

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD DE LA TRANSAMINASA
GLUTAMICO OXALACETICA, COLESTEROL TOTAL Y
PROTEINA EN SUERO DE EQUINOS BAJO TRATA-
MIENTO CON BENZIMIDAZOLES.**

T E S I S P R O F E S I O N A L

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A:**

GERARDO GARNICA GARCIA

**ASESORES: M.V.Z. Luis Ocampo Camberos
M.V.Z. Héctor Basurto Camberos**

MEXICO, D. F.

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

I.-	RESUMEN	
II.-	INTRODUCCION.....	1
III.-	REVISION DE LA LITERATURA.....	2
IV.-	MATERIAL Y METODOS.....	7
V.-	RESULTADOS.....	10
VI.-	DISCUSION.....	21
VII.-	CONSLUSIONES.....	24
VIII.-	BIBLIOGRAFIA.....	25

CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD DE LA TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA,
COLESTEROL TOTAL Y PROTEINA EN SUERO DE EQUINOS BAJO TRATAMIENTO
CON BENZIMIDAZOLES.

P.M.V.Z. Gerardo Garnica García

ASESORES:

M.V.Z. Luis Ocampo Camberos

M.V.Z. Héctor Basurto Camberos

RESUMEN:

Se utilizaron 15 equinos de la raza cuarto de milla, de diferente peso, edad y sexo. Se dividieron en 3 lotes de 5 caballos cada uno enumerados como lote I, II y III. A los 15 equinos se les tomó una muestra sanguínea por punción en la vena yugular, se obtuvo el suero sanguíneo y se determinó la actividad enzimática de Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO), el nivel de Colesterol Total (CT) y la concentración de Proteínas Plasmáticas (CPP). Posteriormente al lote I se le administró 15 miligramos de oxiabendazol por kilogramo de peso corporal por vía oral, al lote II se le administró 44 miligramos de tiabendazol por kilogramo de peso corporal por vía oral y al lote III se le administró 7.5 miligramos de fenbendazol por kilogramo de peso corporal por vía oral; todos los equinos de los diferentes lotes fueron sangrados en la misma forma a las 5, 24 y 48 horas posteriores a la administración para determinar la actividad de la TGO, CT y CPP. Tomándose como control (Basal) la muestra obtenida antes de administrar el fármaco. En el lote I se encontró que el oxiabendazol elevó significativamente ($p < 0.05$) los valores de CT a las 5 horas postadministración, no encontrándose cambios en la TGO y CPP. En el lote tratado con tiabendazol (lote II), se elevó significativamente ($p < 0.05$) la CPP a las 5 horas de administrado y no hubo cambios en la TGO ni CT. En el lote III, que recibió fenbendazol por vía oral, elevó significativamente la actividad de la TGO a las 24 horas posteriores a la administración y no tuvo cambios significativos en CT ni la CPP ($p < 0.05$).

INTRODUCCION:

Siendo la clínica de equinos una rama importante dentro de la medicina veterinaria, se necesitan técnicas y estudios para el proceso del diagnóstico clínico de enfermedades en esta especie, por lo que en este estudio se hace una evaluación de los parámetros de mayor importancia que afectan el centro del proceso metabólico del organismo, tanto animal como humano, por lo que si se ve afectado dicho centro, habrá una serie de problemas orgánicos que en determinado momento nos alteran el diagnóstico clínico final. El objetivo del presente estudio será el de evaluar si hay interferencia por la administración de diferentes benzimidazoles tales como el oxibendazol, fenbendazol y tiabendazol sobre algunas pruebas de laboratorio en equinos, específicamente sobre la transaminasa glutámica oxalacética sérica (TGOS), colesterol total en el suero (CT) y concentración de proteína plasmática (PP). Asimismo, hacer que los lectores, médicos e investigadores, tengan presente que habiendo un antecedente terapéutico, éste influye o puede influir en pruebas de laboratorio clínico, específicamente en TGOS, CT y CPP.

Los valores que se consideran normales en equinos, son los siguientes: 120-160 u.i. para TGO, 100-200 mg/% para CT y 6.0 a 8.0 para Proteína Plasmática (3).

REVISION DE LA LITERATURA:

El hígado está involucrado en la mayoría de las actividades metabólicas del organismo además de sus propios procesos metabólicos específicos; debido a su posición central, el hígado recibe por la vena porta substancias absorbidas desde el tracto digestivo y por su importante papel en la concentración, transformación y excreción de substancias extrañas es susceptible de daño por diferentes causas.

Aunado a esto el hígado es el organo más comprometido en la conjugación de agentes tóxicos para su posterior eliminación (1).

La duración e intensidad de acción de varias drogas y de otras substancias extrañas al organismo, depende en gran medida de la capacidad de los sistemas metabólicos de los mamíferos para biotransformar los compuestos y del sistema excretor renal para eliminar los productos finales del metabolismo; para regular estos dos aspectos de la acción de las drogas, los sistemas metabólicos realizan dos funciones específicas principales:

- 1.- La inactivación de varias drogas o substancias extrañas al organismo a través de reacciones enzimáticas (detoxicación).
- 2.- Un incremento en la solubilidad del compuesto en agua (hidrosolubilidad) y sus metabolitos para depurarse a través de los diversos sistemas excretores.

La mayoría de las reacciones metabólicas ocurren dentro del hígado, principalmente en los microsomas hepáticos y el resto de las reacciones ocurren en los otros sistemas orgánicos, como la sangre o el riñón (9).

Dentro de los procesos metabólicos enzimáticos se encuentra el proceso de transaminación, que engloba varias enzimas conocidas con el nombre general de transaminasas (aminotransferasas). Dos transaminasas específicas presentes en casi todas las células de los mamíferos catalizan el transporte de grupos amino de la mayor parte de aminoácidos para producir alanina a partir de ácido pirúvico o ácido glutámico partiendo de

ácido alfa-ceto glutárico, estas enzimas respectivamente son la transaminasa glutámico pirúvica (TGP, No. de la C.E.* 2.6.1.2.) y la transaminasa glutámico oxalacética (TGO, No. de la C.E.* 2.6.1.1.), (13,15).

la elevación de los niveles de enzimas en el suero ha sido utilizada en forma diagnóstica y pronóstica de la necrosis hepática. Alteraciones en la permeabilidad celular debido a necrosis o cambios en los fenómenos normales de la membrana celular, pueden permitir la salida de estas enzimas al suero y encontrarse en concentraciones anormales (7,8,22).

Se ha encontrado que la actividad de la TGO en el suero, se eleva en casos de necrosis hepática en caballos y otras especies, pero también se eleva su concentración sérica en enfermedad del músculo blanco en ovinos y bovinos, miositis en equinos y en humanos se eleva cuando hay infarto al miocardio (1,3,4,7,12). Si embargo, la TGP es más significativa en necrosis hepática en humanos y caninos (7). Otras pruebas para constatar el funcionamiento hepático son el colesterol total (CT) y la proteína plasmática (PP). El colesterol es sintetizado activamente en el hígado, corteza suprarrenal, ovarios y testículos (2,14).

El CT se encuentra disminuido en hepatitis crónica, ictericia obstructiva, hipoproteinemia y lipemia entre otros y se encuentra disminuido en hepatitis aguda, anemia, desnutrición, etc. (3,6).

Escencialmente toda la albúmina y fibrinógeno así como el 50% o más de las globulinas, son formadas por el hígado (11); puede ser de significancia tanto diagnóstica como pronóstica ciertas alteraciones en la concentración total de las proteínas plasmáticas, cualquier alteración en la PP indica que algún factor patológico es el responsable de esta condición, ya que, del estado funcional del hígado y riñones dependerán alteraciones en los valores de PP como en las enfermedades hepáticas y renales (6).

Las sustancias que ocasionan daño al hígado en los animales así como en el hombre se derivan de un sin número de fuentes; por ejemplo, varios agentes químicos o drogas usadas en la medicina clínica pueden in

* Comisión de Enzimas, Unión Internacional de Bioquímica.

ducir daño hepático, incluyendo los anestésicos volátiles, insecticidas y antihelmínticos. Asimismo muchos venenos químicos son capaces de causar alteración en la permeabilidad de las membranas celulares del hígado, daño a los organelos intracelulares y necrosis de las células del parénquima con la consecuente alteración de la función hepática; por ejemplo, el tetracloruro de carbono (CCL_4) provoca una apreciable elevación en la actividad de la TGOS en los ovinos. También el CCL_4 después de su acción (de 1 a 6 horas) provoca fragmentación del retículo endoplasmático, inhibición de la síntesis de proteína, acumulación de grasa y calcio en los hepatocitos, daño estructural y funcional de las mitocondrias (1).

Theodorides et al. (21), han reportado cambios en los análisis químico-clínicos en el ganado después de administrar 30 mg/kg de oxibendazol, obteniendo al quinto día niveles de TGO y de colinesterasa del plasma significativamente elevados, y en borregos encontraron diferencias significativas en la proteína sérica con respecto a los animales tratados y no tratados.

Actualmente se ha empezado a trabajar en esta facultad sobre la interferencia de medicamentos en las pruebas de laboratorio clínico: por ejemplo, Butrón (5), ha reportado que el tiabendazol administrado a 100 mg/kg de peso en bovinos, disminuye los valores de TGOS a las 12 horas, recuperando su nivel normal hasta las 24 horas postadministración, así como, el colesterol total descendió a las 12 horas, después de administrado el tiabendazol y a las 24 horas su valor se elevó considerablemente sobre el nivel Basal.

Otro estudio que muestra esta interferencia es el realizado por Mendoza y et al. (16) en caninos, siendo los resultados semejantes a los reportados por Butrón (5).

En base a los fármacos a utilizar en el presente estudio es de importancia describir algunas de las características farmacológicas de los mismos:

Tiabendazol

El tiabendazol [(2-4-tiazolyl) benzimidazol INN], es rápidamente absorbido por el tracto digestivo y se distribuye a todos los tejidos del cuerpo, su concentración máxima en sangre ocurre de 4 a 7 horas, después de su administración es rápidamente metabolizado en 5-hidroxytiabendazol y más rápidamente a derivados del sulfato o glucorónido del 5-hidroxy.

La excreción de esos metabolitos se realiza por vía urinaria y heces, es aparentemente completa en tres días de administrado por vía oral a dosis terapéutica. La dosis normal de tiabendazol en equinos es de 44 mg/kg de peso y se puede administrar de varias formas, una de ellas es por sonda nasogástrica (18).

Fenbendazol

El fenbendazol [Carbamato de methyl-5 (Phenylthio)-benzimidazol]; solamente poca cantidad de una dosis de fenbendazol es absorbida por el tracto intestinal. Esta poca absorción es probablemente relacionada a la poca hidrosolubilidad de la droga. El fenbendazol cuando es administrado por sonda nasogástrica de 7.5 mg/kg de peso es efectivo al 100% y 99% contra S. vulgaris y S. edentatus respectivamente, en equinos las reacciones tóxicas del fenbendazol no han sido reportadas (18).

Oxibendazol

El oxibendazol [Carbamato de methyl 5-n-propoxy-2-benzimidazol], es efectivo contra estados larvarios y adultos de nemátodos gastrointestinales de los bovinos, equinos, porcinos y ovinos. No se ha reportado toxicidad a dosis antihelmínticas efectivas de 5 a 15 mg/kg de peso corporal (21). Generalmente algunos benzimidazoles son altamente efectivos contra ascá-

ridos a dosis normal y sin embargo, otros no. Como en otras especies los benzimidazoles tienden a ser libres de efectos tóxicos residuales a las dosis clínica normal; a dosis bastante altas (1200 mg/kg de peso) el tiabendazol provoca la muerte de ovinos y en perros dosis de 200 mg/kg de peso por vía oral, produce vómitos horas después de administrado e induce inanición y leucopenia (18).

Las dosis que se usaron fueron: oxibendazol 15 mg/kg, tiabendazol 44 mg/kg y fenbendazol 7.5 mg/kg; dichas dosis fueron seleccionadas en base a las dosis terapéuticas recomendadas para cada uno de estos fármacos (18, 21).

MATERIAL Y METODOS:

Para el desarrollo del presente trabajo se utilizaron 15 equinos cuarto de milla, de diferente sexo, edad y peso clínicamente sanos, procedentes de Cuajimalpa, D.F., de una misma cuadra, con igual alimentación, manejo e higiene.

Los 15 equinos fueron divididos en 3 lotes de 5 animales cada uno, denominados como grupo I, II y III. Los equinos de cada lote fueron identificados con números del 1 al 5 y se obtuvieron las muestras sanguíneas para determinar los niveles Basales, por punción yugular con aguja del número 18 X 1.5, y se colectó en tubos de ensaye de 20 ml, con tapón, limpios, secos y sin anticoagulante; las muestras se dejaron reposar a temperatura ambiente a la sombra y se obtuvo por separación del coágulo 3 ml de suero, el cual se centrifugó a 2500 r.p.m. durante 15 minutos y se congeló a -2°C hasta el momento de realizarse las determinaciones bioquímicas, que en todos los casos se llevó a cabo a las 48 horas de obtenida la muestra.

Las muestras testigo (Basales) para los 3 lotes fueron obtenidas antes de la administración del fármaco (0 horas), y posteriormente a las 5, 24 y 48 horas, después de su administración y se determinaron los niveles séricos de transaminasa glutámico oxalacética (TGO), colesterol total (CT) y concentración de proteína plasmática (CPP).

Para las determinaciones de TGOS se utilizaron reactivos de la marca Merckotest (17), siguiendo el método de Reitman-Frankel (19) y el método de Lieberman-Burtchard (16), para la determinación del CT. Para estas dos mediciones se utilizó un espectrofotómetro modelo PM 2 DL marca Carl Zeiss a una longitud de onda de 546 nm de extinción para la TGOS y de 610 nm de extinción para el CT. Se realizó una curva estándar para TGOS y otra para el CT por medio de regresión lineal, que sirvió para la interpretación de las extinciones obtenidas y su conversión en unidades Reitman-Frankel para la TGOS y en mg/100 ml para la CT.

Los niveles de proteína plasmática fueron determinados utilizando un refractómetro de Goldberg*. La proteína se expresó en g/100 ml (20).

PROCEDIMIENTO PARA CADA GRUPO:

Grupo I (5 equinos), se le administró por sonda nasogástrica, oxibendazol a dosis de 15 mg/kg de peso corporal.

Grupo II (5 equinos), se administró en forma similar al grupo anterior, fenbendazol a dosis de 7.5 mg/kg de peso corporal.

Grupo III (5 equinos), de la misma forma que a los anteriores se les administró tiabendazol a dosis de 44 mg/kg de peso corporal.

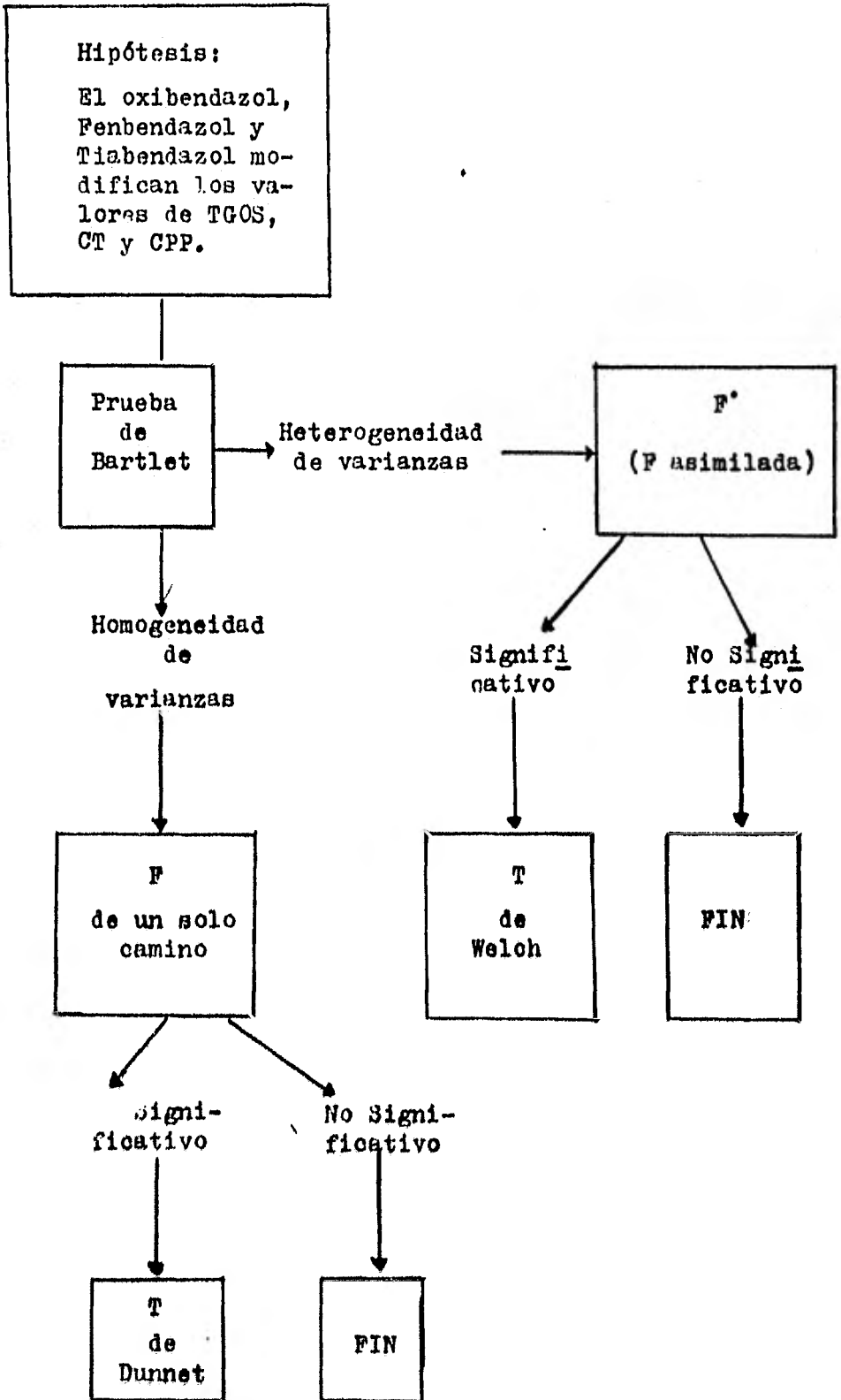
A todos los animales se les tomó muestra sanguínea en la forma anteriormente mencionada, tomando como muestra control la obtenida a las 0 horas, es decir, antes de la administración del fármaco.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M.

Los resultados obtenidos se trataron con las pruebas estadísticas de Bartlett, de F asimilada (F*), análisis de varianza de un solo camino (F), de T de Welch y T de Dunnet (10), de acuerdo con el siguiente proceso estadístico (Figura 1).

* American Optical, Co.

Fig. 1



RESULTADOS:

Los resultados obtenidos antes y después de la administración de oxibendazol a dosis de 15 mg/kg de peso corporal sobre los niveles de TGOS se muestran en el Cuadro 1, en donde las medias proporcionales señalan diferencias a las distintas horas de muestreo. Sin embargo, al realizar la prueba de T de Dunnet, no se obtuvieron diferencias significativas, lo que nos indica que las diferencias en las muestras Basales con respecto a las otras muestras en la prueba de varianza ($F=3.24 < 3.614$, $p < 0.05$), se deben a la suma de los valores de los tres muestreos y no al efecto del tratamiento.

Los valores de TGOS por la administración de tiabendazol a dosis de 44 mg/kg de peso corporal se presentan en el Cuadro 2, en el cual se obtuvieron diferencias entre las medias a las 0 horas, 5 horas y 48 horas, sin embargo, la prueba de Bartlet reveló que hay homogeneidad de varianzas y al realizar la prueba de F de un solo camino, se corrobora este hecho, ya que no hubo diferencias significativas entre los valores obtenidos antes y después del tratamiento ($F=3.24 > 0.7$; $p > 0.05$).

En relación a los valores de TGOS obtenidos antes y después de administrar fenbendazol a dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal (Cuadro 3), muestran diferencias en sus medias, la prueba de Bartlet indicó que existe heterogeneidad de varianzas y en la prueba de F asimilada (F^*), resultado ($F^*=3.24 < 23.47$, $p < 0.05$), lo que condujo a realizar la prueba de T de Welch, la cual indicó que las diferencias encontradas se deben a los valores obtenidos a las 24 horas con respecto a los Basales ($T=3.24 < 4.822$), (Ver Figura 2).

En el Cuadro 4 se presentan los valores de colesterol total (CT) obtenidos antes y después de administrar oxibendazol a dosis de 15 mg/kg de peso corporal, como se puede observar existen diferencias en los valores obtenidos a las 5, 24 y 48 horas con respecto a las 0 horas (Basal); al realizar la prueba de Bartlet se encontró heterogeneidad de varianzas y se procedió a realizar una F asimilada ($F^*=3.24 < 62.379$, $p < 0.05$),

Cuadro 1

VALORES DE TGOS OBTENIDOS ANTES Y
DESPUES DE ADMINISTRAR 15 mg/Kg DE
OXIBENZADOL EN EQUINOS

POR VIA ORAL

NUMERO ANIMAL	0 HORAS	T R A T A M I E N T O	5 HORAS	24 HORAS	48 HORAS
1	158		77.5	172	135.5
2	113		105.5	135.5	99
3	115.5		114.5	132	106
4	74.5		149.5	90.5	88
5	115		104	83.5	80
\bar{x}	115.2		110.2	122.7	101.7
D.S.	26.432		23,206	32.416	19.114

Valores expresados en Unidades Reitman-Frankel (URF).

Cuadro 2

VALORES DE TGOS OBTENIDOS ANTES Y
DESPUES DE ADMINISTRAR 44 mg/Kg DE
TIABENDAZOL EN EQUINOS

POR VIA ORAL

NUMERO ANIMAL	0 HORAS	T R A T A M I E N T O	5 HORAS	24 HORAS	48 HORAS
1	116		104	99.5	128.5
2	100.5		122	128	107
3	112		111.5	89.5	125.5
4	114		130.5	119.5	113
5	96.5		103.5	90.5	101.5
\bar{x}	107.8		114.3	105.4	115.1
D.S.	7.801		10.509	15.615	10.418

Valores expresados en Unidades Reitman-Frankel (URF).

Cuadro 3

VALORES DE TGOS OBTENIDOS ANTES Y
DESPUES DE ADMINISTRAR 7.5 mg/Kg
DE FENBENDAZOL EN EQUINOS

POR VIA ORAL

NUMERO ANIMAL	0 HORAS	T R A T A M I E N T O	5 HORAS	24 HORAS	48 HORAS
1	113		103	156.5	155
2	100.5		92.5	129	128
3	112		128.5	159.5	155.5
4	114		99.5	134.5	125
5	96.5		86	127	108
\bar{X}	102.2		101.9	141.3	134.3
D.S.	8.370		14.530	13.887	18.416

Valores expresados en Unidades Reitman-Frankel (URF).

Cuadro 4

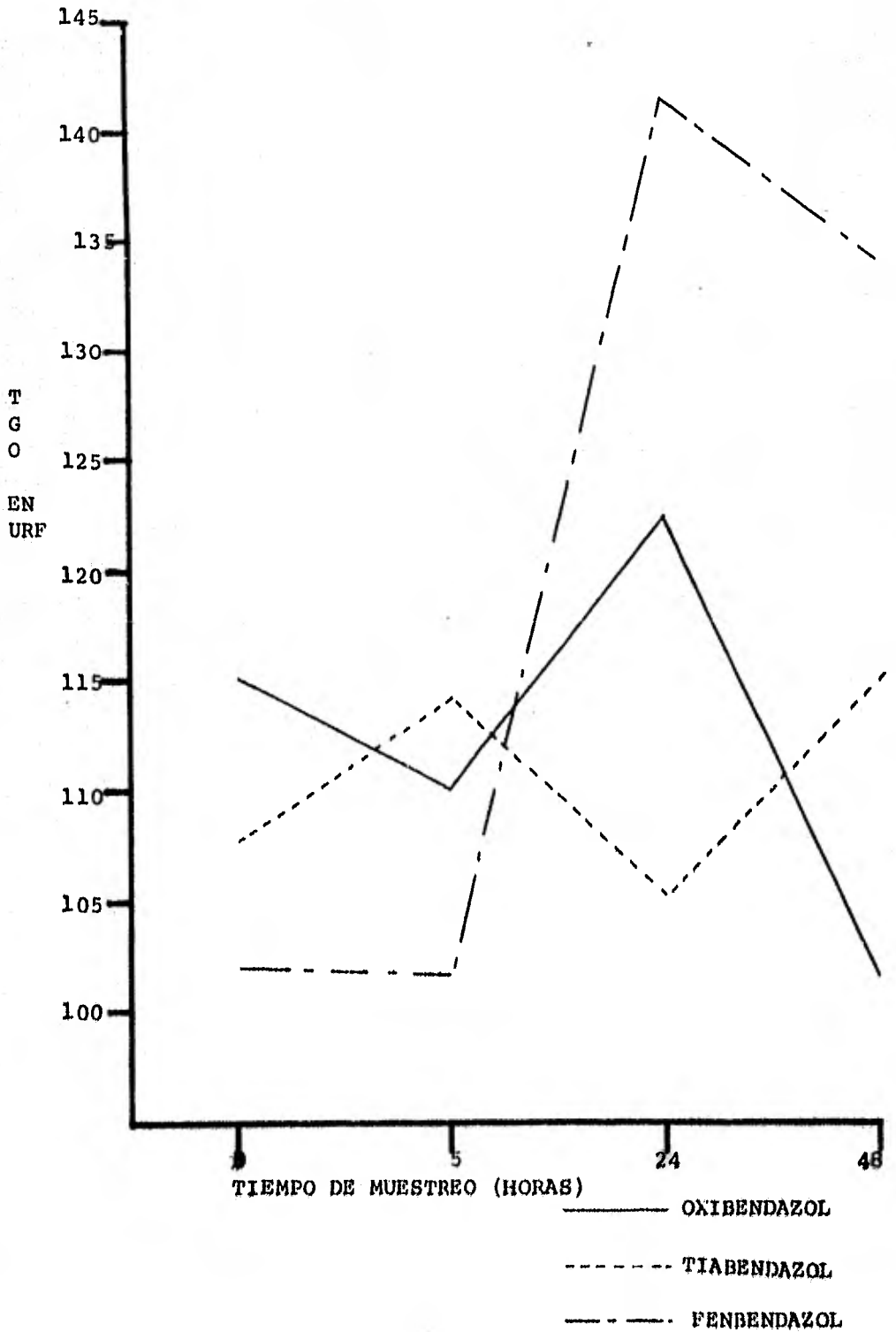
VALORES DE COLESTEROL TOTAL OBTENIDOS
ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR 15 mg/Kg
DE OXIBENDAZOL EN EQUINOS

POR VIA ORAL

NUMERO ANIMAL	0 HORAS	T R A T A M I E N T O	5 HORAS	24 HORAS	48 HORAS
1	153		304	160	171
2	153		266	160	205
3	185		259	207	248
4	171		239	155	149
5	162		230	178	165
\bar{X}	164.8		259.6	172	187.6
D.S.	12.106		25.741	19.172	35.290

Valores expresados en mg/100 ml.

FIGURA 2
CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD
ENZIMATICA DE TGO EN
SUEROS EQUINOS TRATADOS
CON BENZIMIDAZOLES.



lo que indica que hay diferencias significativas debidas al tratamiento y al realizar la prueba de T de Welch, unicamente los valores obtenidos a las 5 horas postratamiento fueron significativos con respecto a las 0 horas ($T=3.46 < 6.665$, $p < 0.05$), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas a las 24 y 48 horas.

Los valores de CT obtenidos con la administración del tiabendazol a dosis de 44 mg/kg de peso corporal (Cuadro 5), muestran cambios a las 5 y 48 horas postadministración, al realizar la prueba de Bartlet, las varianzas mostraron heterogeneidad por lo que se procedió a realizar una F asimilada, donde se encontraron diferencias significativas debidas al tratamiento ($F^*=3.24 < 5.633$, $p < 0.05$), al realizar una T de Welch no hubo diferencias significativas entre los valores a las 5, 24 y 48 horas con respecto a los valores Basales, T de Welch= $3.46 > 1.211 > 0.160 > 1.338$ respectivamente; por lo tanto el tiabendazol a dosis de 44 mg/kg de peso por vía oral no afectó significativamente los valores de colesterol total a las 5, 24 y 48 horas.

El fenbendazol a dosis de 7.5 mg/kg de peso por vía oral alteró los valores de colesterol (Cuadro 6), ya que en la prueba de Bartlet se encontró heterogeneidad de varianzas y al realizar la F asimilada se encontró ($F^*=3.24 < 9.617$, $p < 0.05$), sin embargo, cuando se realizó la prueba de T de Welch fue igual a 3.46, en ningún caso fueron mayores las T calculadas (0.996, 1.025 y 1.351 respectivamente para los valores a las 5, 24 y 48 horas) lo que sugiere que las diferencias encontradas en la F asimilada pudieran ser atribuidas a la sumatoria de efectos, por lo que se considera no significativo (Ver Figura 3).

Como puede observarse en Cuadro 7, los cambios en los valores de proteina plasmática por acción del oxiabendazol a dosis de 15 mg/kg de peso por vía oral son mínimos, sin embargo, la prueba de Bartlet nos indica que existe heterogeneidad de varianzas y al realizar la F asimilada nos dió un valor de $F^*=3.24 < 16.906$, $p < 0.05$. o sea, que existen diferencias significativas debidas al tratamiento pero al realizar la prueba de T de Welch que fue igual a 3.46 en ningún caso fue mayor, ya que se obtuvo 0.109, 2.695 y 2.00 para los valores obtenidos a las 5, 24 y 48 horas respectivamente, por lo que se considera que no existen diferencias

Cuadro 5

VALORES DE COLESTEROL TOTAL OBTENIDOS
 ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR 44mg/Kg
 DE TIABENDAZOL EN EQUINOS

POR VIA ORAL

NUMERO ANIMAL	0 HORAS	T R A T A M I E N T O	5 HORAS	24 HORAS	48 HORAS
1	130		115	90	101
2	137		146	165	133
3	135		180	137	112
4	128		185	144	119
5	110		112	115	126
\bar{X}	128		147.6	130.2	118.2
D.S.	9.570		30.923	25.670	11.088

Valores expresados en mg/ 100 ml.

Cuadro 6

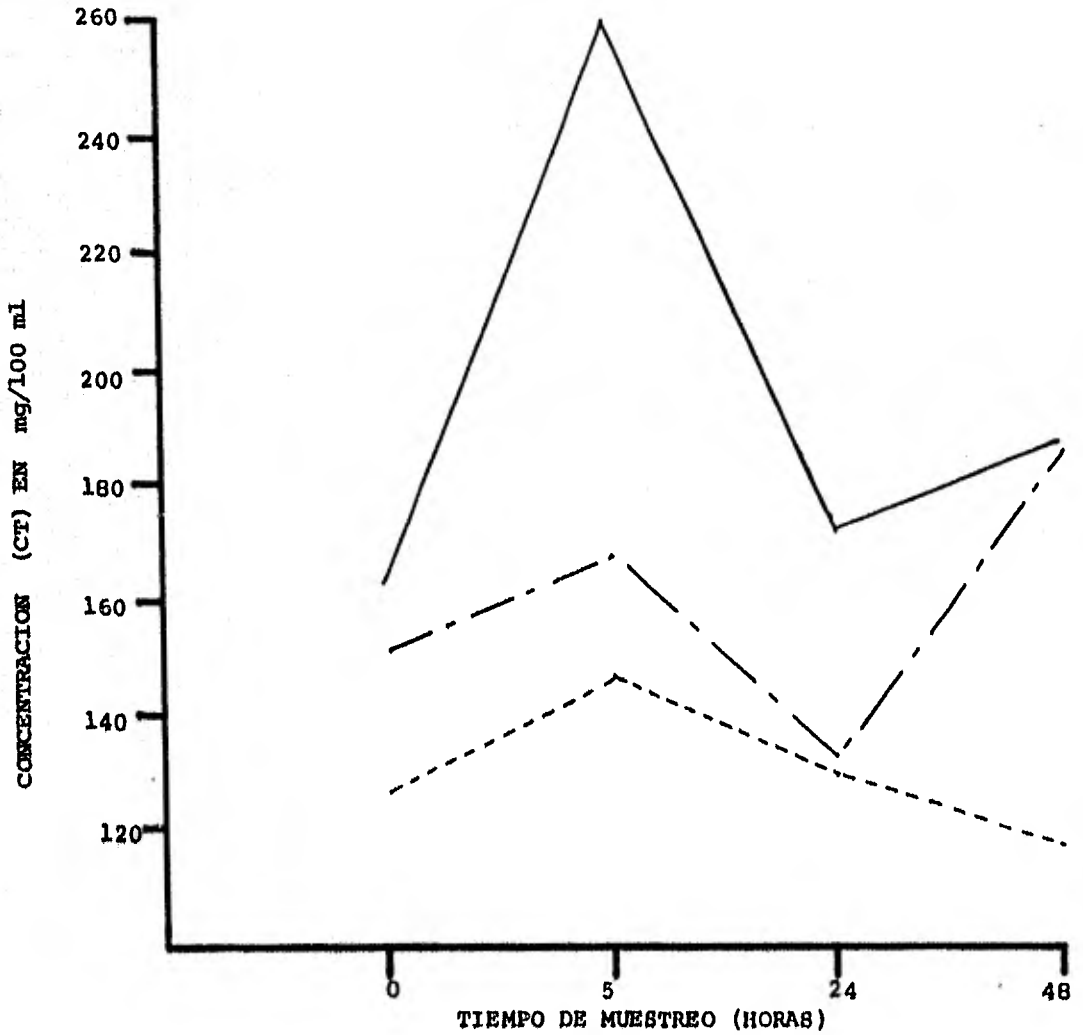
VALORES DE COLESTEROL TOTAL OBTENIDOS
 ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR 7.5mg/Kg
 DE PENBENDAZOL EN EQUINOS

POR VIA ORAL

NUMERO ANIMAL	0 HORAS	T R A T A M I E N T O	5 HORAS	24 HORAS	48 HORAS
1	130		137	112	171
2	139		185	135	121
3	135		171	128	212
4	153		169	180	241
5	205		169	112	182
\bar{X}	152.4		168.4	133.4	185.4
D.S.	27.390		16.752	24.976	40.410

Valores expresados en mg/100 ml.

CAMBIOS EN LOS NIVELES DE
COLESTEROL TOTAL EN SUEROS
DE EQUINOS BAJO TRATAMIENTO
CON BENZIMIDAZOLES.



————— OXIBENDAZOL
- - - - - TIABENDAZOL
- · - · - FENBENDAZOL

significativas en dichos valores comparandolos con los Basales a las 0 horas.

Siguiendo el mismo proceso estadístico se encontró que el tiabendazol (Cuadro 8), afecta significativamente los valores de proteína plasmática tanto a las 5 horas como a las 24 y 48 horas ya que la prueba de T de Dunnet fue igual a $3.24 < 7.376$, < 7.196 y < 6.976 respectivamente para 5, 24 y 48 horas con respecto a los valores obtenidos a las 0 horas.

En el caso del fenbendazol a dosis de 7.5 mg/kg de peso por vía oral (Cuadro 9), realizando la prueba de Bartlett y después de una F asimilada se encontraron diferencias significativas lo cual resultó en un valor de $F^* = 3.24 < 6.568$, $p < 0.05$, sin embargo, en la T de Welch se obtuvo lo siguiente: $3.46 > 2.708 > 1.666 > 1.025$, indicando que no existen diferencias significativas en los valores obtenidos a las 5, 24 y 48 horas respectivamente y que dicha diferencia en la F^* se debe a la sumatoria de efectos por lo que se considera no significativo (Ver Figura 4).

Cuadro 7

VALORES DE PROTEINA PLASMATICA OBTENIDOS
 ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR 15 mg/Kg
 DE OXIBENDAZOL EN EQUINOS

POR VIA ORAL

NUMERO ANIMAL	0 HORAS	T R A T A M I E N T O	5 HORAS	24 HORAS	48 HORAS
1	8.7		8	7.6	7.8
2	8.3		7.6	7.5	7.5
3	7.9		8.7	6.2	7.5
4	8.2		8	6.8	7.4
5	7		7.6	6.3	6.8
\bar{X}	8.02		7.98	6.88	7.4
D.S.	0.570		0.401	0.584	0.328

Valores expresados en gr/100 ml.

Cuadro 8

VALORES DE PROTEINA PLASMATICA OBTENIDOS
 ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR 44 mg/Kg
 DE TIABENDAZOL EN EQUINOS

POR VIA ORAL

NUMERO ANIMAL	0 HORAS	T R A T A M I E N T O	5 HORAS	24 HORAS	48 HORAS
1	8.3		8.3	8.2	7.6
2	7.5		7.8	7.8	7.5
3	7.7		7.9	7.9	7.7
4	8.1		8.3	8.5	8.1
5	7.9		8.8	7.8	8.2
\bar{X}	7.9		8.22	8.04	7.82
D.S.	0.282		0.354	0.272	0.278

Valores expresados en gr/100 ml.

Cuadro 9

VALORES DE PROTEINA PLASMÁTICA OBTENIDOS
ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR 7.5 mg/kg
DE FENBENDAZOL EN EQUINOS

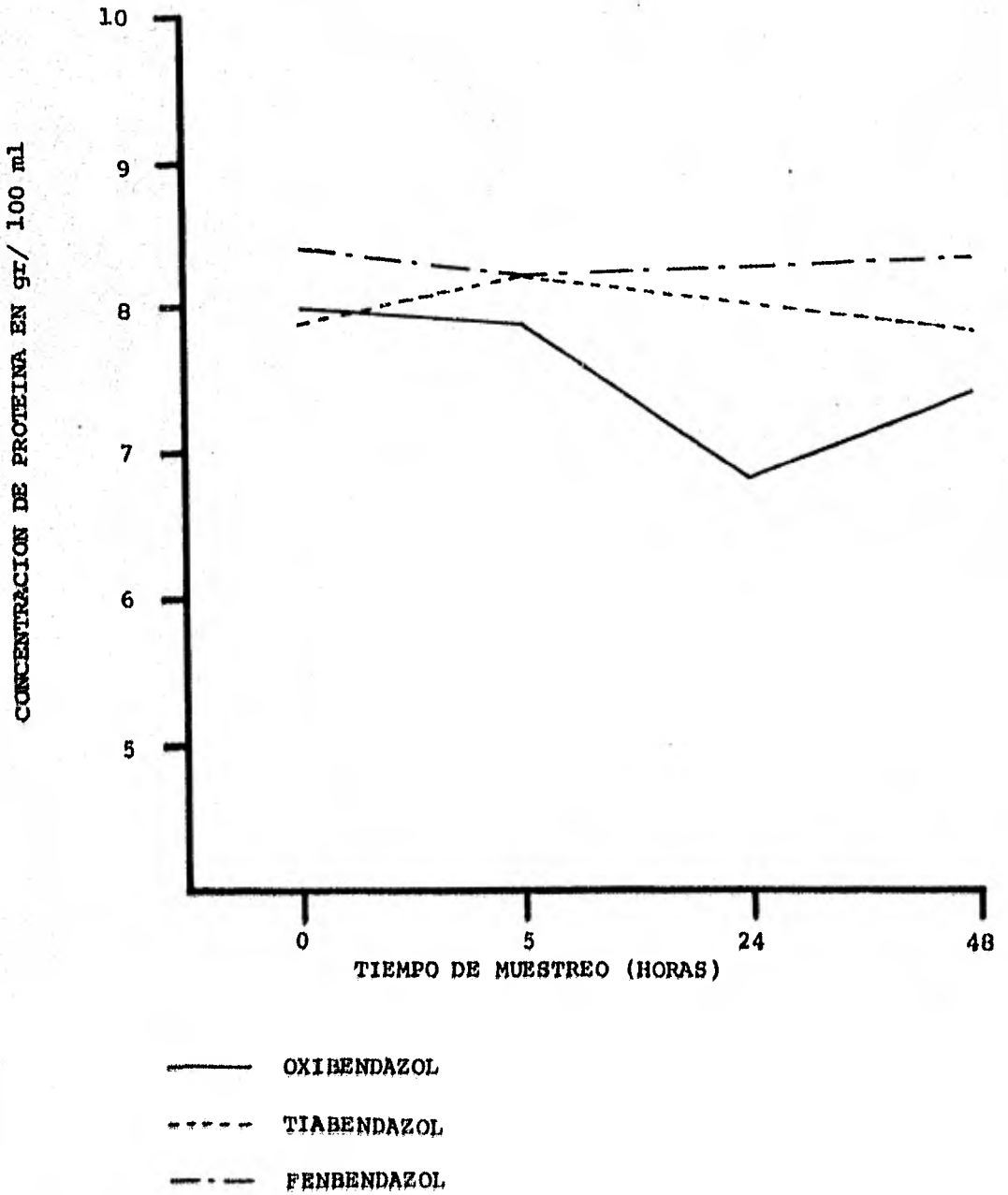
POR VIA ORAL

NUMERO ANIMAL	0 HORAS	T R A T A M I E N T O	5 HORAS	24 HORAS	48 HORAS
1	8.5		8.3	8.5	8.5
2	8.5		8.2	8.1	8.1
3	8.7		8.3	8.2	8.5
4	8.5		8.3	8.5	8.6
5	8.2		8.0	8.1	7.9
\bar{x}	8.48		8.22	8.28	8.32
D.S.	0.16		0.116	0.183	0.271

Valores expresados en gr/100 ml.

FIGURA 4

CAMBIOS EN LA CONCENTRACION
DE PROTEINAS PLASMATICAS EN
SUEROS EQUINOS BAJO TRATA--
MIENTO CON BENZIMIDAZOLES.



DISCUSION:

OXIBENDAZOL

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que la actividad de la TGOS no se modifica significativamente por acción del oxibendazol, sin embargo, como puede observarse en la Figura 2, existe una leve disminución de estos valores a las 5 horas, seguidos de un incremento a las 48 horas después de administrado el fármaco con respecto a los valores Basales. Theodorides et al. (21), menciona un incremento significativo de TGOS a los 5 días de administrar oxibendazol en bovinos, lo que difiere de nuestros resultados, ya que en dicho trabajo se administraron 50 y 75 mg/kg de peso durante 5 días y en nuestro estudio únicamente se utilizó una dosis de 15 mg/kg de peso, por lo que estas diferencias pueden deberse al cambio en el modelo experimental, a la diferencia de especie así como a la dosis y frecuencia de su acción.

En la Figura 3 se observa una elevación de los niveles séricos de colesterol total a las 5 horas posteriores a la administración de 15 mg/kg de oxibendazol retornando cerca del Basal a las 24 horas, debido a la carencia de información acerca del efecto del oxibendazol sobre los valores de CT, se establece aquí que este antihelmíntico eleva dichos valores a las 5 horas regresando a su nivel normal a las 24 horas postadministración en equinos.

La proteína plasmática no sufrió cambios significativos por acción de oxibendazol (15 mg/kg) a las 5, 24 y 48 horas postadministración ($p < 0.05$). Sin embargo, Theodorides et al. (21), reportan diferencias significativas en grupos de borregos medicados con 30 y 50 mg/kg de peso corporal durante 5 días. La divergencia de los resultados de este trabajo con el de Theodorides et al. (21), se pueden atribuir a las diferencias de especie y al modelo experimental que en ambos casos es diferente, no existen otros reportes referentes a la acción del oxibendazol sobre la concentración de proteína plasmática.

TIABENDAZOL

En la Figura 2 y el Cuadro 2 se puede observar que la actividad de la TGOS se eleva a las 5 horas, regresando a su nivel Basal a las 24 horas y elevándose nuevamente a las 48 horas después de administrar 44 mg/kg de peso de tiabendazol por vía oral con respecto al valor Basal, aunque ninguna de estas elevaciones fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$), sin embargo, Mendoza et al. (16), reportan que en la TGOS se eleva significativamente a las 5 horas después de administrar 110 mg/kg de peso corporal por vía oral en caninos, asimismo Butrón et al. (5), reportan que la TGOS se modifica significativamente a las 12 y 24 horas después de administrar tiabendazol a dosis de 100 mg/kg de peso corporal a bovinos Holstein por vía oral; nuestros resultados difieren de los reportados por Mendoza et al. (16) y Butrón et al. (5), probablemente a que ellos utilizaron en su diseño experimental caninos y bovinos respectivamente, así como una dosis elevada (110 mg/kg y 100 mg/kg).

El colesterol total no se modificó significativamente por la acción del tiabendazol a dosis de 44 mg/kg de peso, sin embargo, en la Figura 3 se muestra una disminución a las 24 horas seguido de un incremento notable a las 48 horas con respecto al nivel Basal, lo cual está de acuerdo con lo reportado por Butrón et al. (5), que afirman que el tiabendazol modifica significativamente los valores plasmáticos de CT tanto a las 12 horas como a las 24 horas posteriores a su administración utilizando bovinos y a una dosis de 100 mg/kg en su proceso experimental, lo que posiblemente explique dichas diferencias con respecto al presente estudio.

Mendoza et al. (16), reportan una disminución de los niveles séricos de colesterol total a las 5 y 48 horas de administrado el tiabendazol, lo cual no concuerda con nuestros resultados y probablemente sea debido a que ellos utilizaron caninos y una dosis de 110 mg/kg de peso corporal en su trabajo experimental, aunado a la escases de datos que refuerzen estos hallazgos, limita en cierta medida la probable explicación a las diferencias detectadas.

En la Figura 4 se observa la variación en la concentración de proteína plasmática, que en este caso fueron mínimos, sin embargo, al realizar el modelo estadístico se encontraron diferencias significativas a las 5, 24 y 48 horas ($p < 0.05$), lo cual no concuerda con lo reportado por Butrón et al. (5) en bovinos ya que estos investigadores afirman que el tiabendazol no modifica dichos valores a dosis de 100 mg/kg de peso.

FENBENDAZOL

En la Figura 2 se muestra la acción del fenbendazol (7.5 mg/kg) sobre la actividad de la TGOS, observándose una marcada elevación en los niveles de la misma a las 24 horas, descendiendo a su nivel normal a las 48 horas, sin embargo, debido al proceso experimental de este estudio no se determinó el tiempo en el regreso a su nivel Basal.

Las diferencias fueron significativas a las 24 horas con respecto al valor Basal ($p < 0.05$). Debido a la carencia de información de este antihelmíntico sobre la actividad enzimática de la TGOS, se considera en el presente estudio que el fenbendazol a dosis ya descrita eleva significativamente la actividad enzimática en la TGOS en equinos.

La figura 3 indica que los niveles de colesterol total sufren una elevación a las 48 horas con respecto al nivel Basal, sin embargo, este cambio no fue significativo estadísticamente ($p < 0.05$); a este respecto nos encontramos que tampoco existe información que nos pudiera orientar sobre la acción del fenbendazol en los niveles de colesterol total en suero de mamíferos.

Con respecto a los resultados obtenidos sobre la concentración de proteína plasmática (Figura 4) antes y después de la administración del fenbendazol a dosis de 7.5 mg/kg de peso corporal por vía oral en equinos, muestran que no hay cambios significativos ($p < 0.05$) a las 5, 24 y 48 horas con respecto al valor Basal; también en este parámetro no hay reportes que nos indiquen cambios en la concentración de proteínas plasmáticas por acción del fenbendazol,

CONCLUSIONES:

- 1.- El oxibendazol administrado a equinos en dosis de 15 mg/kg de peso corporal por vía oral:
 - a) No modifica significativamente la actividad enzimática de la transaminasa glutámico oxalacética a las 5, 24 y 48 horas postadministración.
 - b) Eleva significativamente el valor del colesterol total a las 5 horas de administrado ($p < 0.05$) pero no los modifica significativamente a las 24 y 48 horas postadministración.
 - c) No modifica significativamente la concentración de proteína plasmática a las 5, 24 y 48 horas.
- 2.- El tiabendazol a dosis de 44 mg/kg de peso corporal en equinos administrado por vía oral:
 - a) No modifica significativamente la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética a las 5, 24 y 48 horas postadministración.
 - b) No altera los valores de colesterol total en el suero a las 5, 24 y 48 horas después de haber administrado el fármaco.
 - c) Eleva significativamente ($p < 0.05$) los valores de proteínas plasmáticas a las 5 horas postadministración.
- 3.- El fenbendazol en equinos a dosis de 7.5 mg/kg de peso por vía oral:
 - a) Eleva significativamente la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética a las 24 horas de administrado el fármaco ($p < 0.05$) pero no los altera a las 5 y 48 horas.
 - b) No modifica significativamente los valores de colesterol total en el suero a las 5, 24 y 48 horas posteriores a su administración.
 - c) No altera la concentración de las proteínas plasmáticas a las 5, 24 y 48 horas seguidas a la administración del medicamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adam, S.E.: "A review of Drug Hepatotoxicity in Animals" Vet. Bulletin, 42: 683-689 (1972).
- 2.- Aherens, E.H.: "The economy of cholesterol in Man: Drug Effects" Adv. exp. Med. Biol., 26: 235, 137-145, 152-154 (1972).
- 3.- Benjamin, N.M.: "Outline of Veterinary Clinical Pathology" 4th, Iowa State University Press. pp. 36, 42, 131-134, Iowa (1976).
- 4.- Boyd, J.W.: "The Comparative Activity of Some Enzymes in Sheep, Cattle and Rats-Normal Serum and Tissue Levels and Changes During Experimental Liver Necrosis" Res. Vet. Sci., 3: 256-268 + 2 plate (1962).
- 5.- Butrón, R.A.: "Evaluación de la Interferencia Inducida por Tres Fármacos en Pruebas de Laboratorio Clínico en Bovinos". Tesis de Licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U.N.A.M., México, D.F. (1980).
- 6.- Coles, E.H.: "Veterinary Clinical Pathology", 1th edit., W.B. Saunders Company Philadelphia, pp. 124-129, (1967).
- 7.- Cornelius, C.E., Bishop, J., Switzer, J. and Rhode, E.A.: "Serum and Tissue Transaminase Activities in Domestic Animals"; Cornell Vet. 49: 6, 116-125 (1959).
- 8.- Cornelius, Ch.E.: "Serum Isocitric Dehydrogenase (SIC-D) Activites in Domestic Animals with Experimental Hepatic Necrosis and Equine Hepatopathy".; Cornell Vet., 51: 559-568 (1961).
- 9.- DiPalma, J.R.: "Farmacología Básica y Terapéutica Médica"; 1a. ed. Edit. La Prensa Médica Mexicana. p. 40; México, (1980).
- 10.- García, P.A.: "Elementos del Método Estadístico" 6a. ed., Edit. Textos Universitarios, U.N.A.M., México, (1972).
- 11.- Gayton, C.A.: "Textbook of Medical Physiology" 4th edit., W.B. Saunders Co. Philadelphia., pp. 816, Philadelphia, (1971).
- 12.- Hoe, C.M.: "Serum Transaminase and Liver Cell Damage" Vet. Rec., 73: 153-154 (1961).

- 13.- Jensen, D.: "Fisiología". 1a. ed., Edit. Nueva Editorial Interamericana. pp. 937-938, México, (1979).
- 14.- Lynch, M.J., Stanley, S.R., Mellor, L.D., Spare, P.D., Inwood, M.J.H.: "Métodos de Laboratorio". Ed. Interamericana, pp. 343-345, 384-391, 393, 406, 612, México, (1972).
- 15.- Mac Allister, A.R.: "Enzimas y Determinación de la Actividad Enzimática", 1a. ed. Edit. El Manual Moderno, S.A., pp. 31-43, México, (1975).
- 16.- Mendoza, A.L., Ocampo, C.L., Auró de O.A., Samano, L.H.: "Efecto de 3 Antihelmínticos sobre las Transaminasas y Colesterol Séricos en Caninos"; Veterinaria México, 12: 25-31 (1981).
- 17.- Merck-México, S.A.: "Clinical Laboratory". 11th of Medico Chemical Investigation Methods. E. Merck, Darmstadt, Federal Republic of Germany. pp. 974, 999-1015, Iowa, (1977).
- 18.- Meyer, J.L., Booth, N.H. and McDonald, J.E.: "Veterinary Pharmacology and Therapeutics". 4th. ed. Ames, Iowa State University Press. pp. 974, 999-1015. Iowa, (1977).
- 19.- Reitman, S. and Frankel, S.: "A Clorimetric Method for the Determination of the Serum Glutamic-Oxalacetic and Glutamic-Piruvic Transaminase". Amer. J. Clin. Pathol., 28: 56, (1957).
- 20.- Schalm, O.W.: "The Goldberg Refractometer or T.S. Meter". Calif. Vet., 19: 3, (1965).
- 21.- Theodorides, V.J.; DiCuollo, C.J.; Nawalinski, T.; Miller, C.R.; Murphy, J.R.; Freeman, J.F.; Killeen, J.C.; and Rapp, W.R.: "Toxicology and Teratologic Studies of Oxibendazole in Ruminants and Laboratory Animals". Am. J. Vet. Res., 38: 809-814 (1977).
- 22.- Wilkinson, J.H.: "Introducción al Diagnóstico Enzimático" 1a. ed., Edit. Toray, S.A. pp. 34-43, 134-151. Barcelona, (1965).