



Evaluación de los niveles de calcio sérico tras la aplicación de oxitetraciclina a bovinos en Antioquia

Raúl I. Mazo Velásquez

Medico veterinario especialista en medicina bovina, docente Facultad de Medicina veterinaria, Grupo GINVER, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.
raul.mazo@uniremington.edu.co

Carlos E. Delgado Jiménez

Microbiologo y laboratorista clínico, Esp. MSc, docente Facultad de Medicina veterinaria, Grupo GINVER, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

Ana Lucia Castaño Gonzalez

Microbiologo y laboratorista clínico, docente Facultad de Medicina veterinaria, Grupo GINVER, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

Sebastián Briceño González

Estudiante de la Facultad de Medicina veterinaria, Grupo GINVER, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

Evaluación de los niveles de calcio sérico tras la aplicación de oxitetraciclina a bovinos en Antioquia

Resumen

La Oxitetraciclina (OTC) puede formar quelatos con el calcio dando lugar a posibles modificaciones farmacocinéticas, debido a esto cuando se aplica vía intravenosa rápida puede causar hipotensión y colapso súbito. Esto sumado a que es un medicamento de uso común, fácil consecución y un bajo costo, lo convierte en uno de los fármacos más usados en las ganaderías de Colombia. Conociendo esto se desarrolla una investigación para evaluar los niveles de calcio sérico antes y después de la aplicación de Oxitetraciclina a bovinos, en el departamento de Antioquia.

Se tomó una muestra de sangre inicial a siete bovinos en un tubo con heparina de litio, para establecer los niveles de calcio antes de la aplicación, luego por esta misma vía se administró una dosis de Oxitetraciclina equivalente a 10 mg/kg diluidas en solución salina de 500 ml, vía intravenosa, lenta. Una vez finalizado este proceso, se tomó la primera muestra pos aplicación usando el mismo catéter, a los 10, 20 y 30 minutos. Luego fueron procesadas siguiendo el protocolo establecido por el laboratorio de la Clínica Veterinaria Remington.

Se pudo concluir que los niveles de calcio tras la aplicación de la Oxitetraciclina a pesar de presentar un cambio aparente entre la muestra basal y la muestra uno pos tratamiento, no fue significativo para este estudio.

Palabras clave: Quelante, hipotensión, calcio ionizado, colapso súbito.

Evaluation of Serum Calcium Levels After the Application of Oxytetracycline to Cattle in Antioquia

Abstract

Oxytetracycline (OTC) can form chelates with calcium leading to possible pharmacokinetic modifications, due to which when applied rapidly intravenous can cause hypotension and sudden collapse. This, added to the fact that it is a commonly used medicine, easy to obtain and low cost, makes it one of the most used in Colombian livestock. Knowing this can develop a research to evaluate calcium levels before and after the application of Oxytetracycline to cattle, in the department of Antioquia.

An initial blood sample was taken from seven cattle in a tube with lithium heparin, for the calcium levels before the application, then by this same route a dose of Oxytetracycline equivalent to 10 mg / kg diluted in saline solution was administered. 500 ml, intravenous, slow. Once this process was finished, the first sample after application was taken using the same catheter, at 10, 20 and 30 minutes. Then they were processed following the protocol established for the laboratory of the Remington Veterinary Clinic.

It was concluded that the calcium levels for the application of Oxytetracycline despite presenting an apparent change between the baseline sample and the sample of one of the cases, was not significant for this study.

Palabras clave: *Chelation, hypotension, ionized calcium, sudden collapse*

INTRODUCCIÓN

La Oxitetraciclina (OTC) puede formar quelatos con el calcio y con otros metales dando lugar a posibles modificaciones farmacocinéticas, debido a esto cuando se aplica vía intravenosa rápida puede causar hipotensión y colapso súbito. En la presente investigación, después de una revisión bibliográfica, se realizó trabajo de campo analizando los niveles de calcio tras la aplicación del este antibiótico, con el fin de evaluar los posibles cambios fisiológicos en relación al calcio sérico y considerar las posibles consecuencias. El calcio es un mineral esencial en todos los seres vivos, participando en la mayoría de las reacciones de la coagulación sanguínea, en la regulación de la excitabilidad de las fibras musculares, contracción muscular, permeabilidad de membrana, conducción nerviosa y secreción láctea (Scaglione, 2006; Dorinha and Kebraab, 2010). Este catión se puede ver afectado tras la aplicación de ciertos medicamentos con efecto quelante del mismo, como es el caso de las tetraciclinas.

La Oxitetraciclina (OTC) es uno de los antibióticos más usados en el campo y de uso indiscriminado en la ganadería bovina por su amplio espectro. Estos son fuertes agentes quelantes y ambas propiedades antibacterianas y farmacocinéticas están influenciadas por la quelación de iones metálicos. Además, las tetraciclinas pueden unirse al calcio, reduciendo su biodisponibilidad (Dupuy Mateos, 2016). La realización de estudios de la interacción fármaco-catión puede ayudar al conocimiento y prevención de enfermedades metabólicas que conllevan a altos costos en la producción.

En el ganado lechero, uno de los análisis bioquímicos que se debe tener en cuenta es la determinación del Calcio (Ca^{++}) en el suero sanguíneo, cuyos valores deben ser normales para evitar la presencia de patologías como hipocalcemia, las cuales causan importantes pérdidas económicas en las ganaderías (Quezada, 2011). El Ca^{++} es uno de los cinco minerales más abundantes del organismo. Los niveles normales de calcio ionizado en sangre venosa de vaca son de 4.3-5.1 mg/dl (1.06-1.26 mmol/L), y en suero, de 4.2-3.2 mg/dl (1.05-0.80 mmol/L) en la hipocalcemia ligera, de 3.2-2 mg/dl (0.79-0.50 mmol/L) en la hipocalcemia moderada y <2 mg/dl (<0.50 mmol/L) en la hipocalcemia grave. También se encontraron valores de referencia de calcio en novillas Holstein puras de 16-20 meses de: $9,4 \pm 2,9$ y calcio en sangre fue: $7,4 \pm 0,4$ (Quezada, 2011). Este catión se ve afectado por la aplicación de algunos fármacos con efecto quelante, como las tetraciclinas, reduciendo su biodisponibilidad (Dupuy

Mateos, 2016). La inyección intravenosa (IV) rápida de una tetraciclina puede causar hipotensión y colapso súbito. Esto parece estar relacionado con la capacidad de las tetraciclinas de quelar iones calcio. (Kahn, et al. 2007).

Estos medicamentos, son quizás los más utilizados en la ganadería bovina por su amplio espectro, fácil consecución y costo en el mercado (Benavente Nahuelpan, 2013).

Con este estudio se busca demostrar que los niveles de calcio sérico disminuyen tras la aplicación de estos fármacos pudiendo provocar patologías o complicaciones concomitantes a la enfermedad que se esté tratando con este antibiótico común. Atribuyéndole este efecto a los poderes quelantes de este. Permitiendo reevaluar los tratamientos y recomendaciones a la hora de formular o usar el producto, disminuyendo efectos negativos en la salud, producción y reproducción en-*+ estos animales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Cuasiexperimental en 7 bovinos de la Corporación Universitaria Remington Sede Santa Elena.

Métodos. se les realizó venopunción con catéter de calibre adecuado según el tamaño del bovino este se fijó en la vena yugular externa, previa tricotomía de la zona y desinfección (yodo-alcohol-yodo) para tomar una muestra inicial en un tubo con heparina de litio (tapa verde) con el fin de establecer los niveles de calcio antes de la aplicación del medicamento, luego por esta misma vía se administró una dosis de Oxitetraciclina equivalente a 10 mg por kilogramo de peso vivo del animal diluida en solución salina, con venoclisis de macrogoteo, lento. Una vez finalizada la aplicación se tomó la primera muestra pos aplicación usando el mismo catéter a los 10 minutos, y así dos veces más al minuto 20 y 30 pos aplicación.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis univariado donde se reportan frecuencias absolutas, relativas y medidas de resumen según su naturaleza y nivel de medición, los datos atípicos fueron evaluados por el método gráfico. Para evaluar la correlación entre las variables cuantitativas se utilizaron las pruebas de Pearson y Spearman, según su distribución, esta última evaluada por la prueba de Shapiro-Wilk; todo lo anterior con un nivel de significación de 0,05.



RESULTADOS

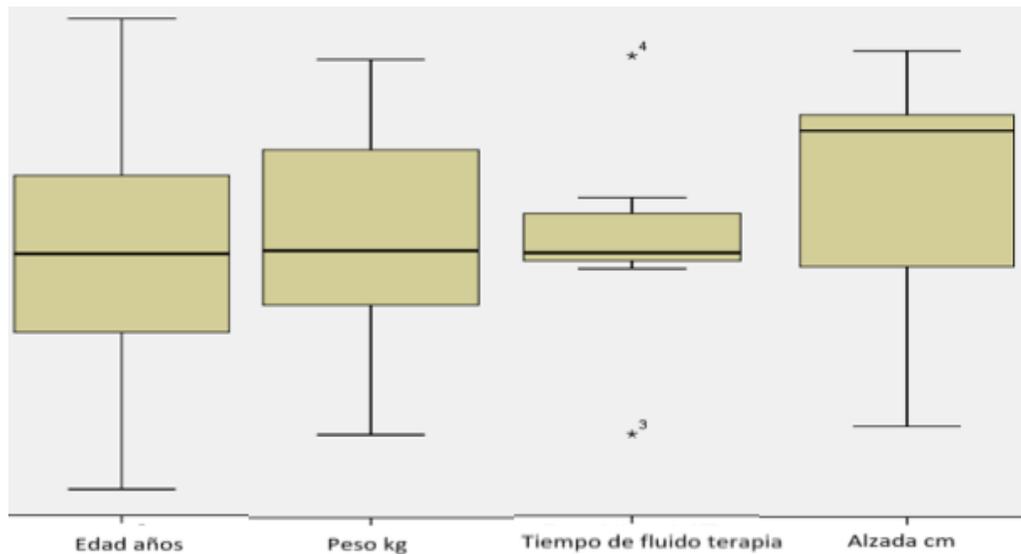
Tabla 1.

VARIABLES	MEDIA	ICI	Intervalos de confianza 95%		Shapiro-Wilk
			ICS	sig.	
Edad (año)	2.5	1.5	3.5		0.663
Peso kg	216.1	114.7	317.5		0.933
Condición Corporal (1-5)*	3.8	3.5	3.75		0,001†
Tiempo fluidoterapia ATB	31.4	18.3	44.5		0.392
Alzada cm	106.9	91.6	122.2		0.406

* Mediana - Percentil 25% - Percentil 75%
 † Variable con distribución no normal

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 1.



Fuente: Elaboración propia

Tabla 2.

VARIABLES	%	VARIABLES	%
Sexo (n=7)		Micción (n=7)	
Macho	42.86	Si	57.14
Hembra	57.14	No	42.86
Color (n=7)		Hipersalivación (n=7)	
Negro/cafe	14.29	Si	
	28.57	No	71.43
Negro/blanco	28.57	Preñez (n=7)	
Negro	28.57	Si	
Negro/blanco/cafe	14.29	No	71.43
	28.57	Defecación (n=7)	
Café	14.29	Si	14.29
Raza (n=7)		No	85.71
Holstein	57.14		
Jersey	14.29		
Jerhol	28.57		

Fuente: Elaboración propia

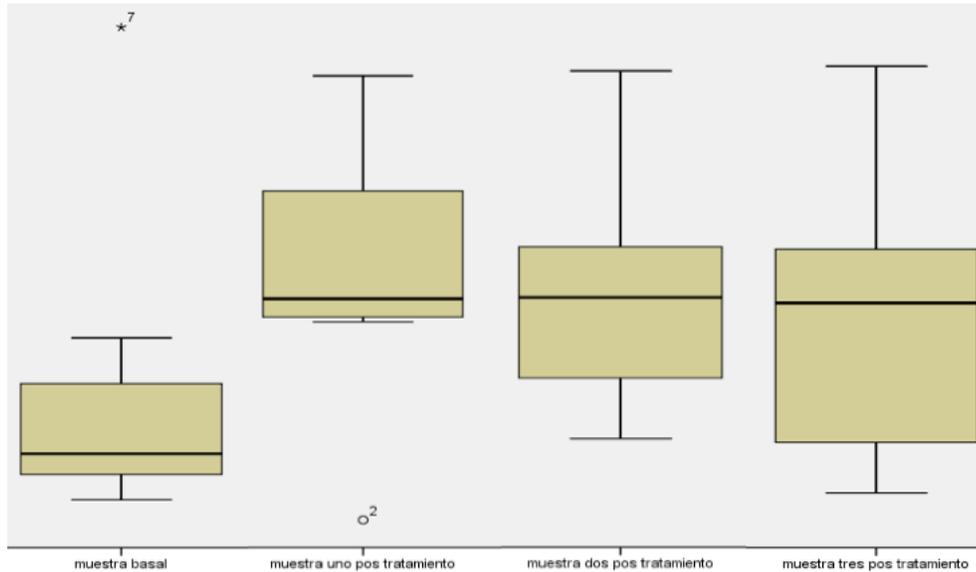
Tabla 3.

VARIABLES	MEDIA	ICI	Intervalos de confianza 95%		Shapiro-Wilk
			ICS	sig.	
Muestra basal*	4.9	4.6	6.6		0,004†
Muestra uno pos tratamiento	6.003	2.850	9.155		0.739
Muestra dos pos tratamiento	5.286	4.117	6.455		0.677
Muestra tres pos tratamiento	6.015	4.562	7.468		0.597

* Mediana - Percentil 25% - Percentil 75%
 † Variable con distribución no normal

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2.



Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

El análisis de las variables cualitativas en este estudio permitió caracterizar la población encontrando que la mayoría de animales evaluados fueron hembras, de color negro y blanco de la raza Holstein, no gestantes y cuya aplicación del medicamento no generó en ellos micción, defecación, ni hipersalivación y no se encontró nivel de asociación entre estas variables y los resultados del análisis de calcio sérico evaluado antes y después del tratamiento (tabla 2).

Cuando se analizan las variables cuantitativas se observa que todas presentaron un comportamiento normal a excepción del tiempo de administración del medicamento (fluido terapia antibiótica) donde se observaron valores extremos debido al peso tan variable de los pacientes (48 kg – 366 kg). En cuanto a las correlaciones de las variables que tuvieron comportamiento normal se determinó que la edad es directamente proporcional con la alzada en centímetros ($r=0,905$; $p=0.005$), al igual que el peso y la alzada ($r=0,921$; $p=0.003$), la condición corporal con respecto al tiempo de duración del tratamiento (tiempo de fluido terapia) fueron directamente proporcionales ($r= 0.819$; $p= 0.024$). Se pudo establecer una correlación positiva entre la muestra uno post-tratamiento y la muestra dos post-tratamiento donde se observa que si el resultado de la muestra uno era alto el de la muestra dos también lo era ($r= 0.763$; $p= 0,046$), en cuanto a las variables que presentaron un comportamiento no normal se analizó



que la muestra basal es directamente proporcional a la muestra dos por tratamiento, donde si en la primera los niveles de calcio eran altos, en la segunda se comportaban de igual manera ($r= 0,786$; $p= 0.036$).

En relación a los resultados de los niveles del calcio se pudo establecer que a pesar de observarse una diferencia aparente entre el muestreo basal y la primera muestra post- tratamiento, la diferencia no fue significativa para este estudio (grafico 2). Las demás muestras pos tratamiento se mantuvieron dentro de la mediana, solo la muestra basal mostro datos atípicos donde uno de los pacientes tuvo altos niveles de calcio y su disminución post-tratamiento fue progresivo, comportándose igual a lo reportado por Haji en el 2012. En los demás animales muestreados los resultados se comportaron de forma contraria a lo obtenido por este autor.

No se demostró por medio de esta investigación que los animales presenten signos de hipocalcemia, ni colapso súbito asociado a las variables evaluadas, a pesar de que existe evidencia que la dosis de OTC utilizada genera colapso súbito que responde a reposición con la aplicación de Calcio intravenoso (N. Gyrd-hansen, 1981) y que reducen los niveles de calcio de forma significativa tras la aplicación de Oxitetraciclina venosa e intramuscular (Haji Hajikolai, 2012). Otro estudio realizado en ovejas mostró que el calcio sérico no se reduce de forma significativa ($p=> 0,01$), mientras que el calcio ionizado en sangre total presentó una disminución significativa ($p=< 0.01$) durante aproximadamente tres minutos después de la aplicación de OCT diluida en solución salina (Button C, 1984) Por el contrario, los hallazgos mostraron que los niveles de calcio sérico presentaron un aumento aparente post-aplicación del medicamento, si arrojar un resultado estadísticamente significativo y posteriormente al minuto treinta y veinte disminuyeron sin igualar los niveles basales iniciales, diferente a lo reportado en la literatura que confirma que la OTC exhibe una gran afinidad por el Calcio (Ca^{++}), siendo capaz de formar complejos fuertes con tales iones metálicos, lo que lleva a esperar una disminución en los niveles séricos del calcio (M. Arias a, 2007). Pudiéndose atribuir esto a que los animales evaluados presentaron un alto nivel de estrés en el momento de la aplicación del medicamento elevando sus niveles de cortisol y se ha descrito que este es hipercalcemiente debido a que estimula el catabolismo proteico degradando también los huesos (Arriagada, 2009). Otro autor afirma que los niveles elevados de cortisol y otros glucocorticoides causan la depleción de calcio del tejido óseo lo que podría confirmar esta teoría (David, 2011). Anqué en los documentos consultados al respecto algunos autores difieren de esta teoría (Waage S, 1984).



CONCLUSIÓN

Contrario a lo reportado en la literatura la disminución del calcio sérico tras aplicación de Oxitetraciclina no fue significativa para este estudio, paradójicamente se encontró un aumento aparente, pero no significativo tras la aplicación de la misma, pudiendo estar esto relacionado al elevamiento de los niveles basales de cortisol por estrés y su posible papel como hipercalcemiante. Se hacen necesario más estudios que confirmen o desmientan esta teoría donde se incluyan otras variables fisiológicas que permitan determinar si los complejos antibiótico catión pueden interferir con el buen funcionamiento de algunos sistemas y confirmar la relación existente entre estrés, cortisol y calcio sérico.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta Agudelo, S. M., Romero Peñuela, M., & Taborda Ocampo, G. (2014). Determinación de Residuos de Oxitetraciclina en Muestras de Carne Bovina. Revista Luna Azul, Num 39, Julio-Diciembre, 143-152.

Alvarado, S. M., Ascanio, E., & Mendez, C. (2008). Determinación de Residuos de Oxitetraciclina en Muestras de Tejido Bovino destinadas al Consumo Humano. Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias, UCV, Vol 49, Num 2, Julio-Diciembre, 73-79.

Barros Gomez, G. F., & Sinchi Pillco, M. E. (2012). Determinación de las concentraciones de calcio, fósforo, magnesio, proteínas totales, urea y glucosa en suero sanguíneo de vacas lecheras Holstein mestizas en producción aparentemente sanas, en el Cantón Cuenca. Cuenca - Ecuador.

Benavente Nahuelpan, J. E. (2013). Evaluación del Perfil Farmacocinético en Plasma de Truchas Arcoiris (*Oncorhynchus mykiss*) tratadas con alimento medicado con Oxitetraciclina. Valdivia - Chile.

Berajano Aguilera, R. J., & Forero Bernal, N. J. (2007). Efecto de la suplementación de Zinc, Cobre quelatados y Selenio de Fuente Orgánica sobre los niveles Sanguíneos y la calidad de la leche en la raza Holstein en el CIC Santa María. Bogotá, D.C.

Botana Lopez, D. L., Landoni, M., & Martín Jiménez, T. (2002). Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Madrid - España: McGraw-Hill.

Brem, J., Mestre, J., Trulls, H., & Pochon, D. (2003). Concentración sérica de



minerales con relación al ciclo estral en bovinos brangus. Revista Veterinaria 14:1, 11-13.

Cañas Müller, A. (2016). Determinación de fármacos de uso veterinario en matrices de origen animal, utilizando como estrategia analítica la extracción por sorción con disco rotatorio y técnicas cromatograficas para su aplicación en estudios de farmacocinética y de depleción. Santiago - Chile.

Casanova, C. S. (2009). Estudio cualitativo y cuantitativo de las Tetraciclinas y Fenicoles importados y autorizados para uso y disposición en Medicina Humana y en Veterinaria en Chile, en el período 2000-2007. Valdivia - Chile.

Cedeño Quevedo, D., Ceballos Marquez, A., Garzon, C., & Daza Bolaños, C. (2011). Estudio Comparativo de Perfiles Metabolicos Minerales en Lecherias de dos regiones de Nariño. Orinoquia, vol 15, # 2, Diciembre, 160-168.

Chicco, C. F., & Godoy de Leon, S. (2005). Deficiencias minerales y condiciones asociadas en la ganaderia de carne de las Sabanas de Venezuela. Primer Curso Internacional Sobre Avances en la Nutrición de los Rumiantes, 101-128.

Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS. June, 232-260.

Dorinha M.S.S. Vitti and Ermias Kebreab. (2010) PHOSPHORUS AND CALCIUM UTILIZATION AND REQUIREMENTS IN FARM ANIMALS. CABI is a trading name of CAB International. Pág 1-173

Dupuy Mateos, A. (2016). Farmacocinética de oxitetraciclina en dosificación oral múltiple en Cerdos. Analisis PK-PD. Madrid - España.

FEDEGAN. (2017). Cifras de Referencia del Sector Ganadero Colombiano. Bogota - D.C.

Gallardo, M. E. (2012). Principios Basicos de Bacteriologia Veterinaria. FCV- UNNE - Argentina.

Goodman, & Gilman. (2006). Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica. Mexico - D.F.: McGraw-Hill.



Guimera, M., Rosado , I., Carceles, C., Ponferrada, C., & Serrano, J. (1993). Farmacocinética intravenosa de la asociación oxitetraciclina-calcio en gallinas. Anales de Veterinaria de Murcia N°8, 55-61.

Hernandez, D. L. (2016). Concentración mineral y parámetros productivos de Bovinos Lecheros con distintos momentos de pastoreo. Toluca - Mexico.

ICA - instituto Colombiano Agropecuario. (30 de Agosto de 2016). Censo Pecuario Nacional - 2016. Obtenido de <http://www.ica.gov.co/getdoc/8232c0e5-be97-42bd-b07b-9cdbfb07fcac/Censos-2008.aspx>

Kahn, C. M., B. A., & M. A. (2007). Manual Merck de Veterinaria, Sexta Edicion. Barcelona - España: Oceano.

Korchi, G. e. (2006). Farmacocinética y eficacia de oxitetraciclina tras su administración intramuscular en Bovinos. Depleción Tisular. Barcelona - España.

Lozano A., M. C., & Arias M., D. C. (2008). Residuos de fármacos en alimentos de origen animal: panorama actual en Colombia. Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias. RCCP. vol 21. N° 1. enero- marzo., 121-135.

Medina, M. S., Guillermina Gonzalez, D., & Ramirez, A. (2008). Deteccion de Residuos Antimicrobianos en Tejidos Comestibles y Tetraciclinas en Hueso de Cerdo. Rev. Salud Anim. Vol 30. N° 2., 110-115.

Meyer, D., & Harvey, J. (2000). El Laboratorio en Medicina Veterinaria. Intrepretacion y Diagnostico. Buenos Aires: Intermedica. edicion 2°.

Peix, J. F. (2011). Manual Basico de Terapeutica y Farmacologia Veterinaria. Santa Cruz de la Sierra - Bolivia.

Pérez Fernández , R. (2010). Farmacologia Veterinaria. Concepcion - Chile.

Quezada, C. V. (2011). Determinacion de los niveles de calcio, fosforo y magnesio en vacas de produccion en la Hoya de Loja. Loja - Ecuador.

Rodriguez , I., Perez, C., España, F., Dorado, J., Hidalgo, M., & Sanz, J. (2004). Niveles quimicos plasmaticos en vacas repetidoras tras I.A. Arch Zootec N°53, 59-68.

Roldan , V., Gasparotti, M., Luna, M., Pierola, F., Sola, J., Gapel , C., & Pinto , M. (2005). Estudio comparativo de perfiles metabolicos minerales de vacas lecheras



gestantes pertenecientes a la region Centro de Santa Fe. Revista Electronica de Veterinaria REDVET. Vol VI. N°12. Diciembre, 1-5.

Sanchez Casas, D. A. (2010). Antibioticos utilizados en tratamientos de Bovinos y sus restricciones en leche para consumo humano. Torreón, Coahuila - Mexico.

Scaglione, M. C. (2006). Variaciones Cronobiologicas de parametros sanguineos en Bovinos. Santa Fe - Argentina.

Sumano Lopez, H. S., & Ocampo Camberos, L. (2006). Farmacologia Veterinaria. Mexico-D.F.: McGraw-Hill.

Arriagada, E. (2009). Glicemia-Calcemia. En FISILOGIA (págs. 66-67).

Button C, M. M. (1984). Effects of oxytetracycline in propylene glycol, oxytetracycline in saline solution, and propylene glycol alone on blood ionized calcium and plasma total calcium in sheep. Am J Vet Res., 45, 8.

David, J. (2011). cortisol disminuye la formación de hueso al inhibir la proliferación de las células del periostio. Natural News, 1. Obtenido de https://www.naturalnews.com/033895_cortisol_bone_loss.html

Haji Hajikolai, M. M. (July de 2011). EFFECT OF INTRAVENOUS (IV) INJECTION OF OXYTETRACYCLINE ON SERUM CALCIUM, PHOSPHOROUS AND MAGNESIUM IN CATTLE. Congress of the International Society for Animal Hygiene, 2, 3-7.

M. Arias a, M. G.-F.-R.-O.-G. (2007). Binding constants of oxytetracycline to animal feed divalent cations. Journal of Food Engineering, 78, 69-73.

N. GYRD-HANSEN, F. R. (s.f.).

N. GYRD-HANSEN, F. R. (1981). Cardiovascular effects of intravenous administration of tetracycline in cattle. J. vet. Pharmacol. Therap., 4, 15-25.

Waage S, S. O. (1984). Plasma concentrations of cortisol in cows with hypocalcaemia in relation to their responses to treatment with calcium. Res. Vet. Sci., 36, 164-168.

AGRADECIMIENTOS

*Corporación Universitaria Remington, Facultad de medicina veterinaria
Sede Santa Elena por su financiación y apoyo al trabajo realizado*