores del medicamento V (el medicamento control) ya que éstos fueron iguales a cero y considerados como ausencia de lesión.

Para el primer caso, esto es a los 11 días de evolución la comparación de las 5 medias con un nivel de significancia (α) de .05 dio los siguientes valores:

Suma de Cuadrados Totales:

$$SC_{total} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_{..})^2 = 82.67 \quad (5)$$

Suma de Cuadrados Dentro de los Grupos:

$$SC_{dentro} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_{.j})^2 = 50.27 \quad (6)$$

Suma de Cuadrados Entre los Grupos:

$$SC_{entre} = \sum_{j=1}^k n_j (\bar{x}_{.j} - \bar{x}_{..})^2 = 32.40 \quad (7)$$

Cuadrado de la Media Entre los Grupos (CME):

$$CM_{entre} = \frac{SC_{entre}}{(k-1)} = \frac{32.4}{5-1} = 8.1 \quad (8)$$

Cuadrado Medio Dentro de los Grupos (CMD):

$$CM_{dentro} = \frac{SC_{dentro}}{(N-k)} = \frac{50.27}{25-5} = 2.5135 \quad (9)$$

donde N = Número total de observaciones y k = número total de grupos o tratamientos.

Razón de varianza:

$$RV = \frac{CME}{CMD} = \frac{8.1}{2.5135} = 3.22 \quad (10)$$

Tomando un nivel de significancia (α) = .05 se obtuvo en las tablas de la distribución F de probabilidad, un valor de 2.87, en tanto que el valor calculado fue de 3.22, el cual cae fuera de la zona de aceptación y por lo tanto se rechaza la hipótesis nula (H_0).

Para determinar cuál de las medias es diferente, se compararon diferentes conjuntos de medias como sigue:

Se omitieron los valores del medicamento I, comparándose solamente las medias de los medicamentos II, III, IV y VI con el mismo nivel de significancia, obteniéndose los siguientes valores:

Suma de Cuadrados Totales (SCT):

$$SCT = 71.86$$

Suma de Cuadrados Entre los Grupos (SCE):

$$SCE = 21.68$$

Suma de Cuadrados Dentro de los Grupos (SCD):

$$SCD = 50.18$$

Cuadrado de la Media Entre los Grupos (CME):

$$CME = 7.22$$

Cuadrado de la Media Dentro de los Grupos (CMD):

$$CMD = 3.13$$

Razón de Varianza (RV):

$$RV = \frac{7.22}{3.13} = 2.3$$

Tomando un nivel de significancia (α) de .05 se obtuvo en las tablas de la distribución F de probabilidad, un valor de 3.24, en tanto que el valor calculado fue de 2.3, el cual cae dentro de la zona de aceptación y por lo tanto se acepta la hipótesis nula (H_0).

Para el segundo sacrificio, esto es a los 25 días de evolución, la comparación de los datos de las cinco medias rindió los siguientes valores:

Suma de Cuadrados Totales (SCT):

$$SCT = 94.94$$

Suma de Cuadrados Entre los Grupos (SCE):

$$SCE = 49.26$$

Suma de Cuadrados Dentro de los Grupos (SCD):

$$SCD = 45.68$$

Cuadrado de la Media Entre los Grupos (CME):

$$CME = 12.31$$

Cuadrado de la Media Dentro de los Grupos (CMD):

$$CMD = 2.28$$

Razón de Varianza (RV):

$$RV = \frac{12.31}{2.28} = 5.4$$

Tomando un nivel de significancia (α) de .05 se obtuvo en las tablas de la distribución F de probabilidad, un valor de 2.87, en tanto que el valor calculado fue de 5.4, el cual cae fuera de la zona de aceptación y por lo tanto se rechaza la hipótesis nula (H_0).

De manera análoga al primer análisis, se eliminaron los valores de una de las medias, en este caso la del medicamento IV y se compararon los datos restantes con el mismo nivel de significancia obteniéndose los siguientes resultados:

Suma de Cuadrados Totales (SCT):

$$SCT = 11.82$$

Suma de Cuadrados Entre los Grupos (SCE):

$$SCE = 3.29$$

Suma de Cuadrados Dentro de los Grupos (SCD):

$$SCD = 8.53$$

Cuadrado de la Media Entre los Grupos (CME):

$$CME = 1.096$$

Cuadrado de la Media Dentro de los Grupos (CMD):

$$CMD = 0.533$$

Razón de Varianza (RV):

$$RV = \frac{1.096}{0.533} = 2.04$$

Tomando un nivel de significancia (α) de .05 se obtuvo en las tablas de la distribución F de probabilidad, un valor de 3.24, en tanto que el valor calculado fue de 2.04, el cual cae dentro de la zona de aceptación y por lo tanto se acepta la hipótesis nula (H_0).

Para el tercer sacrificio, es decir a los 44 días de evolución, la comparación de las cinco medias fue la siguiente:

Suma de Cuadrados Totales (SCT):

$$SCT = 14.23$$

Suma de Cuadrados Entre los Grupos (SCE):

$$SCE = 8.03$$

Suma de Cuadrados Dentro de los Grupos (SCD):

$$SCD = 6.2$$

Cuadrado de la Media Entre los Grupos (CME):

$$CME = 2.0$$

Cuadrado de la Media Dentro de los Grupos (CMD):

$$CMD = 0.3101$$

Razón de Varianza (RV):

$$RV = \frac{2.0}{0.3101} = 6.44$$

Tomando un nivel de significancia (α) de .05 se obtuvo en las tablas de la distribución F de probabilidad, un valor de 2.87, en tanto que el valor calculado fue de 6.44, el cual cae fuera de la zona de aceptación y por lo tanto se rechaza la hipótesis nula (H_0).

Eliminando los valores del medicamento IV se tiene que:

Suma de Cuadrados Totales (SCT):

$$SCT = 2.06$$

Suma de Cuadrados Entre los Grupos (SCE):

$$SCE = 0.4768$$

Suma de Cuadrados Dentro de los Grupos (SCD):

$$SCD = 1.58$$

Cuadrado de la Media Entre los Grupos (CME):

$$CME = 0.1589$$

Cuadrado de la Media Dentro de los Grupos (CMD):

$$CMD = 0.099$$

Razón de Varianza (RV):

$$RV = \frac{0.1589}{0.099} = 1.6$$

Tomando un nivel de significancia (α) de .05 se obtuvo en las tablas de la distribución F de probabilidad, un valor de 3.24, en tanto que el valor calculado fue de 1.6, el cual cae dentro de la zona de aceptación y por lo tanto se acepta la hipótesis nula (H_0).

DISCUSION

Hasta hace no mucho tiempo se consideraba que el desarrollo de lesiones en el sitio de aplicación de medicamentos inyectables, estaba íntimamente relacionado a una "técnica incorrecta" de inyección. Esto puede traducirse de diferentes maneras, por ejemplo que no se había desinfectado la tapa del frasco, que no se había usado una jeringa y aguja nuevas (9), que el sitio no había sido el adecuado, que la profundidad no era la correcta, que se habían puncionado estructuras vasculares o nerviosas importantes, que no se había aplicado un antiséptico sobre la piel o que el volumen inyectado había sido excesivo, entre otras.

Sin embargo es muy significativo el hecho de que aún observando cuidadosamente las normas de una técnica correcta, se desarrollan lesiones graves en el sitio de aplicación (9). Lo anterior deja abierta la posibilidad de que el producto inyectado sea el causante de la lesión y no la negligencia al momento de la aplicación, de hecho existen numerosos estudios en los cuales se ha observado que el daño muscular imputable al medicamento puede ser grave (3, 18, 31, 33, 34, 54).

Con lo anterior no se pretende negar la importancia que posee la técnica de aplicación de medicamentos por vía intramuscular, por el contrario, ésta se enfatiza no sólo al conceder su justo papel al carácter irritante de muchos medicamentos, sino además al saber que algunas variables tales como la velocidad de absorción, la biodisponibilidad y la eficacia clínica, pueden verse alteradas dependiendo del punto de punción (2, 18, 24, 37). Así, y en la medida en que utilicemos una técnica depurada al aplicar una inyección intramuscular se puede evitar, por ejemplo la deposición intermuscular, de esta forma se estará reduciendo el riesgo de neuritis al impedir que un medicamento irritante se distribuya a lo largo de las diferentes capas musculares (2) y que su velocidad y grado de absorción sufran menoscabo y reduzcan su biodisponibilidad (2, 18, 24, 31, 48).

En un primer paso para determinar las causas de las lesiones en el sitio de aplicación, se observó que tanto los fármacos como los disolventes podían lesionar por sí mismos a las fibras musculares (7, 8, 21, 35), inclusive existen varias técnicas que precinden de la inyección y demuestran que el simple hecho de exponer fibras musculares o eritrocitos a bajas concentraciones de propilenglicol, polietilenglicol o alcohol etílico es suficiente para lesionarlos (6, 7, 8, 10, 21, 41, 42).

De esta forma se trató de descubrir una relación causal entre las características fisicoquímicas del medicamento y su poder irritante, lamentablemente los resultados obtenidos no permitieron dar sustento a la hipótesis que señalaba a estas variables como determinantes del grado de irritación (6, 7, 35).

Estudios recientes sugieren que el daño a las fibras musculares es un proceso mucho más complejo que involucra no sólo a las características fisicoquímicas del medicamento, sino sobre todo, a las interacciones bioquímicas entre éste y las fibras musculares (6, 7, 31). En apoyo a esta hipótesis se puede mencionar que algunos fármacos como el isometamidium se unen fuertemente a los mucopolisacáridos, ácidos nucleicos y lípidos del tejido muscular, además de precipitar el ADN, el plasma sanguíneo y otras proteínas tisulares (31). Hasta el momento se sabe que las interacciones bioquímicas entre el medicamento y el tejido muscular desencadenan una serie de reacciones metabólicas en cascada que culminan en la lesión celular (7).

Estudios realizados indican que el calcio (Ca^{++}) juega un papel central en este proceso, dado que se ha determinado que el estímulo inicial que dispara esta serie de reacciones es precisamente el aumento en la concentración intracelular de este catión (7, 14, 15, 16, 17, 28, 32, 45). Una vez que la concentración de calcio intracelular aumenta, se observa la activación de enzimas tales como la fosfolipasa A-2, la cual libera ácido araquidónico de la membrana celular (7, 15, 16, 28) y éste como se sabe es un precursor de las prostaglandinas y de los leucotrienos, ambos metabolitos que poseen efectos deletéreos sobre la membrana plasmática (7, 15, 16, 28, 46).

Además existen varios reportes que señalan la importancia de las interacciones y procesos bioquímicos dentro del fenómeno de la lesión celular. Por ejemplo, se ha determinado que el aumento de calcio intracelular aumenta también la degradación de proteínas (45, 55), la liberación de creatincinasa (7, 8, 28), la activación de enzimas catalíticas (15, 32) y el daño estructural (5, 16), todos ellos fenómenos que pueden estar implicados o ser directamente indicadores de lesión muscular.

En el presente estudio se observó que los medicamentos I, II, III y VI tuvieron un comportamiento muy similar con respecto al número de lesiones, persistencia y severidad.

No obstante hubo una diferencia significativa en cuanto al peso promedio de la lesión provocada por el medicamento I (Trisulfa de Brovel) a los 11 días de evolución con un nivel de significancia (α) .05 en relación al resto de los medicamentos, tal resultado debe interpretarse como un menor poder lesivo de este medicamento para este período.

Los datos obtenidos no permitieron dar sustento a la suposición de que el medicamento IV fuese más lesivo que los medicamentos II, III y VI al menos para el primer período de evolución.

Aún así a los 25 días se pudo encontrar que el medicamento IV presentó un peso promedio de la lesión mayor que el resto de los medicamentos, al mismo tiempo la diferencia entre las medias de los medicamentos I, II, III y VI desapareció.

A los 44 días de evolución, una vez más el medicamento IV fue el que presentó las mayores lesiones, pudiéndose comprobar una diferencia significativa en la capacidad lesiva de este medicamento en comparación al resto de los productos empleados.

En cuanto al estudio histopatológico el medicamento IV también presentó las lesiones más graves, éstas incluyeron: daño al tejido conectivo y a los capilares, lo cual

corresponde al cuarto nivel (y más grave) de lesión muscular presentado por Jubby Kennedy (29).

En cuanto a la persistencia temporal se obtuvo que el medicamento IV fue el que presentó el valor mayor que los demás medicamentos, encontrándose que ésta fue al menos el triple que la de los otros medicamentos.

Se sabe que el grado de lesión determinará en gran medida la respuesta de reparación (29, 44); en este estudio se efectuó de manera completa por regeneración de las fibras musculares en todos los casos, excepto en la lesión causada por el medicamento IV, en la cual se observó substitución por tejido adiposo, corroborando la gravedad de la lesión.

Aún en las etapas más tempranas de evolución se encontraron células plasmáticas y linfocitos.

Estas células aunque escasas sugieren una lesión crónica o que tiende hacia la cronicidad, conforme avanza el tiempo éstas se hacen cada vez más abundantes hasta ser las únicas, junto con las células del tejido conectivo, encontradas en las etapas más tardías de la evolución de la lesión.

Cabe mencionar que un corte correspondiente al medicamento IV a los 188 días presentó abundantes polimorfonucleares acidófilos.

Por otra parte las consecuencias que puede acarrear el daño muscular extenso son muy variadas; una de las más importantes es el desarrollo de infecciones clostridianas en el sitio de aplicación de medicamentos y vacunas (9, 26).

Existen reportes que señalan a los productos inyectables como los directamente implicados en el desarrollo de este tipo de infecciones (9, 26). Simultáneamente no se

ha encontrado una diferencia significativa entre las diversas técnicas empleadas para la administración intramuscular de un medicamento y el desarrollo de clostridiasis (9).

Debemos considerar también el hecho de que las condiciones en las que trabaja el médico veterinario son a veces las más inadecuadas, tanto para la administración como para la conservación de productos inyectables. Se ha demostrado que los medicamentos bacteriológicamente más contaminados (incluso con esporas de *Clostridium*) son los frascos multidosis guardados en los automóviles de médicos veterinarios que realizan visitas a domicilio (1). Aun cuando se desconozca la importancia de este hecho dentro de la epizootiología de las diferentes clostridiasis, no debe perderse de vista ya que podría aumentar las posibilidades de infección.

Independientemente de lo anterior, existen diversas formas por medio de las cuales estas esporas llegan al músculo (3, 9, 26, 27) y sea cual sea la puerta de entrada parece ser que en todos los casos se requiere la creación de condiciones propicias para su desarrollo y multiplicación. Es aquí donde los productos inyectables pueden jugar un papel importante, ya que la necrosis muscular debida a la administración de algún medicamento por vía intramuscular generaría el medio adecuado para la proliferación y desarrollo bacterianos (9, 26).

En un estudio retrospectivo se encontró que 39 de 44 caballos con miositis clostridiana habían desarrollado la infección en el sitio de aplicación de algún producto inyectable, dentro de los dos primeros días consecutivos a su administración (9). Con respecto a bovinos se reportaron 18 casos en los cuales los signos aparecieron dentro de los primeros cuatro días consecutivos a la aplicación de medicamentos inyectables (26). En ambos estudios los productos implicados fueron vitaminas, desparasitantes (principalmente ivermectina), analgésicos y vacunas (9, 26).

Los estudios indican que efectivamente existe una relación entre las lesiones producidas por medicamentos inyectables y el desarrollo de clostridiasis, pudiendo servir como

pauta para estudios posteriores encaminados a dilucidar el papel de este factor dentro de la epizootiología de estas enfermedades.

Otra de las consecuencias que puede traer consigo el daño muscular severo es la reducción de la biodisponibilidad del fármaco (8,35).

Como se sabe, la biodisponibilidad de un fármaco puede verse afectada por numerosos factores, los cuales se clasifican en dos grupos, los factores propios del medicamento, también llamados factores de formulación y los propios del organismo o factores del individuo (2, 12, 18, 24, 35).

Se sabe que tal vez el factor del organismo más importante para la absorción de un fármaco a partir del tejido muscular, lo constituya el flujo sanguíneo en el músculo inyectado (2, 22, 24, 34, 37, 38, 48). Este hecho sugiere que la congestión presente en todo proceso inflamatorio obstaculiza el paso del principio activo desde el sitio de depósito hasta el torrente circulatorio, y de esta manera reduce la biodisponibilidad del fármaco.

Existen algunos datos que hacen pensar que así sucede, por una parte se ha demostrado que el uso de sales de fármacos más hidrosolubles que reducen el uso de grandes cantidades de disolventes tales como el propilenglicol, da por resultado un preparado más acuoso, de baja viscosidad, menos irritante y con mejor comportamiento farmacocinético (33). Por otra parte se ha observado que los preparados de supuesta acción prolongada que contienen tetraciclinas, sufren una reducción en la velocidad de absorción imputable al daño tisular [ver Nouws 1982 y Xia 1983 en Oxytetracyclines in cattle (54)].

Desafortunadamente no existen datos concluyentes que nos permitan conocer de una manera precisa cuál es el papel de la irritación dentro del comportamiento farmacocinético de los medicamentos.

Hasta el momento los estudios encaminados a esclarecer este punto, han arrojado datos contradictorios, debido posiblemente a factores tales como el tipo y la concentración del fármaco, la cantidad y tipo de disolventes, la especie animal empleada, la dosis y sobre todo a la técnica utilizada para cuantificar el daño muscular entre otros (8, 24).

Por esta razón los resultados obtenidos en estos estudios, deben ser tomados con la debida reserva y considerárseles aplicables sólo bajo las condiciones especificadas por el autor (8, 24).

Por último se tratará otro punto que probablemente esté relacionado con la irritación causada por un medicamento inyectable; la persistencia de residuos de fármacos en la carne para consumo humano.

Ante todo cabe señalar que hasta el momento no se ha dilucidado de manera precisa el papel que podría tener la persistencia de residuos de fármacos sobre la salud humana, de ahí que este es un punto todavía muy controvertido.

Al realizar la parte experimental de este estudio no se encontraron trabajos que abordaran de manera directa la posible relación entre el proceso irritativo desencadenado por un medicamento y la persistencia del fármaco en los tejidos del animal enfermo, lo único que existe son datos aislados que podrían servir de pauta por ejemplo, Nouws 1982 (en 54) observó un retraso en la absorción de la oxitetraciclina L.A., que atribuyó al daño producido en el sitio de aplicación. Xia 1983 (en 54) observó el mismo retraso en la absorción de este mismo fármaco administrado en cerdos, atribuyéndolo también al daño muscular.

Al igual que en el caso de la biodisponibilidad se toma como punto de partida los cambios hemodinámicos presentes durante el proceso inflamatorio causado por la aplicación de un medicamento irritante. La congestión podría reducir la velocidad de

absorción del fármaco y éste a su vez aumentaría la vida media de eliminación, lo cual traería como consecuencia un aumento en la duración del período de retiro.

Dado que el período de retiro es una expresión directa de la vida media de eliminación (47,48) salta a la vista la importancia de los factores que pueden alterar este parámetro farmacocinético, y que por consiguiente, podría jugar un papel importante dentro de este problema. Dicho sea de paso, en los Estados Unidos de Norteamérica se ha determinado que la principal causa de persistencia de residuos de fármacos en la carne es precisamente, la falta de cumplimiento del período de retiro (47).

Por una parte se ha demostrado que todos los fármacos implicados en casos de persistencia de residuos, son aquellos que por diversas razones tienen una vida media de eliminación prolongada (47).

Por otra parte se ha demostrado también, que el uso de formulaciones diferentes de un mismo fármaco, presentan diferentes cantidades de residuos en función de las diferencias en su comportamiento farmacocinético, tales como velocidad de absorción y concentración máxima (33). Como era de esperarse la formulación con los valores menores de estas variables fue la que mayor cantidad de residuos presentó (33).

Algunos autores han observado que fármacos como el Isometamidium se unen fuertemente al tejido muscular del sitio de aplicación, formando un depósito a partir del cual se libera lentamente (31). Aún después de seis semanas se encontraron grandes cantidades del fármaco en el sitio de inyección y se considera un peligro potencial debido a su persistencia (31).

Evidentemente el problema de la persistencia de residuos de fármacos en la carne tiene una base farmacocinética (47), pero se complica mucho más cuando se consideran factores tales como las limitaciones de las técnicas analíticas (33,48) y la selección de muestras apropiadas para el estudio de residuos entre otros (33,47).

Para finalizar, cabe señalar que cada investigador utiliza una técnica diferente para cuantificar el grado de lesión muscular, y dado que éstas no tienen por qué ser necesariamente equivalentes entre sí, aún existen discrepancias importantes referentes al papel de la irritación dentro de los procesos señalados anteriormente.

CONCLUSION

En base al análisis de los resultados obtenidos se puede concluir que el medicamento IV (Guayaneumol) presentó las lesiones más graves, persistentes y extensas.

Que los medicamentos I, II, III y VI tuvieron el mismo comportamiento referente al peso promedio de la lesión con un nivel de significancia (α) de .05 después de los 11 días de evolución.

Y por último se puede afirmar que en este estudio el grado de irritación muscular se presentó como una función del medicamento empleado, no teniendo relación alguna con la técnica usada para su administración.

En base a los resultados obtenidos en este estudio y a las características farmacológicas de los componentes del Guayaneumol, podemos afirmar que no se recomienda su uso bajo ninguna circunstancia, ya que aparentemente no tiene un uso médico legítimo.

APENDICE

NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE
ANESTESAL	SKF
ANESTRYL	FIORI
ARCEN	LESTER
ARYCIL	BAYER
BACTROCIN	BAYER
CAFEINA	LOEFFLER
CALCIOSOL	CARLO ERBA
CALCIOVIT	VETER
CALFON-FUERTE	BAYER
CATOSAL	BAYER
CLORANFENICOL	BROVEL
CLORH. DE PILOCARPINA	BROVEL
DEPOSTERONA	SYNTEX
DYSCURACIN	S.A.G.
EDEMOFIN	PARFARM
EMICINA/L.A.	PFIZER
ESTREX	SYNTEX
FIBRORRES	BROVEL
FORTAMINE	FORT DODGE
GORBAN	HOECHST
GUAYANEUMOL	BROVEL
LINCO-SPECTIN	UPJHON
NEOMELUBRINA	HOECHST

NEO-MIX
OXITIN
OXYTETRACICLINA
PORCIFERRO
PROGESTERONA
TRISULFA
3-SULFAS
TRODAX
TYLAN-200
VIGANTOL
VITAMINA B-1
VITAMINA B-2
YATREN CASEIN

TUCO
CÜTTER
BAYER
HOECHST
SYNTEX
BROVEL
CARLO ERBA
RHODIA
LILLY
BAYER
BROVEL
BROVEL
BAYER

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Åslund B.; Olson O.T.; Olsson E. & Wierup M. Studies on In-Use Microbial Contamination of Sterile Medicines at an Animal Hospital. Nord. Vet. Med. 1981, 33, 194-198.
2. Autefage A.; Fayolle P.; Toutain P.L.; Distribution of material injected intramuscularly in dogs. Am. Jour. Vet. Res. 1990, 51, 901-904.
3. Blood D.C.; Henderson J.A.; Radostits O.M. Medicina Veterinaria 5a. ed. Interamericana. México 1982.
4. Bossaller W. Reabsorción y residuos locales de Myofer 100 en lechones. 1974, El libro Azul de la Farbwerke Hoechst AG. 27-30.
5. Brazeau G.; Fung H-L. Interferences with assay of creatine Kinase activity in vitro. Biochem. Jour. 1989, 257, 619-621.
6. Brazeau G.; Fung H-L. Physicochemical Properties of Binary Organic Cosolvent-Water Mixtures and Their Relationships to Muscle Damage Following Intramuscular Injection. Jour. Parenteral Sc. & Tech. 1989, 43, 144-149.
7. Brazeau G.; Fung H-L. Mechanism of Creatin Kinase Release from Isolated Rat Skeletal Muscles Damaged by Propylene Glycol and Ethanol. Jour. Pharma. Sc. 1990, 79, 393-397.
8. Brazeau G.; Fung H-L. Effect of Organic Cosolvent-Induced Skeletal Muscle Damage on the Bioavailability of Intramuscular [14C] Dazepam. Jour. Pharma. Sc. 1990, 79, 773-777.

9. Brown Ch. M.; Kaneene J.B.; Walker R.D. Intramuscular injection techniques and the development of clostridial myositis or cellulitis in horses. *Jour. Am. Vet. Med. Ass.* 1988, 193, 668-670.
10. Brown S.; Templeton L.; Prater D.; Potter Ch. Use of an in vitro Haemolysis Test to Predict Tissue Irritancy in an Intramuscular Formulation. *Jour. Parenteral Sc. & Tech.* 1989, 43, 117-124.
11. Burrows G.E.; Barto P.B.; Martin B. Antibiotic Disposition in Experimental Pneumonic Pasteurellosis: Gentamicin and Tylosin. *Can. Jour. Vet. Res.* 1986, 50, 193-199.
12. Cid C. Edison. Introducción a la farmacocinética. Serie Biología. Monografía No. 25. Secretaría General de los Estados Americanos. Washington D.C. 1982.
13. Daniel Wayne W. Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud. 3a. ed. Limusa. México 1987.
14. Duncan C.J. Role of calcium in triggering rapid ultrastructural damage in muscle: a study with chemically skinned fibres. *Jour. Cell. Sc.* 1987, 87, 581-594.
15. Duncan C.J. The role of Phospholipase a2 in calcium-induced damage in cardiac and skeletal muscle. *Cell Tissue Res.* 1988, 253, 457-462.
16. Duncan C.J.; Jackson M.J.; Different mechanism mediate structural changes and intracellular enzyme efflux following damage to skeletal muscle. *Jour. Cell. Sc.* 1987, 87, 183-188.

17. Duncan C.J.; Rudge M.F. Are Lysosomal enzymes involved in rapid damage in vertebrate muscle cells?. A study of the separate pathways leading to cellular damage. *Cell Tissue Res.* 1988, 253, 447-455.
18. Firth E.C.; Nouws J.; Driessens F.; Schmaets P.; Peperkamp K. Effect of the injection site on the pharmacokinetics of procaine penicillin G in Horses. *Am. Jour. Vet. Res.* 1986, 47, 2380-2384.
19. Freestone J.F.; Carlson G.P.; Harrold D.R.; Church G. Furosemide and sodium bicarbonate-induced alkalosis in the horse and response to oral KCl or NaCl therapy. *Am. Jour. Vet. Res.* 1989, 50, 1334-1339.
20. Freestone J.F.; Carlson G.P.; Harrold D.R.; Church G. Influence of furosemide treatment on fluid and electrolyte balance in horses. *Am. Jour. Vet. Res.* 1988, 49, 1899-1902.
21. Fu R. Ch-Ch.; Lidgate D.M.; Whatley J.L.; McCullough T. The biocompatibility of parenteral vehicles-in vivo screening comparison and the effect of excipients on hemolysis. *Jour. Parenteral Sc. & Tech.* 1987, 41, 164-168.
22. Goldstein A.; Aronow W.L.; Kalman S.M. Principles of drug action: The basis of pharmacology. 2a. ed. John Wiley & Sons Inc. Nueva York 1974.
23. Goodman G.A.; Goodman S.M.; Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6a. ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1980.
24. Groothuis D.G.; Werdler M.E.B. Factors affecting the absorption of ampicillin administered intramuscularly in dwarf goats. *Res. in Vet. Sc.* 1980, 29, 116-117.

25. Guise H.J.; Penny R.C.H. Influence of supplementary iron in late pregnancy on the performance of sows and litters. *Vet. Record.* 1990, 20, 403-405.
26. Harwood D.G. Apparent iatrogenic clostridial myositis in cattle. *Vet. Record.* 1984, 115, 412-413.
27. Howard G.J.; Timoney F.J. Hagan y Bruner: Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. 4a. ed. La Prensa Médica Mexicana. México 1983.
28. Jackson M.J.; Wagenmakers J.M.; Edwards R.H.T. Effect of inhibitors of arachidonic acid metabolism on efflux of intracellular enzymes from skeletal muscle following experimental damage. *Biochem. Jour.* 1987, 241, 403-407.
29. Jubb K.V.F.; Kennedy C. Peter. & Nigel Palmer. Pathology of domestic animals. 3rd. Ed. Academic Press Inc. Orlando, Fla. 1986.
30. Kagan B.M. Tratamiento con antimicrobianos. 3a. ed. Interamericana. México 1984.
31. Kinabo L.D.B.; Bogan J.A. Pharmacokinetic and histopathological investigations of isometamidium in cattle. *Res. in Vet. Sc.* 1988, 44, 267-269.
32. Long R.M.; Moore L. Cytosolic calcium after carbon tetrachloride, 1, 1-Dichloroethylene and phenylephrine exposure. *Biochem. Pharmacol.* 1987, 36, 1215-1221.
33. MacNeil J.D.; Korsrud G.O.; Naylor J.M.; Yates W.D.G. Bioassay techniques and High-performance liquid chromatography for detection of oxytetracycline residues in tissues from calves. *Am. Jour. Vet. Res.* 1989, 50, 72-74.

34. Martim A.C.; Sohlberg S.; Lindquist K.; Løkken P. A Comparison of the Oxytetracycline preparations aquacycline and terramycin-100 with regard to absorption characteristics, local tissue reactions and residues following dewlap injections in calves. *Acta Vet. Scand.* 1986, 27, 361-368.
35. Martínez Gómez M.J. Irritación provocada por productos parenterales, estudio fisicoquímico de la misma y su relación con la biodisponibilidad del fármaco. Tesis de maestría. División de estudios de posgrado. Facultad de Química México 1981.
36. Merck Index. An encyclopedia of chemicals drugs and biologicals. Eleven edition. Published by Merck Co. Inc. Rahway, N.J. U.S.A. 1989.
37. Melmon L.K.; Morelli F.H. Farmacología clínica: Principios básicos en terapéutica. 1a. ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1975.
38. Meyer Jones L.; Booth H. Nicolas & Mc Donald E. Leslie. Veterinary Pharmacology and therapeutics. 5th. Ed. AMES Iowa State University Press. 1983.
39. Mendenhall W.; Scheaffer R.L.; Wackerly D.D. Estadística matemática con aplicaciones. 1a. ed. Grupo Editorial Iberoamérica. México 1986.
40. Punch P.I.; Costa N.D.; Chambers E.D.; Slatter D.H.; Wilcox G.E. Plasma and tear concentrations of antibiotics administered parenterally to cattle. *Res. in Vet. Sc.* 1985, 39, 179-187.
41. Reed K.W.; Yalkowsky S.H. Lysis of human red blood cells in the presence of various cosolvents. II. The effect of differing NaCl concentrations. *Jour. of Parenteral Sc. & Tech.*

42. Reed K.W.; Yalkowsky S.H. Lysis of human red blood cells in the presence of various cosolvents. III. The relationship between hemolytic potential and structure. *Jour. of Parenteral Sc. & Tech.* 1987, 41, 37-39.
43. Ritschel W.A. Handbook of basic pharmacokinetics. 2a. ed. Drug Intelligence Publications Inc. Hamilton Ill. 1982.
44. Robbins L.S. Patología Estructural y Funcional. Interamericana 1975. 1a. ed.
45. Rodemann H.P.; Waxman Li.; Goldberg A.L. The stimulation of protein degradation in muscle by Ca^{2+} is mediated by prostaglandin E2 and does not require the calcium-activated protease. *Jour. of Biol. Chem.* 1982, 257, 8716-8723.
46. Stryer Lubert. Biochemistry. 3rd. Ed. W.H. Freeman & Co. New York 1988.
47. Symposium on Prevention on Unwanted Drugs Residues. 126th Annual AVMA Meeting, Orlando, Fl. (varios autores), *Jour. Am. Vet. Med. Ass.* 1991, 198, 805-838.
48. Takahashi Y.; Iida M.; Nishida Y.; Kido Y. Injection and sampling methods for drug residue study in calf muscle. *Jpn. Jour. Vet. Sc.* 1989, 51, 995-1001.
49. Thoren-Tholling K.; Jönsson L. Cellular distribution of orally and intramuscularly administered iron dextran in newborn piglets. *Can. Jour. of Comp. Med.* 1977, 41, 318-325.
50. Tizard R.I. Inmunología veterinaria. 1a. ed. Interamericana. México 1979.
51. Vegad J.L. The acute inflammatory response in sheep. *Vet. Bull.* 1979, 49, 555-560.

52. Vestweber J.G.E.; Al-Ani F.K.; Johnson D.E. Udder edema in cattle: Effects of diuretics (furosemide, hydrochlorothiazide, acetazolamide, and 50% dextrose) on serum and urine electrolytes. *Am. Jour. of Vet. Res.* 1989, 50, 1323-1328.

53. Vomand K.C.; Sumano H. Adverse drug reactions in cattle. *Jour. Am. Vet. Med. Ass.* 1990, 197, 899-905.

54. Xia W.; Nielsen P.; Gyrd-Hansen N. Oxytetracyclines in cattle. *Acta Vet. Scand.* 1983, 24, 120-128.

55. Zeman R.J.; Kameyama T. Matsumoto K.; Bernstein P.; Etlinger J.D. Regulation of protein degradation in muscle by calcium. *Eur. Jour. of Biol. Chem.* 1985, 260, 13619-13624.