



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

DETERMINACION DEL FENOTIPO ACETILADOR EN LAS RAZAS
DE OVINOS DORSET Y TABASCO O PELIBUEY

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
BIBLIOTECA - UNAM

Tesis Profesional

Que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Presenta

RAUL SANCHEZ RIVERA



Asesores: Alfredo Butrón Ramírez
Hector Basurto Camberos
Eduardo Posadas Manzano
Antonio Ortiz Hernández

México, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**DETERMINACION DEL FENOTIPO ACETILADOR EN LAS RAZAS
DE OVINOS DORSET Y TABASCO O PELIBUEY**

**Tesis presentada ante la
Division de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la
Universidad Nacional Autónoma de México
para la obtención del título de
Médico Veterinario Zootecnista**

por

Raúl Sánchez Rivera

Asesor: Alfredo Butrón Ramírez

Coasesores: Hector Basurto Camberos

Eduardo Posadas Manzano

Antonio Ortiz Hernández

México, D.F.

1985

Con eterno agradecimiento

A MI MADRE:

Enriqueta Rivera Morales

A MIS HERMANOS:

Celestino

Jesús

Javier

Delia

por todo el amor y apoyo

recibido a lo largo de -
mi vida.

Con respeto y cariño

A MIS PADRINOS:

Profr. Jesús Velazco B. (finado)

y esposa

Profra. Antonia Vite

por sus recomendaciones, apoyo -
económico y tantas cosas recibi
das a lo largo de mi carrera.

A mis familiares más
cercanos:

Abuelita Liboria Morales

Tia Romana Rivera

Tio Miguel Rivera

Primos Rodolfo y Fidelia

por el apoyo moral y eco
nómico que siempre me --
brindaron.

**A ti LOURDES
por todo lo que
significas para mí.**

**A mis profesores y amigos
de la facultad, especialmente
al Dr. Alfredo Butrón Ramírez
Hugo Hernández Rodríguez y -
Argimiro López Najera.**

A MI JURADO:

**Dr. Teodomiro Romero Andrade
Dr. José Ignacio Sánchez
Dr. Humberto Rendón Fernández
Dr. Arturo Olguín y Bernal
Dra. Greta Ruíz Largo**

CONTENIDO

	pagina
RESUMEN.....	ii
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	12
CONCLUSIONES.....	13
LITERATURA CITADA.....	14

RESUMEN

SANCHEZ RIVERA RAUL. Determinación del Fenotipo Acetilador en las razas de ovinos Dorset y Tabasco o Pelibuey. (Bajo la dirección de: Alfredo Butrón Ramírez, Hector Basurto Camberos, Eduardo Posadas Manzano y Antonio Ortíz_ Hernández).

Con el presente trabajo se pretende observar la evidencia que nos permita inferir que, al igual que otras especies, los ovinos también poseen un determinante genético que afecta la velocidad de acetilación. Para lo cual - se trabajó con 30 animales: 15 de la raza Dorset y 15 de la raza Tabasco o Pelibuey; a los cuales se les administró Sulfamonometoxina a dosis de 20 - mg/kg de peso vivo por via endovenosa. Se les colectó una muestra de san-- gre a las 6 horas postadministración, dichas muestras fueron trabajadas en el laboratorio por el método de Bratton y Marshall modificado por Hammond, con el cual se obtiene el porcentaje de sulfonamida acetilada. Con el re-- sultado obtenido se puede clasificar a cada animal, tomando como base los_ parámetros utilizados para otras especies, que indican que los sujetos que acetilan más del 25 por ciento son acetiladores rápidos (R) y abajo de es-- te porcentaje acetiladores lentos (r).

En el presente estudio los resultados indican que los ovinos de la raza -- Dorset tienen una tendencia a ser acetiladores lentos en comparación con - la raza Tabasco.

La finalidad del presente trabajo es saber que habrá diferencias en fun--- ción al tiempo en que se tengan concentraciones terapéuticas adecuadas de_ sulfonamida en sangre, resultando a menudo que la actividad antimicrobiana será incierta debido principalmente a mala dosificación así como a los in-- tervalos de administración del fármaco.

INTRODUCCION

Las sulfonamidas son actualmente los agentes antibacterianos más usados en el mundo, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, debido principalmente a su bajo costo y relativa eficacia en algunas enfermedades bacterianas (19).

En la clínica de ovinos las sulfonamidas son antibióticos de uso común para tratar problemas como neumonías, oftalmia contagiosa, mastitis, pododermatitis, heridas superficiales, así como aditivo en el alimento para prevenir problemas como coccidiosis (3).

Las sulfonamidas poseen un amplio espectro antibacteriano puesto que atacan tanto a gérmenes gram (+) como gram (-) además de algunos protozoarios y ciertos virus patógenos al hombre. Salvo pocas excepciones hay una correlación directa entre su eficacia in vitro e in vivo. En general, las sulfonamidas ejercen solo un efecto bacteriostático, siendo esenciales los mecanismos de defensa celular y humoral del huésped para la erradicación total de la infección (11,13).

De acuerdo a la rapidéz de absorción y excreción, las sulfonamidas se clasifican en los cuatro grupos siguientes:

- 1.- Sulfonamidas de absorción y excreción rápida, como por ejemplo: Sulfisoxazole y Sulfadiazina.
- 2.- Sulfonamidas que se absorben rápidamente pero que se excretan lentamente, por ejemplo: Sulfametoxipiridazina, Sulfadimetoxina.
- 3.- Sulfonamidas no absorbibles por el tracto digestivo, útiles en las infecciones localizadas en el tracto intestinal como: Succinilsulfatiazol y Ftalilsulfatiazol.
- 4.- Sulfonamidas empleadas principalmente para propósitos especiales, por ejemplo: Sulfacetamida, Sulfisoxazole, etc. (11,13).

Las sulfonamidas son rápidamente absorbidas y distribuidas en los fluidos corporales (incluyendo sistema nervioso central, placenta y feto). (13, 19).

Todas las sulfonamidas se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas, particularmente a la albúmina. Para que esto ocurra intervienen diversos factores como la liposolubilidad del fármaco y su pK entre otros. Además de encontrar a las sulfonamidas unidas a proteínas plasmáticas, también se encuentran en la forma acetilada, unidas a proteínas tisulares, etc. (11,13,19).

Los fármacos en general, una vez dentro del sistema orgánico, sufren un proceso de biotransformación, con el cual pueden ser bioactivados, bioinactivados e incluso pueden no sufrir cambios en su actividad farmacológica (11,12,16,25).

Se entiende a la biotransformación como la serie de cambios conducentes a transformar un fármaco liposoluble en hidrosoluble, para facilitar su excreción. Estos cambios se logran mediante dos tipos de procesos o reacciones: Reacciones no sintéticas y Reacciones sintéticas o de conjugación; con el primer tipo de proceso, el complejo químico de la droga es alterado por oxidación, reducción, hidrólisis o combinación de estos, a esta fase de biotransformación le continúan los procesos sintéticos o reacciones de conjugación, en los que el compuesto resultante, que posee un grupo apropiado o "centro de conjugación" como sería un carboxilo, hidroxilo, amino o sulfhidrilo, se une a un agente conjugante tales como: ácido glucurónico, sulfatos, acetatos (que es el caso de la acetilación), metilos, aminoácidos, etc. (1,4,5,11,12,13,16).

Un elevado porcentaje de sulfonamidas (80 a 87%) sufren una conjugación con Acetil CoA y de esta manera son excretadas por vía urinaria. El -

resto sufre oxidación del anillo benzénico u otro anillo heterocíclico dando compuestos que serán hidroxilados y finalmente conjugados con ácido glucurónico o con acetatos (5,11,12,16,25).

Se ha demostrado que el proceso de acetilación se lleva a cabo por enzimas, que están localizadas en la fracción soluble del hepatocito y que han sido también encontradas en otros tejidos, por ejemplo: células de la mucosa gastrointestinal. El metabolito acetilado resultante carece de actividad bacteriostática (7).

El grado de acetilación varía con las distintas especies en orden decreciente la tasa de acetilación va de la vaca, al conejo, oveja, caballo y finalmente el gato. Se sabe que el perro es deficiente para llevar a cabo el proceso de acetilación. Tanto las sulfonamidas libres como las acetiladas, se eliminan por la vía renal, en la bilis, en las secreciones intestinales, el sudor y la leche (1,4,5,11,12,16,17,18,26).

Los estudios sobre el control genético que existe en la acetilación de las sulfonamidas, isoniazida, nitrazepam, etc., en diferentes especies como son : primates, pichones, ratas, conejos y gallinas; indican claramente que existen dos alelos autosómicos en un solo locus que controlan esta ruta metabólica y se identifican como R(rápido) y r (lento) y que esto no puede ser atribuido a diferencias en el volumen de distribución del fármaco ni a diferencias en el sexo, raza o peso de los animales (2,6,8,9,10,15,20,21,22,23,26, 27).

La importancia clínica que tiene conocer el fenotipo acetilador de los individuos, es saber que habrá diferencias en función al tiempo que se puedan tener concentraciones terapéuticas adecuadas de sulfonamidas en la sangre (concentración mínima inhibitoria). El desconocimiento del fenotipo acetilador de un paciente, resulta a menudo en que la actividad antimicrobiana

de la sulfonamida sea incierta debido principalmente a la mala dosificación, así como también a los intervalos de administración del fármaco, favoreciendo la resistencia bacteriana y como consecuencia fracaso en la terapia instituida (11,19).

El conocimiento de las diferencias en el metabolismo de estas drogas -- que son controladas genéticamente en el conejo, ratas, primates, gallinas, - etc., pueden ser de gran valor en la investigación de las variaciones metabólicas que pueden existir también en otras especies aún no estudiadas y que - podrían aportar importantes conocimientos sobre la respuesta farmacológica - (2,9,10,21).

Aún no se ha determinado si los ovinos tienen variaciones en la velocidad de acetilación, pero se puede inferir que, al igual que en otras especies existe un determinante genético para controlar la velocidad de acetilación - de las drogas tales como las sulfonamidas,

HIPOTESIS

Debido a la influencia genética en la velocidad de acetilación reportada en otras especies, se infiere que en los ovinos pueden existir grupos raciales que acetilan más rápido que otros.

OBJETIVOS

- 1.- Observar el comportamiento de los ovinos en cuanto a la velocidad de acetilación de la sulfonamida para así poder inferir si esta ruta metabólica está controlada genéticamente al igual que en otras especies.
- 2.- De existir diferencias en la velocidad de acetilación, determinar hacia qué comportamiento (rápido o lento) hay tendencia entre las dos razas de ovinos en estudio.

MATERIAL Y METODOS

En el presente trabajo se utilizaron borregos que se explotan bajo confinamiento absoluto, pertenecientes al Centro Ovino del Programa de Extensión Agropecuaria de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, localizado en Topilejo, D.F. a 19°latitud Norte y 99°latitud Oeste a 2760 msnm. En la re---gión predomina el clima templado subhúmedo, con una temperatura media de 10°C y una precipitación pluvial de 800 a 1200 mm anuales.

Se utilizaron 15 ovinos de la raza Tabasco con una edad aproximada de 2 años y con un peso entre 35 y 40 kg, así como 15 ovinos Dorset con una edad -aproximada de 1 año y un peso de 30 a 35 kg. Se alojaron en tres corrales pa-
ra 10 animales cada uno donde se les alimentó con concentrados a base de gra-
no y heno de avena con agua y sales minerales a libre acceso durante un perio-
do de adaptación de 15 días previos a la realización del experimento; 12 ho--
ras antes del ensayo se suspendió el alimento.

Se aplicó por vía intravenosa (i.v.) Sulfamonometoxina a dosis de 20 mg_ por kilogramo de peso corporal. Se obtuvieron 3 ml de sangre a las 6 horas --
después de la administración de la sulfonamida (23).

Las muestras sanguíneas fueron colectadas en tubos que contenían ácido -
etilendiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante.

Durante el transcurso de las 24 horas siguientes a la extracción de las_
muestras sanguíneas se hicieron determinaciones por duplicado de la concentra_
ción de sulfonamida libre (F) y sulfonamida total (T) en plasma, siguiendo la
metodología descrita por Bratton y Marshall modificada por Hammond (9,14).

Las mediciones de la concentración de Sulfamonometoxina en plasma se rea-
lizaron utilizando un espectrofotómetro marca Karl Zeiss*mod. PM2-DL, a 545 -

nanómetros de longitud de onda (9,14).

Una vez obtenidos los valores de densidad óptica correspondientes a sulfonamida libre y total a las 6 horas postadministración (4,5,7,16,23,24), se procedió a calcular el porcentaje de sulfonamida acetilada mediante la siguiente fórmula:

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

De acuerdo con lo que reporta la literatura (8,9,20,23,26).

Una vez obtenido el porciento de acetilación, se clasificaron por raza al total de animales muestreados en: Acetiladores lentos y rápidos tomando como base los parámetros utilizados para conejos, humanos, gallinas, etc., que indican que los sujetos que acetilan más del 25 por ciento de la sulfonamida en 6 horas se consideran acetiladores rápidos (R) y los que se encuentran por debajo de este valor se consideran como acetiladores lentos (r) (2,8,10,21,23).

* Karl Zeizz de México, S.A.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se presentan en los cuadros 1 y 2 en donde se describen valores de sulfonamida libre (F), sulfonamida total (T) y porcentaje de acetilación para las razas Dorset y Tabasco respectivamente.

En la población muestreada de ovinos Dorset se encontró que el 33.33% son acetiladores rápidos y el 66.66% restante son acetiladores lentos, mientras que en la población de ovinos Tabasco se encontró 53.33% de acetiladores rápidos y 46.66% de acetiladores lentos.

De los resultados obtenidos se desprende la evidencia que nos indica claramente que si hay diferencia en la velocidad de acetilación entre los ovinos y que esto puede ser debido a un determinante genético como se ha demostrado en otras especies.

CUADRO 1. PORCENTAJE DE ACETILACION EN SUERO
DE OVINOS DORSET OBTENIDO A LAS -
6 HORAS POSTADMINISTRACION DE SUL-
FAMONOMETOXINA.

NO. BORREGO	SULFA LIBRE (F) DENS.OPTICA	SULFA TOTAL (T) DENS.OPTICA	% DE SULFA ACETILADA
1	.024	.025	4.0 *
2	.075	.080	6.25 *
3	.013	.014	7.14 *
4	.012	.013	7.69 *
5	.009	.010	10.0 *
6	.014	.016	12.5 *
7	.013	.016	18.75 *
8	.010	.012	20.0 *
9	.015	.019	21.05 *
10	.015	.020	25.0 *
11	.012	.017	29.41 **
12	.013	.019	31.57 **
13	.014	.039	34.24 **
14	.015	.057	73.68 **
15	.014	.087	83.9 **

* ACETILADORES LENTOS (66.66%)

** ACETILADORES RAPIDOS (33.33%)

CUADRO 2. PORCENTAJE DE ACETILACION EN SUERO
DE OVINOS TABASCO OBTENIDO A LAS -
6 HORAS POSTADMINISTRACION DE SUL-
FAMONOMETOXINA.

NO. BORREGO	SULFA LIBRE (F) DENS.OPTICA	SULFA TOTAL (T) DENS.OPTICA	% DE SULFA ACETILADA	
1	.053	.057	7.01	*
2	.017	.019	10.52	*
3	.013	.015	13.33	*
4	.013	.016	18.75	*
5	.012	.015	20.0	*
6	.018	.023	21.7	*
7	.007	.009	22.22	*
8	.011	.016	31.25	**
9	.013	.022	40.9	**
10	.013	.023	43.47	**
11	.024	.066	63.63	**
12	.021	.068	69.11	**
13	.034	.118	71.18	**
14	.013	.049	73.0	**
15	.013	.077	83.11	**

* ACETILADORES LENTOS (46.66%)

** ACETILADORES RAPIDOS (53.33%)

DISCUSION

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo se puede inferir que probablemente en los ovinos la velocidad de acetilación está controlada genéticamente lo cual concordaría con lo reportado para otras especies siendo posible de esta manera clasificarlos en acetiladores rápidos y lentos (2,7,9,21,25).

Cabe hacer notar que en el presente estudio se observó una tendencia acetiladora lenta en los ovinos Dorset lo cual puede representar un factor que explique la variación en la respuesta a la quimioterapia instituida en diferentes razas que no pueden ser atribuidas a las características propias de la sulfonamida empleada.

Al existir diferentes velocidades de acetilación, es factible considerar que las concentraciones mínimas inhibitorias en sangre, no serán homogéneas dentro del rebaño, por lo que se hace pertinente evaluar las capacidades de acetilación en los animales en los que se utilizan fármacos que siguen esta vía de inactivación.

CONCLUSIONES

- 1.- Se infiere que en ovinos existe diferencia en la velocidad de acetilación y que probablemente esté determinada genéticamente, ya que se -- pueden dividir en acetiladores rápidos y lentos en u a misma raza.
- 2.- La población muestreada de ovinos Dorset presentó mayor frecuencia de individuos acetiladores lentos, mientras que los ovinos de la raza Ta basco presentaron una frecuencia un poco mayor de acetiladores rápi-- dos.
- 3.- El conocimiento de que la velocidad de acetilación puede ser diferen te entre individuos contribuye a que la práctica de la Medicina Vete- rinaria sea menos empírica.
- 4.- Es conveniente realizar investigaciones dentro de este mismo concepto con poblaciones mayores de individuos a los utilizados en el presente estudio.

LITERATURA CITADA

1. Alexander, F.: Introducción a la Farmacología Veterinaria., 3a. ed., Editorial Acribia, España, 1976.
2. Bárcenas, R.M.: Determinación del Fenotipo Acetilador en las razas__ de conejos Nueva Zelanda y California. Tesis de Licenciatura. Fac. _ Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autonoma de México, México, D. F., 1984.
3. Belschner, H.G.: Sheep management and diseases., 8th. ed. Halstead _ Press, Sydney, Australia, 1966.
4. Beville, R.F.: Sulfonamides. In Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5th. ed. Booth, N.H.; McDonald, L.E., Iowa State University _ Press, USA, 1982.
5. Brander, G.C.; Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary Applied ____ Pharmacology and Therapeutics. 4th. ed., Baillieri Tindall, London, 1982.
6. Chapron, J.D.; Kramer, A.P. and Mercik, A.: Kinetic Discrimination _ Acetylation Phenotypes. Clin. Pharmacol. Ther., 27 (1): 104-113, (1980).
7. Evans, D.P.: Genetic Variation in the Acetylation of Isoniazid and _ other Drugs. An. N.Y. Acad. Sci., 723-733, (1968).
- 8.. Evans, D.P.: An Improved and Simplified Method of Detecting the Acetylator Phenotypes., J. Med. Genet., 6: 405-407, (1969).
9. Frimoyer, W.J. and Jacox, R.F.: Investigation Of the Genetic Control of Sulfadiazine and Isoniazid Metabolism in the Rabbit. J. Lab. and Clin. Med., 62: 891-904, (1963).
10. Frimoyer, W.J. and Jacox, R.F.: Studies of Genetically Controlled _ Sulfadiazine Acetylation in Rabbit Livers: Possible Identification _ of the Heterozygous Trait., J. Lab. and Clin. Med., 62: 905-909, _ (1963).

11. Fuentes, V.O. y Sumano, L.H.: Farmacología Veterinaria., 2a. ed.,
Fuentes, V.O. y Sumano, L.H., México, D.F., 1982.
12. Goldstein, A.; Aronow, L. and Kalman, S.M.: Principles of Drug Ac-
tion, the Basis of Pharmacology., 2a. ed., A Willey Biomedical _
Health Publication, E.U.A., 1974.
- 13.. Goodman, A; Goodman, L.S. y Gilman, A.: Las Bases Farmacológicas
de la Terapéutica., 6a. ed., Panamericana., México, 1982.
14. Hammond, K.B.: Drug and Children: Methods for Therapeutic Monito-
ring., Clin. Toxic., 10: 159-183 (1977).
15. Karim, A.K. and Evans, D.P.: Polimorphic Acetylation of Nitrazepam.,
J. Med. Genet., 13: 17-19 (1976)
16. Levine, R.R.: Pharmacology Drugs Action and Reactions., 1st. ed.
Little, Brown and Company., U.S A. 1973.
17. Linkheimer, W.H.; Stelzenberg, S.J. and Wozniak, L.A.: The Pharma-
cology of Sulphaethoxypyridazine in the Heifer., J. Pharmacol.
Exptl. Ther., 149: 280-287 (1965).
18. Luna, B.A.: Contribución al Estudio de la Farmacocinética de las_
Sulfas en la leche de cabras en producción., Tesis de Licenciatura
Fac. Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, -
México, D.F. 1983.
19. Meyers, F.H.; Jawetz, E. and Goldfien, A: Review of Medical Phar-
macology., 7a. ed.,Lange Medical Publications., Drawer Los Altos_
California, 1980.
20. Olson, W.; Micelli, J. and Weber, W.: Dose Dependent Changes in_
Sulfamethazine Kinetics in Rapids and Slow Isoniazid Acetylators.,
Clin. Pharmacol. Ther., 2: 206-211 (1978).

21. Ornelas, G.J.: Influencia Genética en la Velocidad de Acetilación en dos razas de aves (ligeras y semipesadas). Tesis de Licenciatura., _
Fac. Med. Vet. y Zoot., Universidad Nacional Autónoma de México, Mé-
xico, D.F. 1984.
22. Peters, J.H.; Gordon, G.R. and Brown, P: Studies on the Metabolism _
of Isoniazid in Subhuman Primates., Proc. Soc. Exper. Biol. Med.,
120: 570-579 (1965).
23. Rao, K.V.; Mitchison, D.A.; Nair, N.G.; Prema, R. and Tripathy, S.P.:
Sulphadimidine Acetylation Test for Clasification of Patients as Slow
and Rapid Inactivaters of Isoniazid., Br. Med. J., 2: 495-497 (1974).
24. Schroeder, H.: Simplified Method for Determining Acetylator Phenotype.
Br. Med. J., 3: 506-507 (1972).
25. Schroeder, H. and Evans, D.P.: The Polymorphic Acetylation of Sulpha-
piridine in Man., J. Med. Genet., 9: 168-171 (1972).
26. Sunahara, S.; Urano, M. and Kawait, K.: Biochemical and Genetical _
Studies on Isoniazid Metabolism., Nat. Chest. Hosp. Annual Report.,
Tokio, (1963).
27. Wendel, W.W. and Brenner, W.: A Filter Paper Method for Determining
Isoniazid Acetylator Phenotype. Am. J. Hum. Genet., 26: 467-473 _
(1974).