



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
"PEDRO RUIZ GALLO"**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA**

**TESIS:**

**"EFECTO DE LA CIRUGIA SOBRE EL PERFIL  
BIOQUIMICO SANGUINEO (ÚREA, CREATININA,  
GLUCOSA Y BILIRRUBINA) EN PERROS (*Canis lupus  
familiaris*) EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK,  
CHICLAYO EN EL AÑO 2019"**

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICA VETERINARIA**

**PRESENTADA POR:**

**Bach. M.V. Barrios Puicón Diana Teresa de Jesús.**

**Bach. M.V. Vilcherres Ortiz Cynthia Elva.**

**ASESOR:**

**MSc. Lumber Ely Gonzales Zamora.**

**Lambayeque-Perú**

**2019**

**“EFECTO DE LA CIRUGIA SOBRE EL PERFIL BIOQUIMICO  
SANGUINEO (UREA, CREATININA, GLUCOSA Y  
BILIRRUBINA) EN PERROS (*Canis lupus familiaris*) EN LA  
CLINICA VETERINARIA PETS PARK, CHICLAYO EN EL  
AÑO 2019”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICA  
VETERINARIA**

**REVISADO Y APROBADO POR EL SIGUIENTE JURADO:**



---

**Dr. José Luis Vilchez Muñoz**

**Presidente**



---

**MSc. César Augusto Piscoya Vargas**

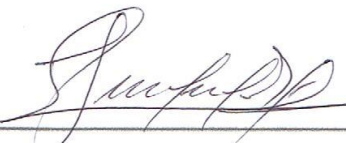
**Secretario**



---

**MSc. Magaly De Lourdes Díaz García**

**Vocal**



---

**MSc. Lumber Ely Gonzales Zamora**

**Asesor**



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO  
FACULTAD MEDICINA VETERINARIA  
UNIDAD DE INVESTIGACION



Libro de Acta de Sustentación de Tesis

Folio: N° 00126

Folio: N° 00127


Siendo las 10:20 a.m del día Miércoles 28 de Agosto del 2019, se reunieron en el Auditorio "Luis Enrique Díaz Huamán" de la Facultad de Medicina Veterinaria, de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo los miembros del Jurado conformado por:

Dr. José Luis Vilchez Muñoz	Presidente
MSc. César Augusto Piscoya Vargas	Secretario
MSc. Magaly De Lourdes Díaz García	Vocal
MSc. Lumber Ely Gonzales Zamora	Asesor

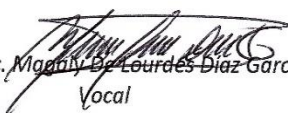
Designados por Decreto N° 007-2019-UI-FMV de fecha 31 de Enero del 2019, para recepcionar el trabajo de tesis "EFECTO DE LA CIRUGIA SOBRE EL PERFIL BIOQUÍMICO SANGUÍNEO (ÚREA, CREATININA, GLUCOSA Y BILIRRUBINA EN PERROS (*Canis lupus familiaris*) EN LA CLÍNICA VETERINARIA PETS PARK, CHICLAYO EN EL AÑO 2019", presentado por las Bachilleres Cynthia Elva Vilcherres Ortiz y Diana Teresa De Jesús Barrios Puicón aprobado con Decreto N° 045-2019-UI-FMV, del 25 de Marzo del 2019.

Finalizada la sustentación, los miembros del jurado procedieron a formular las preguntas correspondientes y luego de las aclaraciones respectivas, han deliberado y acordado aprobar el trabajo de tesis con el calificativo de BUENO.

No existiendo otro punto a tratar, se procedió a levantar la presente acta en señal de conformidad, siendo las 11:30 a.m. del mismo día, Por lo tanto las Bachilleres Cynthia Elva Vilcherres Ortiz y Diana Teresa De Jesús Barrios Puicón, se encuentran aptas para recibir el Título de Médica Veterinario.

  
Dr. José Luis Vilchez Muñoz  
Presidente

  
MSc. César Augusto Piscoya Vargas  
Secretario

  
MSc. Magaly De Lourdes Díaz García  
Vocal

  
MSc. Lumber Ely Gonzales Zamora  
Asesor



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO  
FACULTAD MEDICINA VETERINARIA  
UNIDAD DE INVESTIGACION



**DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD**

Yo, DIANA TERESA DE JESÚS BARRIOS PUICÓN Y CYNTHIA ELVA VILCHERRES ORTIZ  
investigador principal, y M.Sc. LUMBER ELY GONZALES ZAMORA asesor  
del trabajo de investigación "EFECTO DE LA CIRUGIA SOBRE EL PERFIL BIOQUÍMICO SANGUÍNEO  
(ÚREA, CREATININA, GLUCOSA Y BILIRRUBINA) EN PERROS (Canis lupus familiaris) EN LA  
CLÍNICA VETERINARIA PETS PARK, CHICLAYO EN EL AÑO 2019", declaramos bajo  
juramento que este trabajo no ha sido plagiado, ni contiene datos falsos. En caso se  
demostrara lo contrario, asumimos responsablemente la anulación de este informe y por ende  
el proceso administrativo a que hubiera lugar, que puede conducir a la anulación del Título o  
Grado emitido como consecuencia de este informe.

Lambayeque, 28 de Agosto de 2019

Nombre Investigador (es) DIANA TERESA DE JESÚS BARRIOS PUICÓN Y  
CYNTHIA ELVA VILCHERRES ORTIZ.

Nombre del Asesor M.Sc. LUMBER ELY GONZALES ZAMORA

## DEDICATORIA

*Dedico este trabajo a mis amados padres: Rosa y Norberto, por estar conmigo siempre, por su amor, apoyo incondicional y por enseñarme con su ejemplo a esforzarme cada día.*

*A mi gran amiga Diana Teresa por dar este gran paso en la carrera y por tantas vivencias compartidas.*

***Cynthia Vilcherres Ortiz.***

*A Dios, que es el principal motivo para vivir.*

*A mis padres: Pedro y Marcela, que con su amor, ejemplo y apoyo hacen que me esfuerce cada día por ser mejor persona, los amo muchísimo.*

*A mis hermanos: Luigi, Héctor y Teresa, que me enseñan el verdadero amor con cada una de sus vivencias compartidas conmigo, hacen mi vida realmente feliz.*

*A mi mamá Cruz, por todo el cariño que me ha demostrado, espero seguir compartiendo muchos logros contigo.*

*A mis amigas: Cynthia, Karen y Maricela, por enseñarme a trabajar en equipo y por ayudarme y darme todo su apoyo en los momentos de dificultad.*

***Diana Barrios Puicón.***

## AGRADECIMIENTO

*A Dios por ser el motor de nuestras vidas.*

*Agradecemos este trabajo a cada integrante de la Clínica Veterinaria Pets Park por abrirnos la puerta de su institución, en especial al M.V. Fidel La Torre Talaverano, por sus enseñanzas, y por la confianza brindada, al M.V. César Rimarachin Manay por todo su apoyo con las bioquímicas realizadas y al M.V. Juan La Torre Talaverano, ha sido muy grato trabajar con todos y cada uno de ustedes.*

*Al M.V Bruno Becerra Oliva por sus consejos, por impulsarnos a investigar y capacitarnos en esta noble profesión.*

*A la M.V. Gabriela Rojas Pissani y a la Sra. Elsa Pissani por el afecto, comprensión y permisos otorgados en el trabajo.*

*A nuestro asesor el MSc. Lumber Ely Gonzales Zamora que siempre estuvo resolviendo nuestras dudas.*

*A cada uno de nuestros amigos y colegas de distintas clínicas veterinarias que nos han acompañado en nuestra formación profesional.*

*Y por último y no menos importante a nuestras familias por su apoyo, por confiar en nosotras y motivarnos a ser mejores cada día.*

***Cynthia y Diana***

## INDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO .....	ii
INDICE GENERAL .....	iii
INDICE DE GRÁFICOS.....	v
INDICE DE TABLAS.....	vi
RESUMEN.....	viii
INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS.....	2
Objetivo General .....	2
Objetivos Específicos .....	2
I. ANTECEDENTES .....	3
II. REVISION BIBLIOGRAFICA .....	5
2.1. UREA .....	5
2.1.1. BIOSÍNTESIS DE UREA.....	5
2.1.2. CICLO DE LA UREA .....	5
2.1.3. INICIO DE LA BIOSÍNTESIS.....	6
2.1.3.1. Carbomol fosfato sintetasa I.....	6
2.1.3.2. Formación de citrulina.....	6
2.1.3.3. Formación de argininosuccinato.....	6
2.1.3.4. Formación de arginina y fumarato.....	6
2.1.3.5. Formación de ornitina y urea.....	7
2.1.4. REGULACIÓN DEL CICLO DE LA UREA.....	7
2.1.5. RELACIÓN DEL CICLO DE LA UREA CON EL CICLO TCA .....	8
2.1.6. DESTINO DE LA UREA .....	8
2.1.7. DESTINO DE LOS ESQUELETOS CARBONADOS DE LOS AMINOÁCIDOS .....	8
2.1.8. TRASTORNOS DE UREA EN SANGRE .....	8
2.1.8.1. Hipoazoemia .....	8
2.1.8.2. Hiperazoemia .....	9
2.2. CREATININA .....	9
2.2.1. CREATINA.....	9
A. Biosíntesis de Creatina.....	10
2.2.2. FISIOLÓGIA DE LA CREATININA .....	11
2.2.3. ANÁLISIS DE CREATININA.....	11
2.2.4. CAUSAS POR LAS QUE SUBEN LOS NIVELES DE CREATININA .....	12
2.3. GLUCOSA .....	12
2.3.1. METABOLISMO DE LA GLUCOSA .....	12
2.3.1.1. GLUCOLISIS .....	13
A. Primera etapa. ....	13
B. Segunda etapa.....	14
2.3.1.1.1. Regulación de la glucólisis .....	14
2.3.1.1.2. Ciclo de Krebs.....	15
2.3.1.2. GLUCOGÉNESIS.....	16
2.3.1.2.1. Regulación de la glucogénesis.....	17
2.3.1.3. GLUCOGENÓLISIS .....	17
2.3.1.3.1. Regulación de la glucogenólisis .....	17
2.3.1.4. GLUCONEOGÉNESIS .....	18
2.3.1.4.1. Regulación de la gluconeogénesis.....	19
2.3.1.4.2. El Ciclo de Cori .....	20
2.3.2. HORMONAS QUE INTERVIENEN EN LA GLUCEMIA.....	20

2.3.3.	INSULINA .....	20
2.3.4.	GLUCAGÓN .....	20
2.3.5.	ADRENALINA.....	20
2.3.6.	CORTISOL.....	20
2.3.7.	HORMONA DEL CRECIMIENTO .....	21
2.3.3.	HIPERGLUCEMIA.....	21
2.3.3.1.	Causas de la hiperglucemia .....	21
2.3.4.	EFEECTO DE LA CIRUGÍA EN LA GLUCOSA .....	21
2.4.	BILIRRUBINA.....	22
2.5.	ANALGESIA Y ANESTESIA.....	23
2.6.	MIDAZOLAM.....	23
2.6.3.	FARMACODINAMICA.....	23
2.6.4.	FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO. ....	24
2.7.	KETAMINA .....	24
2.7.1.	FARMACODINAMIA.....	24
2.7.2.	FARMACOCINÉTICA.....	25
2.8.	MORFINA .....	25
2.8.1.	FARMACODINAMICA.....	25
2.8.2.	FARMACOCINETICA.....	26
2.9.	FENTANILO.....	26
2.9.1.	FARMACODINAMICA.....	26
2.9.2.	FARMACOCINÉTICA.....	26
2.10.	XILACINA.....	26
2.10.1.	FARMACODINAMIA.....	26
2.10.2.	FARMACOCINETICA.....	27
III.	MATERIALES Y MÉTODO .....	28
3.1.	UBICACIÓN Y DURACION EXPERIMENTAL .....	28
3.2.	MATERIALES EXPERIMENTALES.....	28
3.2.1.	MATERIAL BIOLÓGICO .....	28
3.2.2.	MATERIAL Y EQUIPO DE LABORATORIO .....	28
3.3.	METODOLOGIA .....	29
3.3.1.	OBTENCIÓN DE LA MUESTRA. ....	29
3.3.2.	PROCEDIMIENTO PARA OBTENER PARAMETROS EN LA BIOQUIMICA.....	29
3.3.3.	PROTOCOLO DE ANESTESIA.....	30
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	31
V.	CONCLUSIONES.....	38
VI.	RECOMENDACIONES.....	39
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	40
VIII.	ANEXOS .....	46



## **INDICE DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 1: COMPARACIÓN DE VALORES PROMEDIOS DE ÚREA EN PRE Y POST CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019.-----	32
GRÁFICO 2 COMPARACIÓN DE VALORES PROMEDIOS DE CREATININA EN PRE Y POST CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019.-----	33
GRÁFICO 3 COMPARACIÓN DE VALORES PROMEDIOS DE GLUCOSA EN PRE Y POST CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019.-----	35
GRÁFICO 4 COMPARACIÓN DE VALORES PROMEDIOS DE BILIRRUBINA EN PRE Y POST CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019. ---	36

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1 VALORES PROMEDIO E INTERVALO DE CONFIANZA DEL PERFIL BIOQUIMICO SANGUINEO DE PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019	31
Tabla 2: EFECTO DEL TIPO DE CIRUGÍA (BAJO Y ALTO RIESGO) SOBRE LOS VALORES BIOQUIMICOS SANGUINEOS POST QUIRÚRGICO.	36
Tabla 3PRUEBA T -STUDENT - ÚREA	54
Tabla 4 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – ÚREA	54
Tabla 5 PRUEBA ANOVA - ÚREA	54
Tabla 6 PRUEBA T -STUDENT - CREATININA	54
Tabla 7PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – CREATININA	55
Tabla 8 PRUEBA ANOVA - CREATININA	55
Tabla 9 PRUEBA T – STUDENT - GLUCOSA	55
Tabla 10 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – GLUCOSA	55
Tabla 11 PRUEBA ANOVA – GLUCOSA	55
Tabla 12 PRUEBA T – STUDENT - BILIRRUBINA	56
Tabla 13 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – BILIRRUBINA	56
Tabla 14PRUEBA ANOVA – BILIRRUBINA	56
Tabla 15PRUEBA T – STUDENT – ÚREA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO	56
Tabla 16 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – ÚREA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO	57
Tabla 17 PRUEBA T – STUDENT – CREATININA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO	57
Tabla 18 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – CREATININA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO	57
Tabla 19PRUEBA T – STUDENT – GLUCOSA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO	57
Tabla 20PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – GLUCOSA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO	58
Tabla 21PRUEBA T – STUDENT – BILIRRUBINA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO	58

Tabla 22 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – BILIRRUBINA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO 58

Tabla 23 PRUEBA T – STUDENT – ÚREA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO 58

Tabla 24 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – ÚREA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO 59

Tabla 25 PRUEBA T – STUDENT – CREATININA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO 59

Tabla 26 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – CREATININA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO 59

Tabla 27 PRUEBA T – STUDENT – GLUCOSA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO 59

Tabla 28 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – GLUCOSA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO 60

Tabla 29 PRUEBA T – STUDENT – BILIRRUBINA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO 60

Tabla 30 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – BILIRRUBINA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO 60

Tabla 31 PRUEBA CHI – CUADRADO 62

## RESUMEN

Este trabajo se realizó en la Clínica Veterinaria Pets Park – Chiclayo en los meses de Marzo a Mayo en el año 2019, con el fin de poder estimar la importancia del examen de bioquímica sanguínea pre operatorio. Para realizar dicho estudio se extrajo sangre de la vena cefálica a 50 canes 20 minutos antes de la cirugía e inmediatamente después de la cirugía y las variables tomadas fueron úrea, creatinina, glucosa y bilirrubina, donde se obtuvo: en úrea como promedio en el pre operatorio el valor de 25,12 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 3.003$  y en el post operatorio 24,56 mg/dl, con intervalo de confianza de  $\pm 2.849$ , mostrando que no se presenta variación significativa, estando dentro de los parámetros de referencia (20 – 40 mg/dl). En el caso de creatinina se obtuvo como promedio en el pre operatorio el promedio de 1,5210 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 0.208$  y en el post operatorio 1,5588 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 0.193$ , donde no se muestra variación significativa, estando dentro de los parámetros de referencia (0.6 – 1.6 mg/dl). En la glucosa se obtuvo como promedio en el pre operatorio el valor de 98,70 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 9.499$  y en el post operatorio el promedio de 183,06 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 22.323$ , donde se observó que hay cambio de en el post operatorio saliendo del parámetro de referencia (70 – 110 mg/dl); en bilirrubina se obtuvo como promedio en el pre operatoria el valor de 0,4808 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 0.127$  y en el post operatorio el valor de 0,5566 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 0.125$ ; observando que no había variación significativa estando dentro de los parámetros referenciales (0.1 – 0.61 mg/dl).

También se hizo la comparación entre los niveles de úrea, creatinina, glucosa y bilirrubina con los promedios de post cirugía de bajo y alto riesgo, obteniendo que no hay variación significativa.

El método estadístico empleado fue la prueba T-student y Anova, además de la prueba de chi-cuadrado para la comparación de cirugías de alto y bajo riesgo.

**Palabras claves:** cirugía, bioquímica, úrea, creatinina, glucosa, bilirrubina, estrés.

## ABSTRACT

This work was carried out at the Pets Park - Chiclayo Veterinary Clinic in the months of March to May in the year 2019, in order to be able to estimate the importance of the preoperative blood biochemistry test. To perform this study, blood was drawn from the cephalic vein at 50 dogs 20 minutes before surgery and immediately after surgery and the variables taken were urea, creatinine, glucose and bilirubin, where it was obtained: in urea as average in the pre operative the value of 25.12 mg / dl, with a confidence interval of + 3.003 and in the post operative 24.56 mg / dl, with a confidence interval of + 2.849, showing that there is no significant variation, being within the reference parameters (20-40 mg / dl). In the case of creatinine, the average of 1.5210 mg / dl was obtained in the preoperative, with a confidence interval of + 0.208 and in the post operative 1.5588 mg / dl, with a confidence interval of + 0.193, where no significant variation is shown, being within the reference parameters (0.6 - 1.6 mg / dl). In glucose the average of 98.70 mg / dl was obtained in the preoperative period, with a confidence interval of + 9.499 and in the post operative period the average of 183.06 mg / dl, with a confidence interval of + 22,323, where it was observed that there is a change in the postoperative period, leaving the reference parameter (70 - 110 mg / dl); in bilirubin, the average value of 0.4808 mg / dl was obtained in the preoperative period, with a confidence interval of + 0.127 and in the post operative period the value of 0.5566 mg / dl, with a confidence interval of + 0.125; observing that there was no significant variation being within the reference parameters (0.1 - 0.61 mg / dl).

The comparison was also made between the levels of urea, creatinine, glucose and bilirubin with the averages of low and high risk post surgery, obtaining that there is no significant variation.

The statistical method used was the T-student and Anova test, in addition to the chi-square test for the comparison of high and low risk surgeries.

**Keys words:** surgery, biochemistry, urea, creatinine, glucose, bilirubin, stress.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, en medicina veterinaria los exámenes hematológicos se han vuelto una herramienta indispensable para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, también es necesario en las cirugías, para saber si el animal está en condiciones de ser intervenido quirúrgicamente y así el equipo quirúrgico (grupo de médicos veterinarios participantes en la cirugía) pueda estar preparado para los riesgos (1).

Los avances en medicina veterinaria conllevan a que haya un mejor manejo de los animales en cirugías. Esto nos conlleva a hacer un estudio acerca de los valores que podrían ser alterados en la bioquímica sanguínea como úrea, creatinina, glucosa y bilirrubina (el cual nos informa del estado metabólico, hidroelectrolítico y la presencia de alguna lesión en órganos como el corazón, el riñón, el hígado y el páncreas) (1), observando los resultados que se obtendría, este tipo de exámenes podrían ser incluidos dentro de un análisis pre quirúrgico (2).

El organismo al ser intervenido quirúrgicamente, desencadena una respuesta metabólica específica, provocando una hiperglucemia post quirúrgica. Este marcador metabólico podría incrementar un riesgo en el paciente, y con ello podrían aparecer otras alteraciones en el organismo. Este hecho de riesgo podría disminuir introduciendo un tratamiento a tiempo para el control de la hiperglucemia postquirúrgica. Lo primordial es obtener una respuesta metabólica del organismo favorable ante la intervención quirúrgica, controlando la alteración de la respuesta fisiológica de la insulina y sus consecuencias (2).

La respuesta al estrés quirúrgico condiciona al organismo produciendo alteraciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas, siendo perjudicial para el organismo a largo plazo (2). Esta agresión quirúrgica va a incluir una marcada reducción de la sensibilidad a la acción de la insulina, lo que va a conllevar a hiperglucemia, además de alteraciones en los valores plasmáticos de lípidos, ácidos grasos, aminoácidos y proteínas, y de las moléculas involucradas en la respuesta inflamatoria, como interleucinas, calicreína y factores de coagulación. La resistencia a la insulina se va a manifestar ante cualquier intervención quirúrgica, siendo no es beneficiosa para la evolución postoperatoria. Estudios recientes demuestran que uno de los agentes no favorables es el ayuno en los pacientes que son

programados para cirugía. Esta resistencia puede minimizarse si el estado de ayuno preoperatorio es sustituido por una carga de hidratos de carbono, administrados por vía oral o intravenosa (3).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Evaluar el efecto de la cirugía sobre el perfil bioquímico sanguíneo (úrea, creatinina, glucosa y bilirrubina) en perros en la clínica veterinaria Pets Park - Chiclayo, 2019.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar los valores bioquímicos sanguíneos en canes antes de la cirugía.
- Determinar los valores bioquímicos en canes después de la cirugía.
- Analizar los cambios que existen entre los perfiles bioquímicos obtenidos antes y después de la cirugía.

## **I. ANTECEDENTES**

*Villar*, en el estudio que realizó sobre la variación de los niveles de glucosa sanguínea en pacientes caninos sometidos a orquiectomía, evaluó a 25 pacientes caninos de sexo macho, a los cuales se les evaluó la glucosa con un glucómetro en diferentes etapas de la cirugía de acuerdo al tipo de cirujano (profesores y alumnos). Los resultados promedio indicaron que, de las 100 mediciones de glucosas obtenidas un 18% se encontró con hiperglucemia. El grupo de Cirujano de profesores no mostró pacientes en estado hiperglucémico; sin embargo, en el grupo de Cirujano de alumnos, el 87.5 % de los pacientes se encontraban en hiperglucemia durante la etapa 3 de la cirugía. Lo que concluyó en la existencia de asociación entre el estado glucémico del paciente y la etapa de cirugía, presentándose un incremento de la glucosa al inicio de la etapa 2 (extracción de primer testículo) de todas las cirugías, y que además va a existir la asociación entre el estado glucémico y la clasificación ASA, dando un estado hiperglucémico con más frecuencia en la clasificación ASA 2 (4).

*Ramos*, en la investigación que realizó sobre las variaciones de glucosa sanguínea en canes sometidos a ovariectomía evaluó a 25 hembras, en las cuales la glucemia fue medida con un glucómetro de uso humano y medida en dos etapas de la cirugía, de acuerdo grupos de cirujanos. Las mediciones de glucosa del médico veterinario privado y del alumno pudo observar que: en la etapa I (pre quirúrgico) hubieron 94% de los pacientes con un estado normal de glucemia y que un 6% presentaron hiperglucemia, en la Etapa II (post quirúrgica) el 12% de los pacientes la glucosa fue normal, mientras que el 88% presentaron hiperglucemia. En los pacientes operados por el grupo de los alumnos el 86% presentaron una glucosa normal y el 14% tuvieron hiperglucemia en la etapa I, en tanto en la Etapa II el 100% presentó hiperglucemia (5).

Los resultados de la relación entre el ASA quirúrgico y los niveles de glucemia no mostraron significancia. Comprobándose la presencia de hiperglicemia postquirúrgica en la mayoría de los pacientes evaluados (5).

*Orrego*, Analizó los indicadores sanguíneos de alteración renal en perfiles bioquímicos en caninos, en el cual obtuvo 1687 muestras de sangre para ser procesada. En este estudio utilizó las concentraciones plasmáticas de urea (ureasa), creatinina (Jaffé), fósforo inorgánico (heptamolibdato) y potasio (fotometría de llama). Los exámenes los clasificó según edad,



sexo y tamaño de raza. Observó un elevado porcentaje en las concentraciones plasmáticas de urea (37,7%), creatinina (17,9%) y fósforo inorgánico (58,7%) teniendo en cuenta los rangos de referencia, asociándolo a que la mayoría de los exámenes de los pacientes que fueron analizados presentaran alguna patología o hayan sido controles de animales geriátricos (6).

Destacó el considerar los exámenes con normoureemia, ya que estos presentaron un bajo porcentaje de hipercreatininemia (4%); mientras que en los exámenes con normocreatininemia, presentaron un alto porcentaje de hiperuremia (29%). Con los resultados concluyó que gran parte de las muestras sanguíneas analizadas presentaron azoemia (37,7% de exámenes con concentraciones urea mayor a 6,6 mmol/L y 17,9% de exámenes con concentraciones de creatinina mayor a 115  $\mu$ mol/L), especialmente en los pacientes geriátricos (6).

## **II. REVISION BIBLIOGRAFICA**

### **2.1. UREA**

La urea es también llamada carbamida (7). Compuesto orgánico elaborado por los mamíferos en el hígado como resultado del catabolismo de las proteínas, se elimina principalmente por los riñones, pero en animales que sudan una porción de ella se elimina por la piel (8).

#### **2.1.1. BIOSÍNTESIS DE UREA**

La biosíntesis de este metabolito final encierra cuatro etapas:

1. Transaminación.
2. Desaminación oxidativa.
3. Transporte de amoníaco.
4. Ciclo de la urea.

Estas etapas forman parte de la corriente general del nitrógeno en el anfibolismo de los  $\alpha$ -aminoácidos, las transaminaciones enlazan el nitrógeno amídico al glutamato, desde el cual se separa por desaminación para ser transferido en sangre (amoníaco libre, glutamina, asparagina y alanina) hasta el hígado para elaborar urea y luego ser desechada por el riñón (9).

#### **2.1.2. CICLO DE LA UREA**

El ciclo de la urea se realiza exclusivamente en el hígado y es el mecanismo de elección para la excreción del nitrógeno. Los dos nitrógenos de cada molécula de urea provienen de dos fuentes, el amoníaco libre y el grupo amino del aspartato. El ciclo inicia y termina en el aminoácido ornitina. Este ciclo es catalizado por cinco enzimas. De los seis aminoácidos que participan, solo el N-acetilglutamato actúa como activador enzimático; los otros actúan como conductores de los átomos que al final se convertirán en urea. La principal función de la ornitina, citrulina y argininosuccinato en los mamíferos es la asimilación de la urea. Las reacciones del ciclo están divididas, algunas reacciones se llevan a cabo en la matriz mitocondrial y otras ocurren en el citosol (9).

### **2.1.3. INICIO DE LA BIOSÍNTESIS**

#### **2.1.3.1. Carbamoil fosfato sintetasa I.**

La condensación de bióxido de carbono, amoníaco y 2 ATP, dan comienzo a la biosíntesis de la urea para formar carbamoil fosfato, reacción catalizada por la carbamoil fosfato sintetasa I (CPSI). En los tejidos humanos existen dos formas de Carbamoil fosfato. La carbamoil fosfato sintetasa I, de la síntesis de la urea, es una enzima mitocondrial hepática. La carbamoil fosfato sintetasa II (CPSII), una enzima citosólica, que usa glutamina en vez de amoníaco como donador de nitrógeno, participa en la biosíntesis de pirimidinas. La CPSI es la enzima limitante de la velocidad del ciclo de la urea. Esta enzima reguladora es activa sólo en presencia del activador alostérico N-acetilglutamato, cuya unión induce un cambio, conformación al que aumenta la afinidad de la sintetasa por el ATP (9).

#### **2.1.3.2. Formación de citrulina**

En la matriz mitocondrial se lleva a cabo la reacción de la L-ornitina transcarbamoilasa que cataliza la transferencia de la porción carbamoil del carbamoil fosfato a un aminoácido ornitina, formando citrulina y ortofosfato. En el citosol se lleva a cabo la formación del sustrato ornitina y la metabolización subsecuente del producto, citrulina. Por tanto la entrada como la salida de ornitina y citrulina de la mitocondria implica la participación de un sistema de transporte situado en la membrana interna de esta organela, formado por un contra transportador citrulina/ornitina (9).

#### **2.1.3.3. Formación de argininosuccinato**

La respuesta de la argininosuccinato sintetasa: une aspartato y citrulina mediante el grupo amino del aspartato, y proporciona el segundo nitrógeno de la urea. La reacción requiere ATP para formar un intermediario citrulina-AMP y luego forma citrulina desplazando el AMP por aspartato (9).

#### **2.1.3.4. Formación de arginina y fumarato**

La ruptura del argininosuccinato, impulsado por la argininosuccinasa o arginino succinato liasa, retiene nitrógeno en el producto arginina y libera el esqueleto del aspartato como fumarato. La adición de agua al fumarato produce y oxida malato, dependiente de NAD<sup>+</sup>, forma oxalacetato. Estas dos acciones, correspondientes al ciclo TCA, se mueven por la fumarasa y la malato deshidrogenasa citosólicas. Se forma de nuevo aspartato por la

transaminación del oxalacetato con el glutamato. El esqueleto carbonado del aspartato/fumarato, actúa como un transportador para el paso del nitrógeno del glutamato a un precursor de la urea (9).

#### **2.1.3.5. Formación de ornitina y urea**

La respuesta final del ciclo de la urea, la escisión hidrolítica de la arginina catalizada por la arginasa hepática, libera urea. El otro producto, ornitina, reingresa a la mitocondria hepática para ser utilizada nuevamente en el ciclo de la urea. Cantidades menores de arginasa también se encuentran en los tejidos renal, cerebral, mamario, testicular y dermicos. La ornitina y la lisina son inhibidores potentes de la arginasa, y por tanto, compiten con la arginina. (9)

#### **2.1.4. REGULACIÓN DEL CICLO DE LA UREA**

La regulación de la formación de urea se realiza en dos niveles, en la carbamoil fosfato sintetasa I y por inducción enzimática.

La CPSI necesita de forma obligada el activador alostérico N-acetilglutamato. Este compuesto es sintetizado a partir de glutamato y acetyl-CoA por la N-acetilglutamato sintetasa, que es activada por la arginina. El acetyl-CoA, el glutamato y la arginina son necesarios para suministrar intermediarios o energía (ATP desde el ciclo TCA) al ciclo de la urea, y la presencia de N-acetilglutamato indica que todos ellos están disponibles y en abundancia. Es comprensible que una ruta que controla el nivel de amoníaco en plasma, potencialmente tóxico, y que es además altamente dependiente de energía, esté finamente regulado. (9)

La inducción enzimática del ciclo de la urea (de 10 a 20 veces) tiene lugar cuando aumenta el suministro de amoníaco o aminoácidos al hígado. La concentración de los intermediarios del ciclo también desempeña un papel en su regulación a través de la ley de acción de masa. Una dieta rica en proteínas (exceso de aminoácidos) o la inanición (exceso de amoníaco por utilización de cadenas carbonadas de aminoácidos para obtener energía), tienen como resultado la inducción de las enzimas del ciclo de la urea. (9)

### **2.1.5. RELACIÓN DEL CICLO DE LA UREA CON EL CICLO TCA**

Los dos ciclos descritos por Krebs se relacionan por medio del fumarato, producto de la argininosuccinasa en el ciclo de la urea, este metabolito puede ingresar a la mitocondria y seguir, el ciclo TCA, llegando a la formación de oxalacetato, el cual puede seguir tres vías:

1. Continuar el TCA para dar energía.
2. Dar glucosa, vía fosfoenolpiruvato, en la gluconeogénesis.
3. Transaminarse con glutamato y dar *f*-cetoglutarato y aspartato; este último es sustrato en el citosol de la argininosuccinato sintetasa, aportando uno de los dos grupos nitrogenados para la formación de urea (9).

### **2.1.6. DESTINO DE LA UREA**

El producto final del metabolismo de los aminoácidos es la urea, casi toda la urea formada en el cuerpo se sintetiza en el hígado. Después de su formación, la urea difunde desde las células hepáticas a los líquidos corporales y se excreta por los riñones (10).

### **2.1.7. DESTINO DE LOS ESQUELETOS CARBONADOS DE LOS AMINOÁCIDOS**

Los estudios sobre nutrición reforzados por las investigaciones mediante aminoácidos marcados con isótopos establecieron la interconversión de los átomos de grasa, carbohidratos y proteínas, y pusieron de manifiesto que la totalidad, o una porción del esqueleto carbonado de los aminoácidos, se puede convertir en carbohidratos (13 aminoácidos glucogénicos), grasa (un aminoácido cetogénico) o ambos (cinco aminoácidos) (9).

### **2.1.8. TRANSTORNOS DE UREA EN SANGRE**

#### **2.1.8.1. Hipoazoemia**

Los descensos en los niveles de urea son debidos a enfermedades hepáticas graves o malnutrición de proteínas (11).

La cantidad de urea puede variar según la ingestión de proteínas, siendo menor su concentración en la sangre cuando los individuos consumen pocas proteínas (8) y exceso consumo de líquidos (12).

### **2.1.8.2. Hiperazoemia**

Valores elevados de urea en sangre pueden ser debido a problemas renales o sangrado intestinal. Cuando hay un excesivo valor en los niveles de urea, los riñones están funcionando entre un 30 y un 60% de su capacidad, lo cual indica una disminución en la función renal (12).

Valores altos de nitrógeno ureico pueden deberse a causas prerrenales (cardiopatías, hipoadrenocorticismo, deshidratación y shock), renales o posrenales (obstrucción uretral, rotura de la vejiga y laceración uretral). La nefropatía glomerular, tubular o intersticial que cursan con aumento del nitrógeno ureico indica que más del 70% de las nefronas no son funcionales (11).

Sin embargo, niveles ligeramente elevados están comprometidos al consumo excesivo de proteínas, bajo nivel de líquidos o a la toma de medicamentos que incrementan los valores de urea (12).

## **2.2. CREATININA**

La creatinina es el producto del metabolismo de la creatina. (13).

### **2.2.1. CREATINA**

La creatina es una sustancia elaborada por el organismo que se encuentra en cada célula y tiene la función de almacenar energía. (14) Es un derivado de los aminoácidos arginina, glicina y metionina, el cuerpo la fábrica básicamente en el hígado, los riñones y el páncreas, y también puede obtenerse a través de una dieta rica en carne o pescado. (13) Ya que la creatina participa en todos los procesos que requieren energía, las células musculares, cerebrales y nerviosas contienen mucha creatina (14). La mayor parte de la creatina (aprox. el 95 %) está almacenada en la musculatura porque ésta desempeña un papel esencial en la contracción muscular. La incorporación de la creatina a la célula muscular desde la sangre tiene lugar a través de un transportador de creatina situado en la membrana celular impulsado por el sodio. (15).

Alrededor del 60–70 % de toda la creatina muscular se encuentra almacenada en forma de la molécula fosfocreatina, rica en energía. Los 30–40 % restantes se encuentran libres.

Aparte del adenosín trifosfato (ATP), la creatina es la fuente energética más importante del cuerpo. (15).

Todas las células del organismo pueden utilizar solamente al adenosín trifosfato (ATP) como sustancia suministradora de energía, pero debido a que el cuerpo sólo puede almacenar cierta cantidad de ATP en un momento dado, el ATP debe ser elaborado y suministrado continuamente por el metabolismo. El ATP se elabora a partir de grasas y carbohidratos, los suministradores de energía a largo plazo. Cuando la célula consume energía, el ATP “alto en energía” es convertido al adenosín difosfato (ADP) “bajo en energía”. Como un acumulador, la creatina (en forma de fosfocreatina) recarga el ADP bajo en energía al ATP alto en energía hasta que el ATP vuelve a estar disponible a partir de la conversión de grasas y carbohidratos. (15).

Los músculos contienen de 3 a 4 veces más fosfocreatina que ATP y por ello esta sustancia almacena energía a corto plazo, especialmente cuando el consumo de ATP es mayor que su síntesis a partir de los carbohidratos y las grasas. La concentración de fosfocreatina y la regeneración del ATP son factores decisivos en ejercicios continuos que requieren un gran esfuerzo. (20) El aumento en la concentración de creatina y fosfocreatina acelera la regeneración del ATP, lo que conduce directamente a que se libere y ponga a disposición aún más energía (15).

#### **A. Biosíntesis de Creatina**

La creatina es sintetizada en el hígado por metilación del guanidoacetato usando S-adenosilmetionina (SAM) como donante metilo. El guanidoacetato se forma en el riñón a partir de los aminoácidos arginina y glicina (15).

La creatina es usada como una forma de depósito de fosfatos de alta energía. El fosfato es transferido desde el ATP a la creatina, generando creatina fosfato, a través de la acción de la creatina-fosfokinasa. La reacción es reversible de manera tal que cuando hay una gran demanda de energía, (durante la contracción muscular) la creatina fosfato, dona su fosfato al ADP convirtiéndolo en ATP. (13).

La creatina y la creatina fosfato se encuentran en el tejido muscular, cerebro y sangre. La creatinina se forma en el músculo a partir de la creatina fosfato por una reacción

(deshidratación) no enzimática y subsecuente pérdida de fosfato. La cantidad de creatinina así formada, es producida en relación a la masa muscular y es relativamente constante de día a día (16).

### **2.2.2. FISIOLOGÍA DE LA CREATININA**

La creatinina, molécula de origen no proteínico, es un ingrediente del tejido muscular que se forma por la acción de la creatina-fosfoquinasa (CPK) cuando se requiere energía para procesos metabólicos (15).

Los riñones filtran la sangre extrayendo de ella las sustancias tóxicas procedentes del metabolismo celular, el exceso de sales y el de toda otra sustancia que se encuentre en la sangre por encima de los valores normales y elaboran la orina. Los riñones desempeñan otras funciones como: depuración, regulación, secreción hormonal (17).

Cuando se consume energía, forma el metabolito inactivo creatina, que pasa del músculo a la circulación a un índice constante. En los varones se producen en cantidades más grandes que en las mujeres debido a su masa muscular mayor. El glomérulo renal filtra la creatinina y los túbulos no lo reabsorben, por lo cual, el índice de excreción en la orina es también constante.

Al parecer, las concentraciones sanguíneas fluctúan incluso menos que los valores urinarios, tal vez por la capacidad de los túbulos para secretar creatinina en presencia de concentraciones aumentadas en el suero. La creatinina es excretada sin cambio en la orina debido a que se modifica poco durante su paso a través de la nefrona. Los riñones la excretan con mayor facilidad que la urea o el ácido úrico (17).

### **2.2.3. ANÁLISIS DE CREATININA**

Aunque es una sustancia de deshecho, la creatinina es una prueba diagnóstica esencial, ya que se ha observado que su concentración en sangre indica con bastante fiabilidad el estado de la función renal. (19).

Aproximadamente el 2% de la creatina del cuerpo se convierte en creatinina cada día. Se transporta desde los músculos por medio de la sangre hacia el riñón. Los riñones filtran la mayoría de la creatinina y la eliminan en la orina (18).



Si los riñones no funcionan bien, no eliminan bien la creatinina y por lo tanto ésta se acumula en la sangre, la cual puede avisar de una posible disfunción o insuficiencia renal, incluso antes de que se presenten síntomas. Por eso la creatinina suele figurar en los análisis de sangre que se realizan comúnmente. La cantidad de creatinina que aparece en la sangre de un individuo depende de su masa muscular, por tanto, esta concentración será constante para cada individuo si no varía su masa muscular (19).

#### **2.2.4. CAUSAS POR LAS QUE SUBEN LOS NIVELES DE CREATININA**

En la mayoría de las ocasiones el aumento de los niveles de creatinina en la sangre se debe a problemas renales. Estas afecciones comprenden desde daños en el riñón hasta insuficiencia renal (ya sea crónica o aguda), pasando por la infección o la reducción del flujo de sangre. Puede aumentar por trastornos de las vías urinarias, sobre todo por obstrucción de las mismas. Por ejemplo, en caso de cálculos en la vejiga o malformaciones. Determinados problemas musculares como la descomposición de las fibras musculares (por lesión o cualquier otra afección que cause daños al músculo esquelético) influyen igualmente en su aumento, así como sufrir una contusión muscular masiva (20).

### **2.3. GLUCOSA**

La glucosa es el carbohidrato más importante; obteniéndose de la dieta y que se absorbe hacia el torrente sanguíneo formándose mediante hidrólisis del almidón y los disacáridos de la dieta, y otros azúcares.

La glucosa es el principal combustible metabólico (21).

Gran cantidad de tejidos dependen de la glucosa como fuente de energía uno de ellos es el cerebro (22). Siendo el precursor para la síntesis de todos otros carbohidratos, incluso glucógeno para almacenamiento; ribosa y desoxirribosa en ácidos nucleicos; galactosa en la lactosa de la leche, en glucolípidos, y en combinación con proteína en glucoproteínas y proteoglucanos (21).

#### **2.3.1. METABOLISMO DE LA GLUCOSA**

Las células captan la glucosa y otros azúcares, por medio de unas proteínas transportadoras de membrana denominadas transportadoras de glucosa (GLUT).

Las funciones de los GLUT dependerán de la localización tisular, sus características cinéticas y la dependencia o no de insulina (23).

El GLUT3 es el transportador de glucosa en el cerebro, lo que significa que este transportador envía glucosa constantemente al interior de las células que lo expresan (23).

En cambio, el GLUT2 se expresará en las células B pancreáticas, las cuales absorben glucosa cuando esta está elevada en el organismo, desencadenando mecanismos necesarios para que se libere insulina (23).

El GLUT4 es el transportador de glucosa en el músculo y en tejido adiposo, la localización y su actividad dependerá de los niveles de insulina en sangre, pues es necesaria para que el receptor se inserte en la membrana plasmática (23).

#### **2.3.1.1. GLUCOLISIS**

Proceso en el cual la glucosa es degradada (22), en el citoplasma de la célula (24), conocido también como ciclo de Embden-Meyerhof (25).

Su importancia se manifiesta en el rendimiento energético y el aporte de precursores para que se realicen otros procesos metabólicos en diferentes tejidos y según las condiciones del organismo (22).

En la glucólisis la glucosa será oxidada hasta la formación de dos moléculas de piruvato, las cuales serán utilizadas en rutas metabólicas como el ciclo de krebs (24).

La glucólisis presenta dos etapas: la primera etapa habrá un consumo de 2 ATP y en la segunda etapa se liberará energía en forma de ATP, según las condiciones aeróbicas o anaeróbicas que proceda la glucólisis (22).

##### **A. Primera etapa.**

La glucosa será convertida en glucosa-6-fosfato por la enzima hexoquinasa, en esta reacción se consumirá un ATP; luego la glucosa-6-fosfato por acción de la enzima fosfoglucoisomerasa, se convertirá en fructosa-6-fosfato (22).

La fructosa-6-fosfato es catalizada por la enzima reguladora fosfofructoquinasa 1, dando lugar a la fructosa-1,6-bifosfato (22), la cual dará lugar a dos triosas fosfato (23) catalizadas por la enzima fructosa bifosfato aldolasa (22), consumiendo ATP (23).

Las dos triosas fosfatadas son: dihidroxiacetona-fosfato, la cual reacciona con la enzima fosfotriosa isomerasa, se convertirá en gliceraldehio-3-fosfato y la otra triosa obtenida será el gliceraldehio-3-fosfato, por lo tanto, habrán dos gliceraldehio-3-fosfato formadas para que siga la ruta de glucolisis, siempre que la glucolisis este activa, en cambio se encontrara deprimida la dihidroxiacetona-fosfato pasa a la síntesis de triacilglicéridos (22).

## **B. Segunda etapa.**

Aquí empieza el proceso de transformación del gliceraldehido-3-fosfato hasta llegar a piruvato; durante todo este transcurso se obtendrá energía en forma de ATP y el poder reductor será NADH (23).

Inicia con la catalización del gliceraldehido-3-fosfato por la enzima gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa dando lugar al glicerato-1,3-bifosfato, utilizando NAD y generando NADH. Este glicerato-1,3-bifosfato será catalizado por la enzima fofogliceroquinasa formando glicerato-3 fosfato más ATP (22).

El glicerato-3-fosfato por acción de la enzima fosfoglicerato mutasa se convierte en glicerato-2-fosfato, posteriormente este por catalización de la enzima enolasa se transformará en fosfoenolpirúvico, eliminando una molécula de agua (22).

La enzima piruvatoquinasa desfosforila al fosfoenolpirúvico para obtener piruvato más ATP (22).

### **2.3.1.1.1. Regulación de la glucólisis**

La regulación en la glucolisis se da para mantener los niveles de ATP constantes y poder proveer intermediarios adecuados para la biosíntesis (23).

Existen 3 pasos para la regularización correspondientes a los 3 pasos irreversibles de la ruta de la glucolisis:

1. La enzima hexoquinasa es regulada inhibiéndose por la glucosa-6-fosfato, y por ATP cuando se satisface las necesidades energéticas de la célula (25).
2. La enzima fosfofructoquinasa 1 se inhibe por acción del citrato, ATP,  $H^+$ ; esta enzima informa el nivel energético de la célula para que la glucosa se regularice (25).
3. El piruvato quinasa se inhibe cuando se satisface el requerimiento de ATP o hay la presencia de acetil CoA o alanina, potenciada por AMP y fructosa-1,6-bisfosfato. Esta enzima se regula por la fosforilación y desfosforilación controlado por el glucagón (27).

#### **2.3.1.1.2. Ciclo de Krebs**

Conocido también como ciclo cítrico o tricarboxílico (TCA). Es una ruta que interviene en la respiración de células aeróbicas (en mitocondria) (46).

A partir del acetil CoA que proviene del catabolismo de lípidos, aminoácidos y glúcidos, se obtendrá energía en forma de ATP, NADH y FADH<sub>2</sub>, estas dos últimas moléculas pasan sus electrones a la cadena de transporte de electrones y por fosforilación oxidativa generan mayor cantidad de ATP (47).

- **Reacciones del ciclo de Krebs.**

Comienza con el acetil CoA (de 2 carbonos) que junto al oxalacetato (de 4 carbonos) serán sintetizados por la enzima citrato cinasa a citrato (de 6 carbonos) y la CoA será liberada. El citrato pasará a cis-aconitato catalizado por la enzima aconitasa, luego este se transformará en isocitrato por acción de la enzima aconitasa. Este isocitrato por acción de la enzima isocitrato deshidrogenasa liberará hidrógeno, produciendo el primer NADH, liberando también Co<sub>2</sub> y obteniendo  $\alpha$ -cetoglutarato. El  $\alpha$ -cetoglutarato por acción de la enzima  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa ingresará el CoA y se producirá succinil CoA, este reaccionará con el succinil CoA sintasa liberando CoA y GTP (igual valor que ATP) dando como resultado succinato. El succinato junto a la enzima succinato deshidrogenasa producirá FADH<sub>2</sub> por liberación de hidrógenos unidos al FAD y se obtendrá fumarato, al fumarato se le incluirá agua y por acción de la enzima fumarasa se producirá malato; la catalización de malato deshidrogenasa al malato liberará NADH y se formará el oxalacetato (48).

### **2.3.1.2. GLUCOGÉNESIS**

Ruta anabólica que sintetiza glucógeno a partir de la glucosa-6-fosfato; este proceso se realiza en el hígado y en menor cantidad en el músculo, en la matriz extracelular del tejido epitelial (26).

La glucogénesis se da cuando hay un nivel elevado de glucosa en la sangre (22).

La función que cumple el glucógeno almacenado en el hígado es proporcionar glucosa a la sangre cuando es requerido (entre periodos alimenticios) y la función del glucógeno muscular es abastecer de energía al musculo en estado de ejercicio físico (22).

Para la síntesis de glucógeno se requiere UDP-glucosa (precursor activo), que se forma a partir de glucosa-1-fosfato (22).

A partir de la glucosa-6-fosfato se dará lugar a la glucosa-1-fosfato por acción de la enzima fosfoglucomutasa, la cual se unirá a ATP y dará UDP-glucosa más pirofosfato (22).

La síntesis se inicia por una proteína glucogenina, aceptora de glucosa unida a OH (proveniente de tirosina), y es catalizada por la enzima glucosil transferasa, donde el donante de residuos de glucosa es la misma UDP-glucosa (22).

Se requiere de 7 residuos de glucosa por lo menos unidas a la glucogenina para poder empezar una sucesión de alargamiento de molécula de glucógeno; la adición de glucosa será dada por la enzima glucógeno sintasa en un extremo no reductor de la cadena. Debido a que existe una molécula pre existente de glucógeno, no se requerirá la presencia de glucogenina (22).

La enzima glucógeno sintasa forma parte de la síntesis de la cadena lineal; para que se den los puntos ramificantes se requiere de la enzima ramificante (amilo  $\alpha$  1-4,  $\alpha$  1-6 transglucosidasa); esta última enzima transporta un segmento de 6 o 7 residuos de glucosa de una cadena existente de 10 o 12 residuos de glucosa a un grupo hidroxilo de 6 carbonos de otro residuo o de la misma cadena de glucosa, unido al segmento por enlace  $\alpha$  1-6, formando un nuevo punto de ramificación (22).

#### **2.3.1.2.1. Regulación de la glucogénesis**

La glucógeno sintasa es la enzima reguladora principal, esta regularización se da por fosforilación y desfosforilación (siendo la más activa), favorecida por la acción de la insulina y varias quinasas, especialmente por la proteína quinasa A dependiente de AMPc. La enzima fosforilada es activa cuando hay niveles altos de glucosa-6-fosfato (después de la ingesta de alimentos) (22).

#### **2.3.1.3. GLUCOGENÓLISIS**

Proceso de suministro rápido de glucosa para las contracciones musculares en estado de ejercicio por medio de la degradación de glucógeno (29) y en el hígado este proceso es activado para cuando se requiere glucosa en el torrente sanguíneo para mantener la glucemia (30).

La principal enzima actuante es la glucógeno fosforilasa, la cual separa los enlaces glucosídicos  $\alpha$  1-4 (grupo fosfato), formando glucosa-1-fosfato. Esta principal enzima requiere de la enzima desramificante ( $\alpha$  1-4 transglucosilasa,  $\alpha$  1-6 glucosidasa), para romper los enlaces  $\alpha$  1-6 (22).

Esta enzima fosforilasa separa la cadena lineal hasta que falten 4 residuos de glucosa para llegar al punto de ramificación, en este hecho intervendrá la enzima desramificante, cuya acción es la de transportar 3 residuos de glucosa a otra cadena de glucógeno, además divide hidrolíticamente el enlace glucosídico  $\alpha$  1-6, liberando glucosa. La glucosa-1-fosfato por acción de la enzima fosfoglucomutasa se obtendrá glucosa-6-fosfato (22).

En el hígado se encuentra la enzima glucosa-6-fosfatasa, la cual hidroliza el enlace éster fosfato de la posición 6 de la glucosa, obteniendo glucosa libre (va hacia la sangre) y fosfato inorgánico; en cambio, en el músculo por carecer de la enzima glucosa-6-fosfatasa, no se proporcionará glucosa libre, por lo que la glucosa-6-fosfato se mantendrá en el músculo y será reutilizado por el mismo tejido muscular para sus beneficios energéticos (22).

#### **2.3.1.3.1. Regulación de la glucogenólisis**

La enzima reguladora de esta ruta en la glucosa fosforilasa, que se va a dar por regulación alostérica de metabolitos y por modificación covalente de las enzimas (31).

Por regulación alostérica de metabolitos en el músculo tendrá la función de producir ATP para las contracciones, y en el hígado la función será de mantener los niveles de glucosa en la sangre, produciendo y exportando glucosa o importando y almacenándolo en forma de glucógeno (31).

En cuanto a la modificación covalente de las enzimas por fosforilación a la acción hormonal, existen las enzimas fosforilasa a (catalíticamente muy activa) y fosforilasa b (desfosforilada e inactiva). La fosforilación de un resto de fosforilasa b hace que se convierta en fosforilasa, por acción de la fosforilasa b quinasa. La fosforilasa b quinasa es activada por la fosforilación de un elevado nivel de  $\text{Ca}^{2++}$  en músculo, que este a su vez es catalizada por la proteína quinasa, activada por la unión de AMPc (31).

#### **2.3.1.4. GLUCONEOGÉNESIS**

Proceso de síntesis de glucosa a partir de compuestos no glúcidos, siendo los precursores el ácido láctico, el glicerol y aminoácidos; este proceso ocurre en el hígado y riñones, intracelularmente en la mitocondria y citosol (22).

Los pasos para que se dé la gluconeogénesis es por medio de rodeos metabólicos:

- **Primer rodeo metabólico**

Inicia con el piruvato, el cual debe ser convertido en fosfoenolpiruvato. Por no poder tener una conversión directa, el piruvato debe pasar por otras conversiones para llegar a fosfoenolpiruvato. Primero el piruvato ingresará del citosol a la mitocondria, aquí será catalizado por la enzima piruvato carboxilasa más la biotina que será un transportador de bicarbonato activado (obtenido de la ionización del ácido carbónico producido por  $\text{CO}_2$  y agua) y ATP, en esta catalización se obtendrá oxalacetato, para que pueda pasar el oxalacetato a fosfoenolpiruvato tendrá que reducirse a malato por acción del malato deshidrogenasa y NADH; habiendo sucedido este proceso, un transportador específico tomará al malato mitocondrial y lo llevará al citosol, donde será catalizado a oxalacetato por la enzima malato deshidrogenasa citosólica con producción de NADH. Al obtener el oxalacetato en el citosol, este podrá convertirse en fosfoenolpiruvato por medio de la enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, esta acción precisa de GTP, durante todo este proceso hay un gasto de moléculas de energía (ATP Y GTP). A partir de aquí se repite el mismo proceso

que en la glucólisis, de fosfoenolpiruvato a gliceraldehído-3-fosfato, el cual uno de los gliceraldehído-3-fosfato (son dos obtenidos en la glucólisis) se cataliza por acción de la enzima triosafosfato isomerasa a dihidroxiacetona fosfato. Estas dos moléculas se unirán (gliceraldehído-3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato) por acción de la enzima aldolasa y se convertirá en fructosa-1,6-bifosfato (33).

- **Segundo rodeo metabólico**

Es el paso de fructosa-1,6-bifosfato a fructosa-6-fosfato, por acción de la enzima fructosa-1,6-bifosfato (acción no inversa) y la fructosa-6-fosfato es catalizada por la enzima fosfohexosa isomerasa, dando como producto glucosa-6-fosfato (33).

- **Tercer rodeo metabólico**

La glucosa-6-fosfato será catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa (activado por el  $Mg^{++}$ ) y dará glucosa (33).

Debido a que el cerebro, músculo esquelético y otros tejidos con excepción del tejido hepático carecen de glucosa-6-fosfatasa, la gluconeogénesis que se realiza en ellos no será para dar glucosa a la sangre (33)

- **Relaciones interorgánicas entre hígado, músculo y tejido adiposo**

El glicerol se obtiene a partir de la degradación de triacilgliceroles de tejido adiposo y ácido láctico de la glucólisis anaeróbica del eritrocito y músculo en ejercicio. El hígado y el músculo tendrán una relación por medio del ciclo de Cori, donde la glucosa formada por la gluconeogénesis pasa a la sangre y luego alcanza al músculo (en ejercicio físico) (33).

#### **2.3.1.4.1. Regulación de la gluconeogénesis**

Para la regulación intervienen 2 enzimas:

Pirúvico carboxilasa: Activada por niveles altos de acetil CoA.

Bifosfofructofosfatasa 1: Es la principal enzima reguladora en este proceso, cuya regulación es alostérica, y sus efectores positivos serán el ATO y citrato, mientras que los negativos son el AMP, ADP y fructosa-2,6-bifosfato (22).



#### **2.3.1.4.2. El Ciclo de Cori**

Este ciclo es la regularización entre la glucólisis anaeróbica y gluconeogénesis, para generar lactato en músculo y regenerarlo en el hígado como glucosa (22).

El ciclo inicia con la glucólisis en el músculo (por escasez de oxígeno) convirtiendo la glucosa hasta piruvato, aquí se obtendrá ATP para la contracción muscular y se consumirá NAD, produciendo NADH. del piruvato obtenido, actuará la enzima lactato deshidrogenasa y se reducirá a lactato, usando NADH, reoxidándose a NAD. Este lactato pasará por vía sanguínea hacia el hígado y será reoxidado por la misma enzima a piruvato, ya sintetizados, este piruvato pasa a la ruta de gluconeogénesis hasta llegar a glucosa, donde es exportado nuevamente al torrente sanguíneo para llegar al músculo nuevamente (22).

### **2.3.2. HORMONAS QUE INTERVIENEN EN LA GLUCEMIA**

#### **2.3.3. INSULINA**

Producida por la célula beta de los islotes de Langerhans, encargada de controlar la glucosa, disminuyendo los niveles de glucosa en sangre para transportarla a las células corporales (36).

#### **2.3.4. GLUCAGÓN**

Producida por las células alfas de los islotes de Langerhans para controlar la glucosa aumentándola cuando el organismo lo requiera, manteniendo un equilibrio de azúcar en el cuerpo (37).

#### **2.3.5. ADRENALINA**

Liberada desde las glándulas adrenales y terminaciones nerviosas. Actúa en el hígado como mediador para la producción de glucosa en sangre (37).

#### **2.3.6. CORTISOL**

Secretada por la glándula adrenal, su acción es provocar la resistencia ante insulina en células grasas y músculos, optimizando a su vez la producción de glucosa a partir del hígado. En situación de estrés el cortisol incrementará (37).

### **2.3.7. HORMONA DEL CRECIMIENTO**

Liberada por la glándula pituitaria (cerebro), al igual que el cortisol tiene el mismo efecto de la insulina en células grasas y musculo. Cuando esta hormona se encuentra elevada crea resistencia a la acción de la insulina (32).

### **2.3.3. HIPERGLUCEMIA**

Exceso de glucosa en sangre.

Las hormonas principales en regularizar la cantidad de glucosa en sangre son la insulina y el glucagón. Cuando ocurre algún desequilibrio en el proceso de usar y almacenar glucosa, suele verse afectado el funcionamiento de insulina por lo que los niveles de glucosa se hallan elevados en sangre (34).

#### **2.3.3.1. Causas de la hiperglucemia**

- a. Por ingesta excesiva de alimentos o bebidas altos en azúcar.
- b. Por estrés tanto metabólico (enfermedad o intervención quirúrgica) o emocional.
- c. Por toma de medicamentos que aumenten los niveles de glucosa en sangre como corticoides u otros medicamentos que contengan sacarosa en su composición (35).

### **2.3.4. EFECTO DE LA CIRUGÍA EN LA GLUCOSA**

Al ser intervenido quirúrgicamente, el organismo desencadena una serie de respuestas ante el estrés metabólico, una de ellas es la hiperglucemia, lo que conlleva a condicionar alteraciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas, implicando concentraciones excesivas de hormonas reguladoras, tisulares y plasmáticas de citocinas (30-39).

Se alterará también el GLUT-4 (proteína transportadora de una hexosa) cuyas alteraciones afectarán a la glucosa (38).

Por la secreción desequilibrada de las hormonas contrarreguladoras y la alteración a la sensibilidad a la insulina, las citocinas proinflamatorias afectarán indirectamente la homeostasis de la glucosa (38).

El incremento de las hormonas contrarreguladoras se da por el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, incrementando la señalización de liberación de catecolaminas,

para poder satisfacer las necesidades de glucosa al sistema nervioso central durante el pre quirúrgico (40).

La adrenalina y noradrenalina incitan la glucogénesis, inhibiendo la captación de glucosa en el musculo y disminuyendo la secreción de insulina. En tanto en el hipotálamo sucede la liberación de somatotropa (hormona del crecimiento), cuya hormona es una desencadenante de hiperglucemia, impidiendo el consumo de glucosa por parte de las células; en el músculo se inhibe la glucólisis y en el tejido adiposo aumenta la oxidación de la glucosa (40).

La adrenocorticotropina interviene también en la formación de glucosa-6-fosfato y produciendo fosforilasa y generando gluconeogénesis (40).

Por su parte el cortisol inhibe la sensibilidad a la acción de la insulina, por lo que el páncreas sigue produciendo insulina, pero esta no puede cumplir su función, de igual forma el cortisol va obteniendo glucosa para que el organismo la utilice en situación de estrés (38).

Con respecto a la insulina, está demostrado que, ante el dolor agudo, no existe sensibilidad positiva de las células a esta hormona, además que con el dolor incrementará la producción de cortisol, ácidos grasos libres, glucagón y STH (38).

En situación de estrés también habrá un incremento de glucagón provocando gluconeogénesis y glucogenólisis (41).

## **2.4. BILIRRUBINA**

La hemoglobina es la hemoproteína más abundante, contenida en los eritrocitos, y es catalizada cuando el eritrocito termina su periodo de vida (120 días), siendo destruidos por el bazo (22). Al ser catalizada la parte proteica globina junto con el hierro serán reutilizados, mientras que la protoporfirina IX es degradada por el bazo y eliminada (42).

Teniendo la separación proteica, la enzima hemooxigenasa cataliza a grupo hemo, liberando biliverdina, en esta etapa se requerirá de oxígeno molecular, NADPH y O<sub>2</sub> (43).

Por acción de la enzima bilirrubina reductasa la biliverdina convierte la biliverdina en bilirrubina no conjugada o indirecta, esta se une a una albúmina de manera reversible (no

atraviesa la barrera hematoencefálica) llegando desde el torrente sanguíneo al hígado. A nivel de los sinusoides hepáticos, esta bilirrubina indirecta es captada por receptores, una vez captada se separará de la albúmina y se unirá a una proteína transportadora (GSTs= Glutathione Transferase) evitando el reflujo hacia afuera, así la bilirrubina indirecta más la GSTs se transportan al retículo endoplasmático; una vez sucedido este proceso, una parte de la cantidad de bilirrubina indirecta se unirá con el ácido glucurónico por medio de la enzima UDP-glucuronil transferasa, formando monoglucurónido de bilirrubina, obteniendo así bilirrubina conjugada o directa. La bilirrubina directa irá hacia los canalículos y de ahí pasará a la vesícula biliar y de este al intestino delgado, en este último paso la bilirrubina directa será transformada en estercobilinógeno por acción de bacterias intestinales y será eliminada en las heces. Gran parte de la bilirrubina directa llegada al duodeno, por acción enterohepática será reabsorbida y reiniciará el circuito nuevamente (22-43).

## **2.5. ANALGESIA Y ANESTESIA**

### **2.6. MIDAZOLAM**

Es soluble en agua y puede administrarse por vía intravenosa, presenta una solubilidad dependiente del pH, lo que lo hace hidrosoluble. Sin embargo, al ser aplicado el pH corporal permite que su anillo imidazólico se cierre y se vuelva liposoluble, siendo la benzodiazepina más liposoluble (44).

#### **2.6.3. FARMACODINAMICA**

Los receptores de las benzodiazepinas se encuentran ubicados principalmente en la corteza cerebral y en menor porcentaje en el hipotálamo, cerebelo, cerebro medio, hipocampo, médula oblonga y médula espinal (46). Ejerce su acción uniéndose a lugares específicos de los receptores ácido gamma aminobutírico A, de esta manera mejora su afinidad por sus receptores, permitiendo la apertura de canales de Cl<sup>-</sup>, entrada de éste y así hiperpolarización de la membrana neuronal postsináptica ejerciéndose efectos ansiolíticos, sedativos, entre otros (47). Por otro lado, parece inhibir la recaptación y el metabolismo del gamma aminobutírico, aumentando sus niveles en el espacio sináptico y así existen mayores posibilidades de unión a los receptores gamma aminobutírico, generando por este medio sus efectos farmacológicos (45).

#### **2.6.4. FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO.**

Se puede administrar por vía intramuscular y vía intravenosa, ya que no es irritante para los tejidos (48).

Tras su administración intramuscular, el inicio de su acción es a los 5 minutos aproximadamente, siendo máxima a los 15-30 minutos (45-49). La biodisponibilidad después de su aplicación intramuscular es entre 90 y 98% y el tiempo de vida media promedio entre 1 a 4 horas y 77 minutos en personas adultas y perros, respectivamente (44).

Dosis sedantes de midazolam (0.01 a 0.07 mg/kg por vía intravenosa) alcanzan el efecto máximo a los 2 min y proveen sedación por alrededor de 30 min (46).

Es metabolizado en el hígado mediante mecanismos que incluyen demetilación, hidroxilación y conjugación glucorónica, produciéndose múltiples metabolitos activos (1hidroxi-metilmidazolam, 4-hidroxi-midazolam) e inactivos, los que luego son excretados, principalmente por vía urinaria, con una pequeña proporción que es excretada por la bilis (50).

#### **2.7. KETAMINA**

Es un anestésico, sedante, amnésico y analgésico, de uso corriente en animales, utilizado principalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia (51).

##### **2.7.1. FARMACODINAMIA**

Produce un estado de inconsciencia llamado "anestesia disociativa" caracterizado por el mantenimiento de los reflejos (p.e. de la tos y corneal) y movimientos coordinados pero no conscientes. La analgesia que produce es profunda pero la amnesia puede ser incompleta (52).

La ketamina produce un aumento importante de la presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral, metabolismo cerebral de oxígeno y presión intraocular. El efecto de la ketamina sobre el sistema cardiovascular se manifiesta por un aumento de la presión arterial sistólica, aumento de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y consumo de oxígeno. También se elevan las resistencias vasculares pulmonares. Estos efectos son secundarios a un aumento de la actividad simpática (52).

### **2.7.2. FARMACOCINÉTICA.**

La molécula de ketamina es soluble en agua, posee también una gran liposolubilidad, por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica (53).

Se distribuye en el organismo en un sistema de tres compartimentos: inicialmente, se diluye en el torrente sanguíneo, a continuación, disminuye con rapidez la concentración plasmática debido a la distribución y captación rápida de los tejidos, especialmente del cerebro luego se redistribuye y por último, hay una fase de eliminación estas características hacen que la ketamina sea apropiada para la administración por vía intravenosa lenta y continua sin la drástica prolongación del tiempo de acción. La duración de la acción anestésica que puede considerarse la vida media biológica es menor de 10 minutos para una dosis única y sin pre medicación (54).

La ketamina se metaboliza en el hígado a norketamina, que tiene una reducida actividad en el sistema nervioso central; la norketamina luego se metaboliza y elimina por orina y bilis (55).

## **2.8. MORFINA**

Opioide agonista usado como anestésico, sedante pre operatorio y analgésico (en dolor agudo y crónico) (56-57).

### **2.8.1. FARMACODINAMICA**

Agonista de los receptores opiáceos  $\mu$ ; no altera el umbral del dolor en las terminaciones de los nervios aferentes a los estímulos nociceptores, tampoco altera las transmisiones de impulsos en los nervios periféricos. Se produce reducción del tono del sistema nervioso simpático en venas periféricas, esto hará que haya reducción del retorno venoso, gasto cardiaco y presión arterial; reduce además la presión arterial (por liberación de histamina) (56-57).

La morfina inhibe la liberación de vasopresina, somatostatina, insulina y glucagón, debido al bloqueo de GABA y acetilcolina (56-57).

### **2.8.2. FARMACOCINETICA.**

Efectos analgésicos: por administración subcutánea o intramuscular, alcanzan su efecto máximo a los 50 – 90 minutos y por vía intravenosa a los 20 minutos. La duración de su efecto es de aproximadamente 4 horas, metabolizándose en hígado y riñones (56-57).

## **2.9. FENTANILO.**

Al igual que la morfina, es un opiáceo agonista, utilizado para inducir y mantener la anestesia general, complementando también la analgesia (58-59).

### **2.9.1. FARMACODINAMICA.**

Al ser un opiáceo inhibe la liberación de vasopresina, somatostatina, insulina y glucagón, bloqueando la función GABA y acetilcolina (58).

De la misma forma que la morfina, esta actúa en los receptores opiáceos  $\mu$ , con las mismas características (58).

### **2.9.2. FARMACOCINÉTICA.**

Efecto analgésico: por administración intravenosa tiene una duración de 30 a 60 minutos, por vía intramuscular la analgesia se da entre 7 a 15 minutos y dura de 1 a 2 horas. El 75% de la dosificación administrada será secretada por la orina dentro de las 24 horas después de su administración (60).

## **2.10. XILACINA.**

Sedante, analgésico, anestésico y relajante muscular. Su acción está relacionada con la depresión del sistema nervioso central (61).

### **2.10.1. FARMACODINAMIA**

Su efecto de relajante muscular se basa en la inhibición de la transmisión de impulsos nerviosos en el músculo, estimulando los receptores  $\alpha_2$ - adrenérgicos centrales.

A lo largo de la acción, la frecuencia respiratoria disminuye, provocando un estado similar al sueño natural; en forma paralela disminuye también la actividad cardíaca, aumentando con frecuencia la temperatura durante un periodo breve. Después de su administración, provoca además un descenso moderado y transitorio de la presión arterial sistólica y

diastólica, precedido por un leve ascenso de las mismas. Puede bloquear los reflejos vasomotores centrales, sin alterar los reflejos posturales. Disminuye levemente el gasto cardiaco, la actividad de renina plasmática y la liberación de catecolaminas (61).

#### **2.10.2. FARMACOCINETICA.**

Posee una biodisponibilidad de 95%, su tiempo de vida media es 12h+7h., su dosis es de 0.2 a 2 ng/ml, es de absorción: rápida en el TGI, su distribución es amplia, se une a las proteínas plasmáticas en un 20%, su metabolismo es por vía hepática en un 50%, su excreción es por vía renal de 40 - 60%; su vía fecal es de 20%. Se excreta también con la leche materna.

La duración e intensidad del efecto, depende de la dosis y de la vía de aplicación. Así tenemos que el efecto varía: El efecto sedante es de 30 minutos hasta varias horas, la relajación muscular es de 20 minutos hasta una hora y media; el efecto analgésico es de 10 a 45 minutos (61).



### **III. MATERIALES Y MÉTODO**

#### **3.1. UBICACIÓN Y DURACION EXPERIMENTAL**

El presente trabajo de investigación se realizó en la ciudad de Chiclayo; donde se sometieron a cirugía a 50 canes en la clínica veterinaria Pets Park, a los cuales se les extrajo sangre 20 minutos antes de la cirugía e inmediatamente terminada la cirugía y estas fueron recolectadas en tubos de gel para la realización de las bioquímicas y procesadas en el laboratorio de la misma clínica veterinaria.

El tiempo de desarrollo ha sido de Marzo a Mayo del 2019.

#### **3.2. MATERIALES EXPERIMENTALES**

##### **3.2.1. MATERIAL BIOLÓGICO**

Se utilizó muestras de sangre extraídas de la vena cefálica de los 50 canes sometidos a cirugía, las cuales fueron recolectadas en tubos de gel. Se hizo un registro con los datos de cada can.

##### **3.2.2. MATERIAL Y EQUIPO DE LABORATORIO**

- **Equipos**
  - Centrífuga
  - Calentador
  - Refrigeradora
- **Material biológico**
  - Muestra sanguínea
- **Material para la extracción de la muestra**
  - Guantes
  - Alcohol
  - Algodón
  - Tubos de gel
  - Agujas N° 21

- Gradilla
- Cooler.
  
- **Instrumentos para la bioquímica**
  - Analizador de bioquímica semiautomático GenRui.
  - Kit de úrea.
  - Kit de creatinina.
  - Kit de Glucosa
  - Kit de bilirrubina.

### **3.3. METODOLOGIA**

#### **3.3.1. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA.**

A cada canino sometido a cirugía se le extrajo de la vena cefálica dos muestras de sangre (una muestra 20 minutos antes de la cirugía y la otra inmediatamente terminada la cirugía), las cuales se dejaron en reposo durante 30 minutos y luego se refrigeraron en la clínica veterinaria Pets Park.

El proceso de las bioquímicas se realizó de acuerdo al momento de las cirugías; las muestras recolectadas de los canes operados por las mañanas fueron procesadas por la tarde, y las muestras recolectadas de los canes operados por las tardes se procesaron al día siguiente por la mañana.

#### **3.3.2. PROCEDIMIENTO PARA OBTENER PARAMETROS EN LA BIOQUIMICA.**

Luego de sacar las muestras de la refrigeradora, se dejaron por 30 minutos al ambiente.

Las muestras se centrifugaron a 30 rpm por 3 minutos.

Para sacar la bioquímica se procesaron las muestras según el método indicado:

- **ÚREA: MÉTODO UREASA (VALTEK).** *Fuente: Anexo N°1*
- **CREATININA: MÉTODO JAFFÉ CINÉTICO (VALTEK).** *Fuente: Anexo N°2*
- **GLUCOSA: MÉTODO GOP PAP (VALTEK).** *Fuente: Anexo N°3*

- BILIRRUBINA: MÉTODO WALTERS Y GERARDE (VALTEK). *Fuente: Anexo N°4*

### **3.3.3. PROTOCOLO DE ANESTESIA**

El protocolo de anestesia utilizado en las cirugías de bajo riesgo es el siguiente:

- Pre – anestésico: xilacina (0.2 mg/ kg p.v.), midazolam (0.5 mg/kg p.v.).
- Inducción: ketamina (10 mg/kg p.v.)
- Mantenimiento: ketamina (5 mg/ kg p.v.), fentanilo (0.01 mg/kg p.v.).

Y en cirugías de alto riesgo:

- Pre – anestésico: morfina (0.5 mg/ kg p.v.), xilacina (0.5 mg/ kg p.v.), midazolam (0.5 mg/kg p.v.).
- Inducción: ketamina (10 mg/kg p.v.)
- Mantenimiento: ketamina (5 mg/ kg p.v.), fentanilo (0.01 mg/kg p.v.).

#### IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio se sometió a cirugía a 50 canes en la clínica veterinaria Pets Park en la ciudad de Chiclayo, a los cuales se les hizo bioquímica sanguínea comparando los parámetros antes y después de la cirugía teniendo de referencia los valores que establece laboratorios química suiza, tomando y comparando los datos con las pruebas de T- student y Anova para conocer los valores de significancia; los resultados se muestran a continuación:

*Tabla 1: VALORES PROMEDIO E INTERVALO DE CONFIANZA DEL PERFIL BIOQUIMICO SANGUINEO DE PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019.*

	PROMEDIO		VALORES DE REFERENCIA
	PRE	POST	
ÚREA	25,12 ( $\pm$ 3.003)	24,56 ( $\pm$ 2.849)	20 – 40 mg/dl
CREATININA	1,5210 ( $\pm$ 0.208)	1,5588 ( $\pm$ 0.193)	0.6 – 1.6 mg/dl
GLUCOSA	98,70 ** ( $\pm$ 9.499)	183,06** ( $\pm$ 22.323)	70 – 110 mg/dl
BILIRRUBINA	0,4808 ( $\pm$ 0.127)	0,5566 ( $\pm$ 0.125)	0.1 – 0.61 mg/dl

*Fuente: Anexos N°6-17*

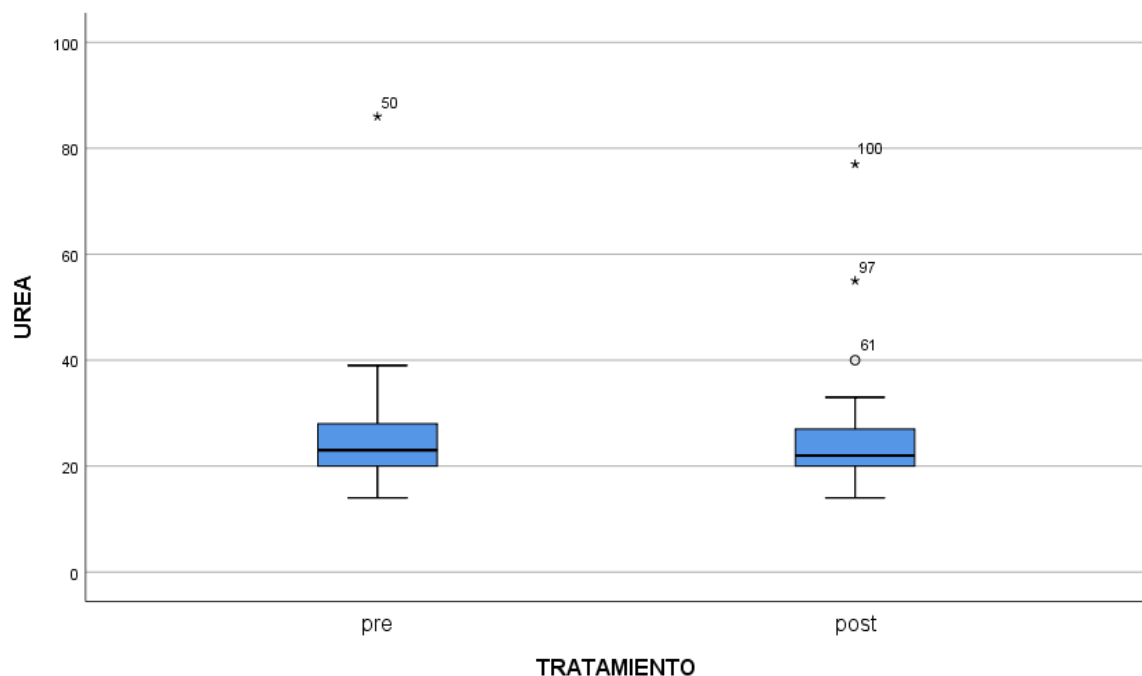
*\*\* Valores comparados que son altamente significativos.*

La determinación comparativa de los niveles de úrea, creatinina, glucosa y bilirrubina antes y después de cirugía en 50 canes se observa en el cuadro N°1.

La úrea presentó como valor mínimo en pre operatorio 14 mg/dl y un valor máximo de 86 mg/dl, en post operatorio el valor mínimo fue 14 mg/dl y como valor máximo de 77 mg/dl; se obtuvo como promedio en el pre operatorio 25,12 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 3.003$  y en el post operatorio 24,56 mg/dl, con intervalo de confianza de  $\pm 2.849$ , en la comparación con la prueba *T-student* y *Anova*, no presenta variación significativa, además que ambos valores se encuentran dentro de los parámetros de referencia (20 – 40 mg/dl).

No se observa anormalidad en los valores de la urea después de cirugía lo que nos indica que no hay una excesiva proporción de úrea en sangre y la que hay normalmente está siendo filtrada por los riñones con su normal funcionalidad.

**GRÁFICO 1: COMPARACIÓN DE VALORES PROMEDIOS DE ÚREA EN PRE Y POST CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019.**

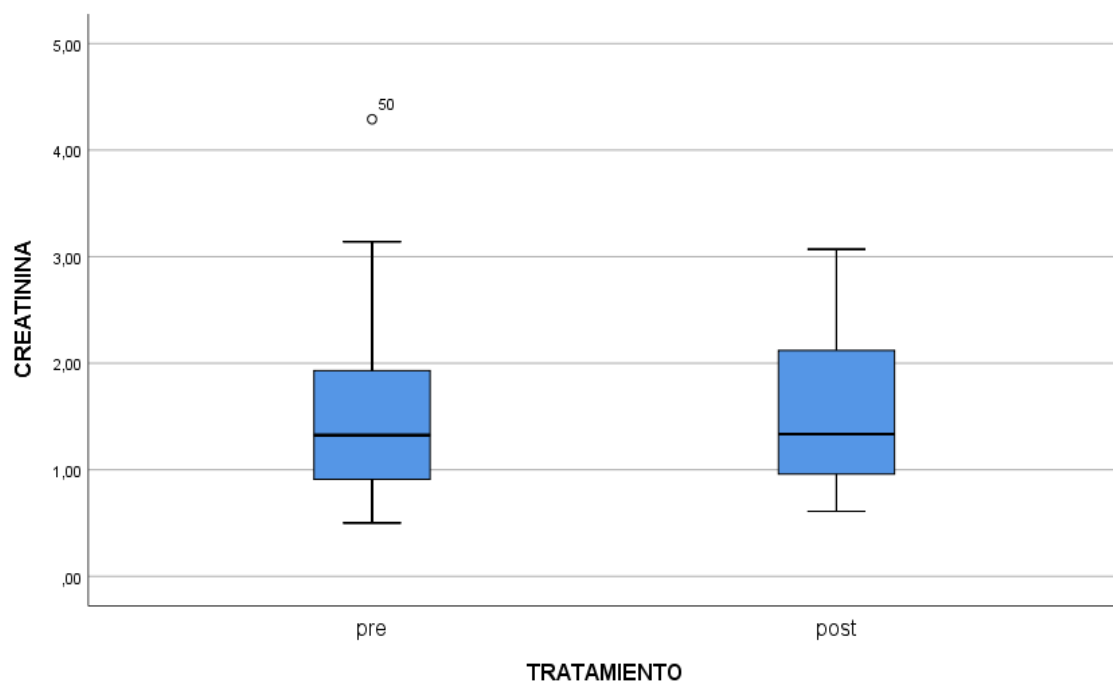


La creatinina, presentó como valor mínimo en pre operatorio 0.5 mg/dl y valor máximo de 4.29 mg/dl, en post operatorio el valor mínimo fue 0.61 mg/dl y el valor máximo fue 3.07

mg/dl; se obtuvo como promedio en el pre operatorio el promedio de 1,5210 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 0.208$  y en el post operatorio 1,5588 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 0.193$ , donde no muestra variación significativa comparando los valores con las pruebas T-student y anova, encontrándose dentro de los parámetros bioquímicos referenciales (0.6 – 1.6 mg/dl).

La creatinina no tuvo cambios significativos después de la cirugía, esto quiere decir que el animal bajo el efecto de la anestesia y en estado de reposo absoluto, pese a que se incide músculo en la práctica quirúrgica, no ha tenido reflejo de actividad muscular, lo cual nos indica que no hubo exceso de formación de creatinina en sangre, en condiciones fisiológicas normales el organismo del animal se encarga de coger la creatinina de la sangre y por filtración glomerular la excreta del cuerpo a través de la orina. Esto también es un buen indicador de que los riñones están funcionando bien.

*GRÁFICO 2: COMPARACIÓN DE VALORES PROMEDIOS DE CREATININA EN PRE Y POST CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019.*

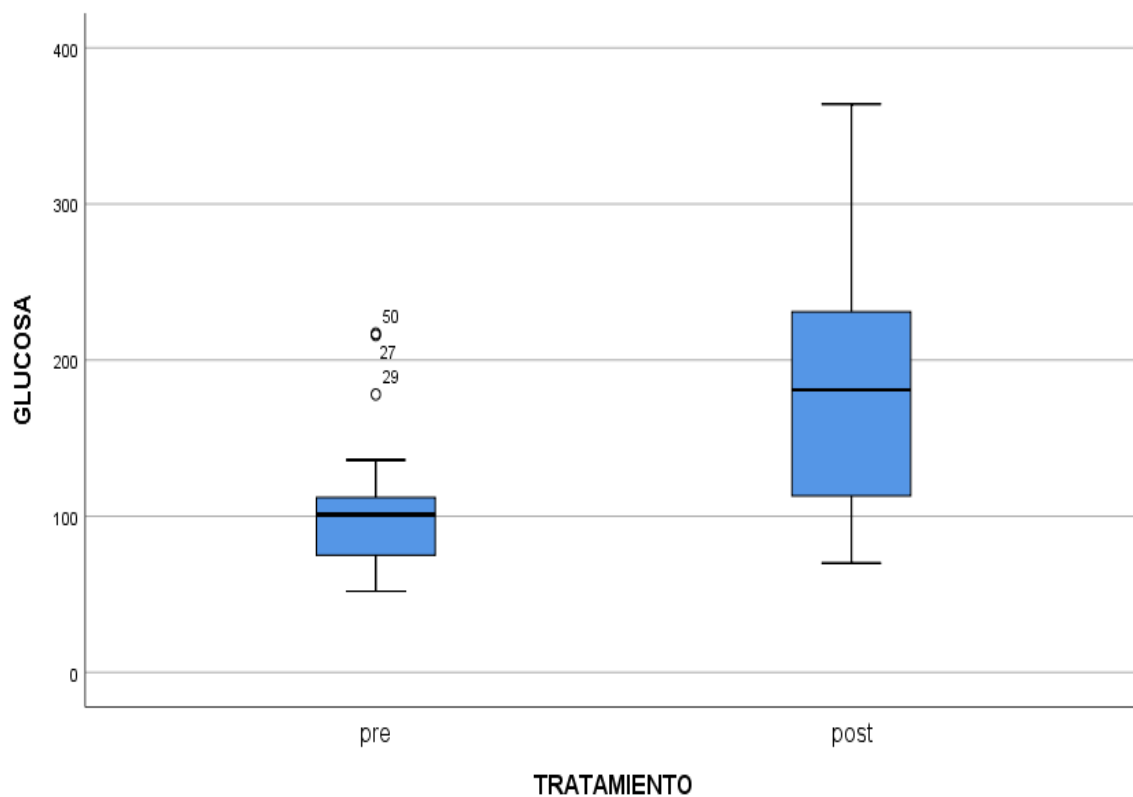


En la comparación de glucosa se presentó como valor mínimo en pre operatorio 52 mg/dl y el valor máximo de 217 mg/dl, en post operatorio el valor mínimo fue 70 mg/dl y como valor

máximo de 364 mg/dl; se obtuvo como promedio en el pre operatorio el valor de 98,70 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 9.499$  y en el post operatorio el promedio de 183,06 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 22.323$ ; se toma en cuenta que en el pre operatorio el promedio se encuentra dentro de los parámetros de referencia (70 – 110 mg/dl) pero en el post operatorio se observa el valor promedio elevado y fuera de los parámetros de referencia, se debe a que el estado de hiperglucemia que ocurre después de cirugía es inducido por la respuesta fisiológica al estrés que ha causado la cirugía, el animal pese a estar en ayunas genera un medio glucémico que está dirigido a satisfacer un requisito obligatorio de glucosa como un sustrato energético. (62)

Además, sucede que durante el estrés quirúrgico el cerebro a través de las neuronas envía mensajes de alerta al hipotálamo (glándula pituitaria) que irán por el sistema porta hipofisiario, a la adenohipófisis, esta liberará tres hormonas: la hormona somatotropina (STH), sus efectos antagonizan la acción de la insulina, inhibiendo la glucólisis y en tejido adiposo produce aumento de la oxidación de la glucosa. La hormona tirotrópica (TSH) que hace que disminuya la insulina, estimula el tiroides y el metabolismo en general. Y la hormona Adrenocorticotropa (ACTH), la cual actúa en la etapa anterior produciendo fosforilasa y esta a su vez, glucogenólisis y formación de glucosa-6-fosfato, la ACTH viaja por el SNS para prevenir al cuerpo del peligro, la glándula suprarrenal recibe la llamada de auxilio, y libera las catecolaminas: la adrenalina y la noradrenalina que en condiciones normales estimulan la glucogénesis en el hígado y el músculo, inhiben la captación de glucosa en el músculo incrementándolo en el tejido adiposo y disminuyen la secreción de insulina inducida por la glucosa y también aumento de glucocorticoides que aceleran la liberación de aminoácidos a partir de proteínas, tanto a nivel del hígado como de los tejidos extra hepáticos, estimulan la gluconeogénesis. También el páncreas influye ya que disminuye la insulina y aumenta el glucagón. En cuanto al efecto del cortisol es más prolongado y diverso; aumenta las enzimas que convierten los aminoácidos (gluconeogénesis) en glucosa dentro de los hepatocitos, y también moviliza los aminoácidos desde los tejidos extra hepáticos lo que da aumento de glucosa en sangre (63).

*GRÁFICO 3: COMPARACIÓN DE VALORES PROMEDIOS DE GLUCOSA EN PRE Y POST CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019.*

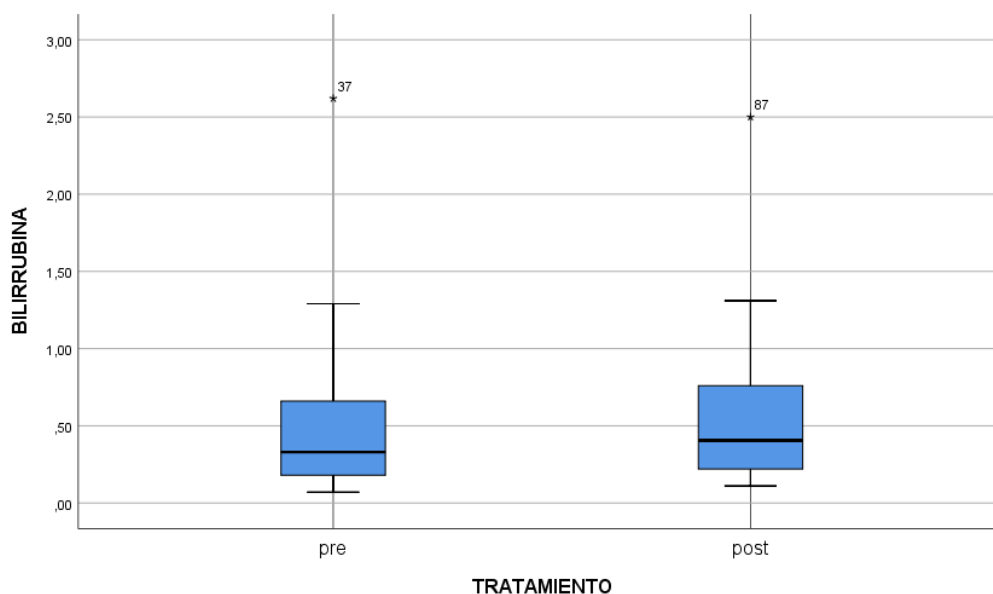


Con respecto a bilirrubina se presentó como valor mínimo en pre operatorio 0.07 mg/dl y el valor máximo de 2.62 mg/dl, en post operatorio el valor mínimo obtenido fue 0.11 mg/dl y como valor máximo de 2.5 mg/dl; se obtuvo como promedio en el pre operatoria el valor de 0,4808 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 0.127$  y en el post operatorio el valor de 0,5566 mg/dl, con un intervalo de confianza de  $\pm 0.125$ ; observándose que no presenta variación significativa y que ambos valores se encuentran dentro de los parámetros referenciales (0.1 – 0.61 mg/dl).

Según el anatomopatólogo quirúrgico Juan Ojeda Ibarra explica la existencia de la bilirrubina indirecta y directa, y que estos se verán elevados en presencia de alguna enfermedad como hepatitis, cirrosis hepática, obstrucción biliar, etc.; con lo que concluye que la elevación de bilirrubina sucederá en procesos patológicos (64).



**GRÁFICO 4: COMPARACIÓN DE VALORES PROMEDIOS DE BILIRRUBINA EN PRE Y POST CIRUGÍA EN LA CLINICA VETERINARIA PETS PARK – CHICLAYO 2019.**



Se elaboró también la comparación entre los niveles de úrea, creatinina, glucosa y bilirrubina con los promedios de post cirugía de bajo y alto riesgo con los valores esperados que son tomados del promedio de post cirugía general, los resultados son los siguientes:

**Tabla 2: EFECTO DEL TIPO DE CIRUGÍA (BAJO Y ALTO RIESGO) SOBRE LOS VALORES BIOQUIMICOS SANGUINEOS POST QUIRÚRGICO.**

	VALORES REALES POST QUIRURGICO	
	CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO	CIRUGÍAS DE ATO RIESGO
UREA	23.83	25.23
CREATININA	1.4658	1.6446
GLUCOSA	172.46	192.85
BILIRRUBINA	0.4658	0.6404

*Fuente: Anexos 18-35*

En el cuadro se puede observar que en cuanto al promedio de post cirugía de úrea, creatinina y bilirrubina no muestran mayor significancia entre el promedio de post cirugía de bajo riesgo y alto riesgo con los valores esperados (promedios de post cirugía de las muestras totales); en cambio en la glucosa se muestra que existe diferencia entre el promedio de post cirugía de bajo riesgo con el promedio de post cirugía de alto riesgo.

Al realizar la prueba de chi – cuadrado se obtiene comparando que los resultados observados de los promedios de cirugías de alto riesgo y bajo riesgo con los resultados esperados no muestran significancia (*Anexo N°36*).

Según la teoría el fentanilo y la morfina son utilizadas como sedantes pre operatorio y como suplementos a la anestesia general, también se utiliza como analgésico para el alivio del dolor agudo o crónico moderado o grave.

Estos opioides van a modular el sistema endocrino, inhibiendo la liberación de vasopresina, somatostatina, insulina y glucagón.

Con respecto a la Ketamina se ha descrito que eleva la glucosa sanguínea.

La xilacina ejerce diferentes efectos en la función endocrina: disminuye la liberación de catecolaminas circulantes. A nivel pancreático, activa los receptores  $\alpha_2$  de las células beta, lo que disminuye la liberación de insulina, ocasionando hiperglicemia.

## **V. CONCLUSIONES**

1. La cirugía no causa efecto significativo sobre los valores bioquímicos de úrea, creatinina y bilirrubina ( $\alpha=0.05$ ).
2. La cirugía causa efecto altamente significativo sobre el valor bioquímico de la glucosa ( $\alpha=0.01$ ).
3. El efecto de las cirugías de alto y bajo riesgo en los valores bioquímicos sanguíneos post cirugía no muestra diferencia significativa ( $\alpha=0.05$ ).

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda realizar estudio comparativo de pre y post cirugía con un perfil enzimático.
2. Se recomienda realizar estudio comparativo de pre y post cirugía con un examen hematológico (hemograma básico).
3. Realizar una prueba comparativa usando suero fisiológico vs dextrosa teniendo en cuenta un perfil bioquímico sanguíneo en pre y post cirugía.
4. Se recomienda llevar a cabo un estudio en cirugías usando otros protocolos de analgesia y anestesia y observar la influencia de estos en un perfil bioquímico sanguíneo.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jimenez L. Medicina De Urgencias: Guia Diagnostica Y Protocolos De Actuacion. 3rd ed. Madrid: Elsevier; 2004
2. Hiperglucemia por estrés quirúrgico. Artículo disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/282946922\\_Hiperglucemia\\_por\\_estresquirurgico](https://www.researchgate.net/publication/282946922_Hiperglucemia_por_estresquirurgico).
3. Hiperglucemia postagresión quirúrgica. Fisiopatología y prevención. Artículo disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-hiperglucemia-postagresion-quirurgica-fisiopatologia-prevencion-S0009739X04722915>.
4. Villar S. Variación de los Niveles de glucosa sanguínea en pacientes caninos sometidos a orquiectomía. Tesis. Lima: Universidad Ricardo Palma, Lima.
5. Ramos B. Variaciones de niveles de glucosa sérica en pacientes caninos sometidos a procedimientos quirúrgicos de ovariectomía. Tesis. Lima: Universidad Ricardo Palma, Lima
6. Orrego F. indicadores sanguíneos de alteración renal en perfiles bioquímicos de perros (Canis lupus familiaris), período julio 2003 a junio 2008, laboratorio de patología clínica, hospital. Tesis. Valdivia: Universidad Austral de CHILE.
7. Lehninger, A. 2000. Principios de Bioquímica. Segunda edición. p. 518. Ediciones Omega S.A. Barcelona.
8. Medway, W.; J. Prior; J. Wilkinson. 1986. Patología clínica veterinaria. Primera edición. p. 45-51, 102-121. Editorial HispanoAmérica S.A. México.
9. Ciclo de la urea. Universitat de Vic. Revisado: 08 de julio del 2019. Disponible: <https://www.studocu.com/es/document/universitat-de-vic/bioquimica/apuntes/ciclo-de-la-urea/3046212/view>
10. Guyton, A. 1997. Tratado de Fisiología Médica. Novena edición. p. 451-459. Ed. Interamericana. McGraw-Hill. México, D.F.
11. Sodikoff, Ch. 1996. Pruebas diagnósticas y de laboratorio en las enfermedades de pequeños animales. Segunda edición. p. 136-137 Ed. Mosby. Madrid, España.
12. Concise Book of Medical Laboratory Technology: Methods and Interpretations. 2nd Edition. 2015. Ramnik Sood. ISBN: 978-93-5152-333-8. Pag. 468.

13. Botella J. 2002, Manual de nefrología clínica. 1ª ed. Barcelona. Masson S.A. pp 37 – 39.
14. Acosta A. *et al.* 2006. Modificaciones del clearance de creatinina con la edad y correlación entre el hallado por fórmula y por recolección de orina de 24 horas. Cátedra de Fisiología Humana I. Argentina. Res: M-056.
15. Buño A. 2008, Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica. Revista del Laboratorio Clínico; 1(1):35-9.
16. Bustos S. *et al.* 2006. Principios básicos de la Insuficiencia Renal Aguda. Ecuador. Rev Fac Cien Med (Quito); 31 (1-2): 10 – 13.
17. Cadenas J, Araujo L, Labrador Z, Peña Jesús. 2005. Valores de referencia pediátricos para los parámetros bioquímicos glucosa y fosfatasa alcalina en una escuela rural del estado Mérida, Venezuela. Revista de la Facultad de Farmacia: 47 (2): 5-10.
18. Carey Ch. Lee H, 2003, Manual Washington de terapéutica Médica. Onceava Edición, Editorial Masson, S.A. Barcelona España, pp 257, 615.
19. Carol E. 2006. Kidney Problems Diagnosed By Blood And Urine. EEUU. Updated July 25. Medical Review Board.
20. Creatinina, revisado el 11 de julio del 2019. Disponible en: <https://www.monografias.com/trabajos109/creatinina/creatinina.shtml>
21. Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil A. Harper. Bioquímica ilustrada. 28th ed. Romero Hernández G, editor. D.F. México: Mc Graw Hill; 2006.
22. Cardellá L, Hernández R, Upmann C, Vicedo A, Sierra o S, Rubio E, *et al.* Bioquímica Humana. 1st ed. Bello Álvarez D, editor. La Habana: Ciencias Médicas; 2007.
23. Gil Á. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. 2nd ed. Gil Hernández Á, editor. Madrid: Médica Panamericana; 2010.
24. Costas G. Ciencias Biológicas.com. [Online]; 2018. Acceso 10 de Juniode 2019. Disponible en: HYPERLINK "https://cienciaybiologia.com/glucolisis/" <https://cienciaybiologia.com/glucolisis/> .
25. Gonzales A, Raisman J. Hipertextos del área de la Biología. [Online]; 2005. Acceso 10 de Juniode 2019.

26. Lulumed.; 2014. Acceso 11 de Junio de 2019. Disponible en: HYPERLINK  
["https://nutricionmed.wordpress.com/2014/07/25/glucogenesis/"](https://nutricionmed.wordpress.com/2014/07/25/glucogenesis/)  
<https://nutricionmed.wordpress.com/2014/07/25/glucogenesis/> .
27. Cneyoysiari.; 2014. Acceso 11 de Junio de 2019. Disponible en: HYPERLINK  
["http://apuntesbioquimicageneral.blogspot.com/2014/03/regulacion-de-lglucolisis.html"](http://apuntesbioquimicageneral.blogspot.com/2014/03/regulacion-de-lglucolisis.html)  
<http://apuntesbioquimicageneral.blogspot.com/2014/03/regulacion-de-la-glucolisis.html> .
28. Garrido A, Villaverde C, Ramírez J, Mendoza C, Olmo R, Castel C. Bioquímica Metabólica. 2nd ed. Madrid: Tebar; 2001.
29. Vargas R. Diccionario de teoría del entrenamiento deportivo. 2nd ed. D.F. México: UNAM; 2007.
30. López J, Fernández A. Fisiología del ejercicio. 3rd ed. Madrid: Médica Panamericana; 2006.
31. Metropolitana U. Casa abierta al tiempo. [Online]; 2016. Acceso 12 de Junio de 2019. Disponible en: HYPERLINK  
["http://energiayconsumo16in.blogspot.com/2016/04/glucogenolisis-funcion-reacciones-y.html"](http://energiayconsumo16in.blogspot.com/2016/04/glucogenolisis-funcion-reacciones-y.html)  
<http://energiayconsumo16in.blogspot.com/2016/04/glucogenolisis-funcion-reacciones-y.html> .
32. Voet D, Voet J. Bioquímica. 3rd ed. Madrid: Médica Panamericana; 2006.
33. King M. themedicalbiochemistrypage. [Online].; 2015. Acceso 12 de Junio de 2019. Disponible en: HYPERLINK  
["https://themedicalbiochemistrypage.org/es/gluconeogenesis-sp.php"](https://themedicalbiochemistrypage.org/es/gluconeogenesis-sp.php)  
<https://themedicalbiochemistrypage.org/es/gluconeogenesis-sp.php> .
34. Chemocare. [Online]; 2002. Acceso 14 de Junio de 2019. Disponible en: HYPERLINK  
["http://chemocare.com/es/chemotherapy/side-effects/Hiperglicemia.aspx"](http://chemocare.com/es/chemotherapy/side-effects/Hiperglicemia.aspx)  
<http://chemocare.com/es/chemotherapy/side-effects/Hiperglicemia.aspx> .
35. Gonzáles B. Insulclock. [Online]; 2018. Acceso 13 de Junio de 2019. Disponible en: <https://insulclock.com/hiperglucemia-por-beatriz-gonzalez/> .

36. Lucero. Regulacion de la glucemia. [Online].; 2009. Acceso 13 de Junio de 2019.  
Disponible en: <http://lucero-bioquimica.blogspot.com/2009/04/regulacion-de-la-glucemia.html>.
37. Diabetes Educacion Online. [Online]; 2007. Acceso 14 de Junio de 2019.  
Disponible en: <https://dtc.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/compreension-de-la-diabetes-tipo-2/como-procesa-el-azucar-el-cuerpo/el-azucar-en-sangre-y-otras-hormonas/>.
38. García A, Longarela A, Olarra J, Suárez L, Rodríguez J. Hiperglucemia postagresión quirúrgica. Cirugía Española. 2004; 75(4).
39. Calvo J, Duarte Mote J, Lee Eng-Catro VE, Espinosa López R, Romero FS, Sánchez RG. Hiperglucemia por estrés. Medicina Interna de México. 2013; 29(2).
40. Saz P, Ortiz M. Fisiología y bioquímica en el ayuno. Medicina Naturista. 2007; 1(1).
41. Arias J, Ángeles M, Arias JI, Lorente L. Fisiopatología quirúrgica. 1st ed. Málaga: Tébar; 1999.
42. Muller W. Bioquímica. Fundamentos para medicina y ciencias de la vida. 1st ed. Barcelona: Reverté; 2008.
43. Koolman J, Heinrich K. Bioquímica: texto y atlas. 3rd ed. Madrid: Médica panamericana; 2004.
44. Fish, R.; Brown, M.; Danneman, P. y Karas, A. (2008). Anesthesia and analgesia in laboratory animals. España: Editorial Elsevier. Y Dugdale, A. (2010). Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice. USA: Editorial Wiley - Blackwell.
45. Rioja, E. (2004). Efecto de la asociación de dexmedetomidina y midazolam sobre la concentración alveolar mínima de halotano e isoflurano en ratas. Tesis de Doctor en Medicina Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.
46. Reves, J.; Fragen, R.; Vinik, H. y Greenblatt, D. (1985). Midazolam: Pharmacology. Anesthesiology, 62 (3): 310-324.
47. Cheng, C.; Roemer-Becuwe, C. y Pereira, J. (2002). When Midazolam Fails. Pain and Symptom Management, 23 (3): 256-265.
48. Kanto, J. (1985). Midazolan: The first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. Pharmacotherapy, 5: 5, 138–155. Y Posner, L.P. (2007). Midazolam or diazepam – Which should I choose in my practice



49. Cheng, C.; Roemer-Becuwe, C. y Pereira, J. (2002). When Midazolam Fails. *Pain and Symptom Management*, 23 (3): 256-265. Y Dugdale, A. (2010). *Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice*. USA: Editorial Wiley - Blackwell.
50. Rioja, E. (2004). Efecto de la asociación de dexmedetomidina y midazolam sobre la concentración alveolar mínima de halotano e isoflurano en ratas. Tesis de Doctor en Medicina Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. Y Maddison, J.E.; Page, S.W. y Church, D.B. (2008). *Small Animal Clinical (Segunda Ed.). Pharmacology*. USA: Editorial Elsevier Inc.
51. Hirota, K. y Lambert, D.G. (1996). Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br. J. Anaesth*, 77(4):441-444.
52. ANES.NET 2010 La Agenda Del Anestesiólogo. Farmacología. Ketamina. Disponible en: <http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/farmacologia/ketamina.htm> (consultado mayo 02, 2019)
53. Arcusa, M. (2005). Estudio de toxicidad aguda S (+)-ketamina y RS-ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos, comparación con lidocaína. Tesis doctoral. Valencia: Univ. de Valencia, 98.
54. Collins, V. (1996). *Anestesiología (Tercera Ed.)*. Mexico: Editorial Mcgrawhill.
55. Chang, T. y Glazko, A. (1974). Biotransformation and disposition of ketamine. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 12:157-177.
56. El Siglo de Torreón. [Online]; 2018. Acceso 4 de Julio de 2019. Disponible en: <https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/1502430.bilirrubina-no-suba-por-estres-o-mal-humor.html>.
57. El Siglo de Torreón. [Online]; 2018. Acceso 4 de Julio de 2019. Disponible en: <https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/1502430.bilirrubina-no-suba-por-estres-o-mal-humor.html>.
58. EcuRed. [Online]; 2016. Acceso 2 de Juliod e 2019. Disponible en: <https://www.ecured.cu/Fentanilo>.
59. Iqb. [Online]; 2014. Acceso 2 de Juliod e 2019. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f014.htm>.
60. Janssen. [Online].; 2016. Acceso Julio de 3 de 2019. Disponible en: [https://www.janssen.com/bolivia/sites/www\\_janssen\\_com\\_bolivia/files/product/pdf/fentanyl\\_iv\\_3ago2017.pdf](https://www.janssen.com/bolivia/sites/www_janssen_com_bolivia/files/product/pdf/fentanyl_iv_3ago2017.pdf).

61. Calderon U. Engormix. [Online] Acceso 18 de Juniode 2019. Disponible en: [https://www.engormix.com/agrovet-market-animal-health/dormi-xyl-xilazina-clorhidrato-sedante-animales-sh28\\_pr1604.htm](https://www.engormix.com/agrovet-market-animal-health/dormi-xyl-xilazina-clorhidrato-sedante-animales-sh28_pr1604.htm).
62. Grande F. Adaptaciones metabólicas en el ayuno, Ed. Universidad Menéndez Pelayo. Santander 1976.
63. Benedict A. Estudy of prolonged fasting carregie institute of Washington publication n°203. Washington DC, 1915.- “fisiología y bioquímica del ayuno” – pSaz peiro, M. Ortiz Lucas. 2007
64. El Siglo de Torreón. [Online]; 2018. Acceso 4 de Juliode 2019. Disponible en: <https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/1502430.bilirrubina-no-suba-por-estres-o-mal-humor.html>

## VIII. ANEXOS

### ANEXO N°1

#### UREA (SALICILATO)

Reactivo líquido para la determinación enzimática de Urea en suero, plasma y orina.



Para uso en el diagnóstico *in Vitro*.

##### SIGNIFICANCIA CLÍNICA

La urea es el producto final mayoritario del metabolismo del nitrógeno proteico en los seres humanos. Constituye la fracción más abundante del nitrógeno no proteico. La urea se produce en el hígado y es excretada por la orina. Su elevación es producto de trastornos en la función renal o hepática, problemas dietéticos, diabetes y otros.

##### FUNDAMENTOS DEL METODO

La urea presente en la muestra, es desdoblada a amonio por acción de la enzima ureasa, según la proposición de Faucet y Scott.



El amonio producido reacciona con salicilato e hipoclorito en ambiente alcalino, formándose un complejo de color verde. La intensidad del color producido es directamente proporcional a la cantidad de urea presente en la muestra, y su absorbancia se lee a 600 nm. (580-620).

##### REACTIVOS

La Urea-S de VALTEK® NO CONTIENE FENOL.

Conservados entre 2° y 8°C. y protegidos de la luz, estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

Composición de los Reactivos:

- Suspensión de Ureasa	
Ureasa	>50 U/ml
Estabilizantes y preservantes no reactivos	c.s.
- Reactivo Salicilato	
Acido Salicílico	5 mM
Nitroprusiato	5 mM
- Reactivo Hipoclorito	
Hipoclorito	10 mM
NaOH	200 Mm
- Solución Standard	
Urea	66 mg/dL
Equivalente Nitrógeno Ureico	30 mg/dL
Estabilizantes y preservantes no reactivos	c.s.

Preparación del Reactivo de Trabajo: Mezclar 1 ml. de Reactivo Salicilato con 50 ul de Suspensión de Ureasa, o preparar el volumen requerido manteniendo la proporción. (i.e. 30 ml. Reactivo Salicilato + 1,5 ml. Suspensión Ureasa). Almacenar entre 2° y 8°C y protegido de la luz.

El reactivo de trabajo es estable por 20 días almacenado entre 2° y 8°C. y protegido de la luz.

##### MUESTRA

Suero, plasma u orina diluida 1:100. El plasma debe obtenerse utilizando anticoagulantes libres de amonio. No utilizar fluoruro pues inhibe la acción de la enzima ureasa. La urea es estable en el suero por a lo menos 24 horas a temperatura ambiente, varios días entre 2° y 8° C., más de seis meses a -20° C.

- Consultar en nuestra página WEB la ficha de seguridad de este reactivo y observar todas las medidas de precaución necesarias para la manipulación y eliminación de residuos.

##### ESPECIFICACIONES DE DESEMPEÑO:

- Linealidad: hasta 300 mg/dL

Para valores superiores a 300 mg/dL, diluir la muestra con suero fisiológico y el resultado obtenido se multiplica por el factor de dilución.

- Límite de detección: 1,3 mg/dL

-Interferencias: Hemoglobina sobre 0,2 gr/dL, bilirrubina sobre 20mg/dL, y la lipemia (triglicéridos sobre 1000 mg/dL) podría interferir en la técnica. Otros medicamentos y sustancias podrían interferir (4).

- Exactitud: Los reactivos VALTEK no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales. Los detalles del estudio comparativo están disponibles bajo solicitud.

- Repetibilidad intraserie: n=20

Nivel	Media (mg/dL)	C.V.
Normal	41,4	0,92%
Patológico	143	0,26%

##### MATERIAL NECESARIO NO INCLUIDO

Espectrofotómetro manual o automático o fotocolorímetro de filtros con cubeta termoestable, capaz de medir absorbancia a 600 nm (rango 580 a 620 nm) baño termoregulado, cronómetro, pipetas, calibrador y sueros controles.

##### TECNICA

	Blanco	Calibrador	Desconocido
Muestra (ml)	---	---	0.01
Calibrador (ml)	---	0.01	---
Reactivo de Trabajo (ml)	1.00	1.00	1.00
Incubar 5 minutos a temperatura ambiente (20° a 25°C.), o 3 minutos a 37° C. Agregar a cada tubo:			
Reactivo hipoclorito (ml)	1.00	1.00	1.00
Mezclar e incubar 10 minutos a temperatura ambiente (20° a 25°C.) o 5 minutos a 37° C. Leer las absorbancias dentro del plazo de una hora.			

##### CALIBRACION

- En la calibración se recomienda utilizar calibrador sérico VALTROL-C (código 210-130), proceder de igual forma que con las muestras.
- Se recomienda recalibrar en cualquier momento que se evidencie alguno de estos acontecimientos:
  - El lote de reactivo cambia
  - Se realiza un mantenimiento preventivo del equipo
  - Los valores de control han cambiado o se encuentran fuera de escala.

##### CALCULOS

Factor = $\frac{\text{Concentración Calibrador}}{\text{Abs. Calibrador}}$
Urea (mg/dL) = Factor x Abs. Muestra

##### CONTROL DE CALIDAD

- Es conveniente analizar junto con las muestras sueros controles valorados para Urea por este método. Se recomienda la utilización de los sueros controles VALTROL-N (código 210-100) y VALTROL-P (código 210-110).
- Si los valores obtenidos para los controles se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, el reactivo y el calibrador.
- Cada laboratorio debe disponer de su propio Control de Calidad y establecer las correcciones necesarias en caso de que no se cumpla con las tolerancias permitidas para los controles.

##### ADVERTENCIAS Y MEDIDAS DE PRECAUCION:

- Los volúmenes indicados pueden ser alterados proporcionalmente sin alterar los resultados.
- Para expresar los valores obtenidos como nitrógeno ureico (mg/dL), multiplicar el valor obtenido por 0.455.

- Reproducibilidad interserie: n=20

Nivel	Media (mg/dL)	C.V.
Normal	26,75	3,23%
Patológico	70,82	2,77%

-Certificado de Conformidad y Trazabilidad disponible a solicitud

##### RANGOS DE REFERENCIA

Cada laboratorio debe establecer sus propios rangos de referencia en función de la población de pacientes. Los rangos de referencia que se enumeran a continuación están tomados de la bibliografía existente.

Suero o plasma:	
Urea	: 10 a 50 mg/dL
Nitrógeno Ureico	: 4.5 a 22.7 mg/dL
Orina:	
Urea	: 15 a 30 g/24 hrs.
Nitrógeno Ureico	: 7 a 14 g/24 hrs.

##### BIBLIOGRAFIA

- Berthelot, N.P.E., Repertoire de Chemie Applique 1(284),1959.
- Fawcett, J.K. & Scott, J.E., J.Clin.Path. 13(156),1960.
- Chaney, A.L. & Marbach, C.P., Clin.Chem. 8(130),1962.
- Young D.S., effects of drugs on clinical laboratory tests, 4<sup>th</sup> ed. AACC Press,1995.

## CREATININA (JAFFÉ CINÉTICA)

Reactivo líquido para la determinación fotométrica de la Creatinina en suero, plasma y orina.



Para uso en el diagnóstico *in Vitro*. Apto para usar en autoanalizador.

## SIGNIFICANCIA CLÍNICA

La Creatinina es un producto de desecho que se forma en el músculo por la degradación de la fosfo-creatina, en cantidad proporcional a la masa y función muscular. La Creatinina es eliminada del organismo por vía renal, siendo retirada del plasma por filtración glomerular. Su medición es útil en el diagnóstico de diversas nefropatías, y su control permanente es de gran utilidad en aquellos pacientes que requieren de diálisis.

## FUNDAMENTOS DEL METODO

La Creatinina, en presencia de picrato alcalino produce un color anaranjado (reacción de Jaffé), que se mide a 510 nm. La velocidad con que el cromógeno se forma es directamente proporcional a la cantidad de creatinina presente en la muestra. La velocidad se determina leyendo las absorbancias para cada tubo, en dos tiempos distintos, y calculando la diferencia  $\Delta$  Abs/min.

## REACTIVOS

Conservados entre 15 y 25°C, y protegidos de la luz y calor excesivo, son estables hasta la fecha de caducidad indicada en las etiquetas.

-Buffer Alcalino:  
Buffer NaOH 500 mM

-Reactivo Picrico:  
Ac. Picrico 20 mM

Preparación del Reactivo de Trabajo: Mezclar partes iguales de Buffer Alcalino y Acido Picrico, preparar la cantidad requerida para el número de determinaciones a realizar. Estabilidad de la solución de trabajo: 1 semana entre 2° y 8°C.

## MUESTRA

De preferencia utilizar suero libre de hemólisis o plasma heparinizado. La Creatinina es estable 2 días a temperatura ambiente y una semana entre 2° y 8°C.

## MATERIAL NECESARIO NO INCLUIDO

Espectrofotómetro manual o automático o fotocolorímetro de filtros con cubeta termoestable, capaz de medir absorbancia a 505 nm. (rango 490-520 nm.), baño termoregulado, cronómetro, pipetas, calibrador y sueros controles.

## ADVERTENCIAS Y MEDIDAS DE PRECAUCION:

- Los volúmenes indicados pueden ser alterados proporcionalmente sin alterar los resultados.
- Es fundamental mantener constante la temperatura durante el ensayo cinético, ya que la reacción es muy sensible a los cambios de temperatura.
- Consultar en nuestra página WEB la ficha de seguridad de este reactivo y observar todas las medidas de precaución necesarias para la manipulación y eliminación de residuos.
- En autoanalizadores debe utilizarse contenedores de reactivos nuevos.

## ESPECIFICACIONES DE DESEMPEÑO:

-Linealidad: hasta 20 mg/dl

Para valores superiores 20mg/dl, diluir la muestra con agua destilada y el resultado obtenido se multiplica por el factor de dilución.

-Límite de detección: 0,1 mg/dl.

-Interferencias: Existen interferentes positivos, entre ellos las proteínas, glucosa, acetacetato, ácido ascórbico y ácido úrico, e interferentes negativos, y de ellos el más importante es la bilirrubina. Otra interferencia negativa, pero que adquiere más relevancia en neonatología es la hemoglobina de origen fetal (4).

-Exactitud: Los reactivos VALTEK no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales. Los detalles del estudio comparativo están disponibles bajo solicitud.

-Repetibilidad intraserie: n=20

Nivel	Media (mg/dl)	C.V.
Normal	1,18	0,40%
Patológico	3,58	1,04%

## TECNICA

Llevar el reactivo a la temperatura de reacción (30° o 37° C.) antes de realizar el ensayo.

	Desconocido	Blanco reactivo
Muestra o Standard (ml)	0.10	----
Reactivo trabajo (ml)	1.00	1.00
Agua destilada (ml)	----	0.10

Mezclar y poner en la celda de lectura, llevando a cero el instrumento con el blanco reactivo A los 20 segundos exactos leer absorbancia inicial (A1). Esperar 60 segundos exactos y leer absorbancia final (A2).

Adaptaciones para la aplicación de este reactivo en autoanalizadores están disponibles a solicitud. Es responsabilidad del laboratorio validar esta aplicación.

## CALIBRACION

- En la calibración se recomienda utilizar calibrador sérico VALTROL-C (código 210-130), proceder de igual forma que con las muestras.
- Se recomienda recalibrar en cualquier momento que se evidencie alguno de estos acontecimientos:
  - El lote de reactivo cambia
  - Se realiza un mantenimiento preventivo del equipo
- Los valores de control han cambiado o se encuentran fuera de escala.

## CALCULOS

Determinar el  $\Delta A$  /min restando a la absorbancia final (A2) la absorbancia inicial (A1).

Factor = $\frac{\text{Concentración Calibrador}}{\Delta A / \text{min. Calibrador}}$
Creatinina (mg/dL) = Factor x $\Delta A$ /min. Muestra

## CALCULO DEL CLEARENCE DE CREATININA

Clearance = $\frac{\text{Crea. en orina (mg/dl)} \times \text{Vol. orina 24 H. (ml)}}{\text{Creatinina en suero (mg/dl)} \times 1440}$
--

## CONTROL DE CALIDAD

- Es conveniente analizar junto con las muestras sueros controles valorados para Creatinina por este método. Se recomienda la utilización de los sueros controles VALTROL-N (código 210-100) y VALTROL-P (código 210-110).
- Si los valores obtenidos para los controles se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, el reactivo y el calibrador.
- Para orinas se recomienda diluir la muestra 1:10 con agua destilada. El resultado se multiplica por 10.
- Cada laboratorio debe disponer de su propio Control de Calidad y establecer las correcciones necesarias en caso de que no se cumpla con las tolerancias permitidas para los controles.

-Reproducibilidad interserie: n=20

Nivel	Media (mg/dl)	C.V.
Normal	1,39	0,96%
Patológico	3,58	1,53%

Estos datos han sido obtenidos utilizando un autoanalizador MINDRAY de la serie BS. Los resultados pueden variar al cambiar de instrumento o al realizar el procedimiento manualmente.

-Certificado de Conformidad y Trazabilidad disponible a solicitud

## RANGOS DE REFERENCIA

Cada laboratorio debe establecer sus propios rangos de referencia en función de la población de pacientes. Los rangos de referencia que se enumeran a continuación están tomados de la bibliografía existente.

Hombres :	0.7 - 1.4 mg/dl
Mujeres :	0.6 - 1.2 mg/dl

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Jaffé, M. Zischr *Physiol Chem.* 10(391), 1886.
- 2 Henry, R.J. Ed., *Clinical Chemistry: Principles and Technics* (2ª Ed). Harper and Row, 1974.
- 3 Young D.S., et al. *Clin Chem.* 21(286), 1975.
- 4 Acta bioquím. clín. latinoam. vol.45 no.2 La Plata abr./jun. 2011

REV N° 1

## GLUCOSA (GOD –PAP)

Reactivo líquido para la determinación fotométrica de Glucosa en suero o plasma y otros fluidos biológicos.

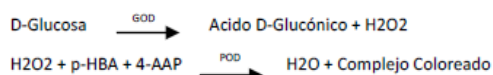
Para uso en el diagnóstico *in Vitro*. Apto para usar en autoanalizador.

### SIGNIFICANCIA CLINICA

La medición de la Glucosa sanguínea es importante en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes y otras patologías, tales como hipoglucemia y problemas renales, entre otras.

### FUNDAMENTOS DEL METODO

La glucosa reacciona con el reactivo enzimático que contiene una mezcla de las enzimas Glucosa Oxidasa (GOD) y Peroxidasa (POD). En la primera etapa la Glucosa es oxidada a Ac. Glucónico por la acción de la enzima GOD, liberándose como producto H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, el cual en una reacción mediada por la enzima POD, reacciona con el Ac. p-Hidroxibenzoico y 4-Aminoantipirina produciéndose un compuesto coloreado con un máximo de absorción a 505 nm., en cantidad proporcional a la cantidad de Glucosa presente en la muestra.



### REACTIVOS

Conservados entre 2° y 8°C. y protegidos de la luz, estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

Composición del Reactivo Enzimático:

Buffer fosfato pH 7.0	75 mM
Glucosa Oxidasa ( <i>Aspergillus Niger</i> )	≥15000 U/l
Peroxidasa	≥ 2000 U/l
4-Aminoantipirina	0.5 mM
Acido p-Hidroxibenzoico	10 mM
Azida sódica	0.1 g/dL
Estabilizantes y preservantes no reactivos	c.s.

Preparación del Reactivo de Trabajo: El reactivo se provee listo para su uso. El reactivo con el tiempo puede tomar un leve color rosado que no afecta los resultados. Descartar el reactivo si su absorbancia contra blanco de agua es superior a 0.4 D.O. a 505 nm.

### MUESTRA

La muestra a utilizar puede ser tanto suero como plasma, líquido cerebro espinal, orina y otros fluidos biológicos. La muestra debe tomarse con el paciente en ayunas.

Separar el suero o plasma a la brevedad posible de las células para evitar una disminución de la glucosa debido a la glicólisis.

En caso de utilizar plasma, utilizar como anticoagulante fluoruro de sodio que actúa como inhibidor de la glicólisis.

La glucosa es estable en suero o plasma 5 horas a 30°C y 24 horas a 4°C.

Para periodos mas prolongados, congelar a -20°C.

### MATERIAL NECESARIO NO INCLUIDO

Espectrofotómetro manual o automático o fotocolorímetro de filtros con cubeta termoestable, capaz de medir absorbancia a 505 nm. (rango 500 - 546 nm.), baño termoregulado, cronómetro, pipetas, calibrador y sueros controles.

### TECNICA

Llevar el reactivo a la temperatura que se realizará el ensayo. Las pipetas a utilizar deben estar limpias y libres de residuos para no contaminar el reactivo.

	Blanco	Calibrador	Muestra
Muestra (mL)	--	--	0.01
Calibrador (mL)	--	0.01	--
Reactivo (mL)	1.00	1.00	1.00

Mezclar e incubar 5 minutos a 37°C o temperatura ambiente (20° a 25°C). Leer las absorbancias ajustando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo. El color resultante es estable por a lo menos treinta minutos.

Adaptaciones para la aplicación de este reactivo en autoanalizadores están disponibles a solicitud. Es responsabilidad del laboratorio validar esta aplicación.

### CALIBRACION

- En la calibración se recomienda utilizar calibrador sérico VALTROL-C (código 210-130), proceder de igual forma que con las muestras.
- Se recomienda recalibrar en cualquier momento que se evidencie alguno de estos acontecimientos:
  - El lote de reactivo cambia
  - Se realiza un mantenimiento preventivo del equipo
  - Los valores de control han cambiado o se encuentran fuera de escala.

### CALCULOS

Factor = $\frac{\text{Concentración Calibrador}}{\text{Abs. Calibrador}}$
Glucosa (mg/dL) = Factor x Abs. Muestra

### CONTROL DE CALIDAD

- Es conveniente analizar junto con las muestras sueros controles valorados para Glucosa por este método. Se recomienda la utilización de los sueros controles VALTROL-N (código 210-100) y VALTROL-P (código 210-110).
- Si los valores obtenidos para los controles se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, el reactivo y el calibrador.
- Cada laboratorio debe disponer de su propio Control de Calidad y establecer las correcciones necesarias en caso de que no se cumpla con las tolerancias permitidas para los controles.

### ADVERTENCIAS Y MEDIDAS DE PRECAUCION:

- Los volúmenes indicados pueden ser alterados proporcionalmente sin alterar los resultados.
- En el caso de sueros hiperlipémicos, deberá hacerse un blanco muestra con suero fisiológico para eliminar la posible interferencia por la turbidez del suero.

- Consultar en nuestra página WEB la ficha de seguridad de este reactivo y observar todas las medidas de precaución necesarias para la manipulación y eliminación de residuos.
- Contiene Azida de Sodio 0.05% (Nº CAS 26628-22-8) No peligroso a esta concentración. No ingerir. En contacto con metales pesados, como tuberías de cobre o plomo, podría formar azida metal que es explosiva, elimine los residuos con grandes volúmenes de agua y/o de conformidad con las regulaciones locales.
- En autoanalizadores debe utilizarse contenedores de reactivos nuevos.

#### ESPECIFICACIONES DE DESEMPEÑO:

-Linealidad: hasta 600 mg/dL.

Para valores superiores a 600 mg/dL, diluir la muestra con suero fisiológico y el resultado obtenido se multiplica por el factor de dilución.

-Límite de detección: 2,0 mg/dL.

- Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = 0.0036 A

-Interferencias: Hemoglobina sobre 0,3 gr/dL, bilirrubina sobre 10 mg/dL y la lipemia podrían interferir en la técnica. Otros medicamentos y sustancias podrían interferir (4).

-Exactitud: Los reactivos VALTEK no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales. Los detalles del estudio comparativo están disponibles bajo solicitud.

-Repetibilidad intraserie: n=20

Nivel	Media (mg/dL)	C.V.
Normal	90,9	0,37%
Patológico	246	0,78%

-Reproducibilidad interserie: n = 20

Nivel	Media (mg/dL)	C.V.
Normal	83,05	1,77%
Patológico	194,85	1,89%

Estos datos han sido obtenidos utilizando un autoanalizador MINDRAY de la serie BS. Los resultados pueden variar al cambiar de instrumento o al realizar el procedimiento manualmente.

-Certificado de Conformidad y Trazabilidad disponible a solicitud

#### RANGOS DE REFERENCIA

Cada laboratorio debe establecer sus propios rangos de referencia en función de la población de pacientes. Los rangos de referencia que se enumeran a continuación están tomados de la bibliografía existente.

Suero: 60 a 110 mg/dL

#### PRESENTACIONES DISPONIBLES

CODIGO	CONTENIDO
110-145	Reactivo Enzimático 2 x 50 mL
110-149	Reactivo Enzimático 1 x 250 mL
110-150	Reactivo Enzimático 2 x 250 mL
110-160	Reactivo Enzimático 2 x 500 mL
300150	Reactivo Enzimático 5 x 40 mL
200150	Reactivo Enzimático 5 x 40 mL

#### BIBLIOGRAFIA

1. Trinder, P., Ann Clin Biochem. 6(24),1969.
2. Henry, R.J., Clinical Chemistry, Principles and Technics. Harper and Row Publishers. New York, 1964.
3. Young D.S., et al., Clin Chem. 18(10) 1972.
4. Young D.S., effects of drugs on clinical laboratory tests, 4<sup>th</sup> ed. AACC Press,1995.

REV Nº 2



## BILIRRUBINA TOTAL (DMSO)

Reactivo líquido para la determinación fotométrica de Bilirrubina Total en suero o plasma.



Para uso en el diagnóstico *in Vitro*.

### SIGNIFICANCIA CLINICA

La bilirrubina es producto de la degradación de la hemoglobina en el sistema retículo endotelial, la cual es transportada al hígado unida a albúmina. Esta bilirrubina, conocida como bilirrubina indirecta o libre, es insoluble en agua y es conjugada en el hígado con ácido glucurónico, siendo excretada hacia el intestino por vía biliar, donde es metabolizada por la flora bacteriana. La bilirrubina total corresponde a la suma de la bilirrubina indirecta o libre, y la bilirrubina conjugada o directa. Un aumento en la bilirrubina total es producto de una obstrucción en la vía biliar; hepatitis; cirrosis; enfermedad hemolítica y algunas deficiencias enzimáticas hereditarias. La bilirrubina indirecta o libre, se encuentra elevada por causas pre-hepáticas, tales como enfermedades hemolíticas, o bien problemas metabólicos intra-hepáticos que involucran el proceso de conjugación. En neonatos es importante el control de la bilirrubinemia, ya que la bilirrubina indirecta o libre es neurotóxica.

### FUNDAMENTOS DEL METODO

La mayoría de los métodos utilizados para la determinación de bilirrubina utilizan ácido sulfanílico diazotizado, formándose azobilirrubina coloreada. En medio acuoso sólo reacciona la bilirrubina conjugada o directa; para medir la bilirrubina total es necesario la incorporación de un acelerador, inicialmente se utilizó metanol (Malloy-Evelyn), y posteriormente benzoato de sodio (Jendrassik-Grof). El método VALTEK® se basa en la modificación propuesta por Walters y Gerarde, en la cual se utiliza como acelerador DMSO. La azobilirrubina

formada es medida fotométricamente entre 540 y 600 nm, siendo la intensidad del color formado directamente proporcional a la cantidad de bilirrubina directa o total presente en la muestra.

### REACTIVOS

Conservados entre 2° y 8°C. y protegidos de la luz, estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

Preparación reactivo de trabajo: Agregar al momento de utilizar, por cada 1 ml. de reactivo DMSO, 1 gota de reactivo nitrito de sodio (o 0.05 ml.), mezclar. Estable por 24 horas protegido de la luz.

Composición reactivo de trabajo:

Acido sulfanílico	30 mM
HCl	165 mM
DMSO	5000 mM
Nitrito de sodio	0.50 mM

### MUESTRA

Utilizar suero o plasma libre de hemólisis. Realizar el ensayo dentro de un plazo no mayor a las 2 horas, en caso contrario refrigerar la muestra entre 2° y 8°C., o bien congelar a -20°C. para períodos más largos. Mantener protegidas de la luz.

### MATERIAL NECESARIO NO INCLUIDO

Espectrofotómetro manual o automático o fotocolorímetro de filtros con cubeta termoestable, capaz de medir absorbancia a 560 nm (rango 540 a 600 nm), baño termoregulado, cronómetro, pipetas, calibrador y sueros controles.

### TECNICA

Llevar el reactivo a la temperatura que se realizará el ensayo. Las pipetas a utilizar deben estar limpias y libres de residuos para no contaminar el reactivo.

### TECNICA MUESTRA NORMAL

	Desconocido	Calibrador	Blanco reactivo
Muestra (ml)	0.10	----	----
Calibrador (ml)	----	0.10	----
Reactivo trabajo (ml)	1.00	1.00	1.00
Agua destilada (ml)	----	----	0.10
Mezclar e incubar 10 minutos a temperatura ambiente (20° a 25°C.) o 6 minutos a 37° C., llevando a cero el instrumento con el blanco reactivo. El color resultante es estable por 30 minutos.			
$\Delta \text{ Abs.} = (\text{Abs. Muestra}) - (\text{Abs. Blanco})$			

### TECNICA MUESTRA RECIEN NACIDO

	Desconocido	Calibrador	Blanco reactivo
Muestra (ml)	0.02	----	----
Calibrador (ml)	----	0.02	----
Reactivo trabajo (ml)	1.00	1.00	1.00
Agua destilada (ml)	----	----	0.02
Mezclar e incubar 10 minutos a temperatura ambiente (20° a 25°C.) o 6 minutos a 37° C., llevando a cero el instrumento con el blanco reactivo. El color resultante es estable por 30 minutos.			
$\Delta \text{ Abs.} = (\text{Abs. Muestra}) - (\text{Abs. Blanco})$			

### CALIBRACION

- En la calibración se recomienda utilizar calibrador sérico VALTROL-C (código 210-130), proceder de igual forma que con las muestras.
- Se recomienda recalibrar en cualquier momento que se evidencie alguno de estos acontecimientos:
  - El lote de reactivo cambia
  - Se realiza un mantenimiento preventivo del equipo
  - Los valores de control han cambiado o se encuentran fuera de escala.

## CALCULOS

Para obtener las concentraciones de bilirrubina total, debe realizarse una curva de calibración o bien utilizar un factor a partir de un standard o calibrador de concentración conocida, con el cual se procede en la forma descrita para las muestras en la técnica de bilirrubina total. El factor o la curva obtenida con el reactivo para determinación de bilirrubina total son válidos para la determinación de bilirrubina directa, se recomienda verificar su validez con cada nuevo kit de bilirrubina total.

$\text{FACTOR} = \frac{\text{Concentración Standard o Calibrador}}{\Delta \text{ Abs. Standard o Calibrador}}$
$\text{Concentración muestra (mg/dL)} = \text{FACTOR} \times \Delta \text{ Abs. Muestra}$

## CONTROL DE CALIDAD

- Es conveniente analizar junto con las muestras sueros controles valorados para Bilirrubina Total por este método. Se recomienda la utilización de los sueros controles VALTROL-N (código 210-100) y VALTROL-P (código 210-110).
- Si los valores obtenidos para los controles se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, el reactivo y el calibrador.
- Cada laboratorio debe disponer de su propio Control de Calidad y establecer las correcciones necesarias en caso de que no se cumpla con las tolerancias permitidas para los controles.

## ADVERTENCIAS Y MEDIDAS DE PRECAUCION:

- Sueros ictericos: Debe emplearse la técnica descrita para recién nacidos.
- Es recomendable el realizar un blanco para cada muestra, en tal caso se utiliza solamente reactivo DMSO.
- Proteger las muestras de la luz directa.
- Consultar en nuestra página WEB la ficha de seguridad de este reactivo y observar todas las medidas de precaución necesarias para la manipulación y eliminación de residuos.
- Para técnica en autoanalizadores se recomienda utilizar kit específico (código 300050).

## ESPECIFICACIONES DE DESEMPEÑO:

-Linealidad: hasta 20 mg/dL

-Límite de detección: 0.03 mg/dL

-Interferencias: Hemoglobina sobre 1,0gr/dl y la lipemia (triglicéridos sobre 500 mg/dL) podrían interferir en la técnica. Otros medicamentos y sustancias podrían interferir (4).

-Exactitud: Los reactivos VALTEK no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales. Los detalles del estudio comparativo están disponibles bajo solicitud.

-Repetibilidad intraserie: n = 20

Nivel	Media (mg/dL)	C.V.
Normal	1,5	0,87%
Patológico	6,12	1,10%

-Reproducibilidad interserie: n = 20

Nivel	Media (mg/dL)	C.V.
Normal	0,89	1,03%
Patológico	2,1	1,18%

Estos datos han sido obtenidos utilizando un autoanalizador MINDRAY de la serie BS. Los resultados pueden variar al cambiar de instrumento o al realizar el procedimiento manualmente.

-Certificado de Conformidad y Trazabilidad disponible a solicitud

## RANGOS DE REFERENCIA

Cada laboratorio debe establecer sus propios rangos de referencia en función de la población de pacientes. Los rangos de referencia que se enumeran a continuación están tomados de la bibliografía existente.

Bilirrubina Total Adulto : hasta 1.2 mg/dL  
Bilirrubina Total Recién Nacido : hasta 13.3 mg/dL

## BIBLIOGRAFIA

- Malloy H.T. & Evelyn K.A., J.Biol.Chem.119(481),1937.
- Jendrassik L. & Grof P., Biochem Z. 291(81),1938.
- Walters M. I. & Gerarde H. W., Microchem J.15(231)1970.
- Young D.S., Effects of drugs on clinical laboratory tests, 4<sup>th</sup> ed. AACCC Press, 1995.

REV Nº 1



# ANEXO N°5

					bilirrubina		glucosa		urea		creatinina	
					(0.1 - 0.61 mg/dl)		(70 - 110 mg/dl)		(20 - 40 mg/dl)		(0.6 - 0.16 mg/dl)	
	cirugía	N° de cirugía	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
cirugías de bajo riesgo	orquiectomia	2	0.07	0.11	82	177	20	19	2.98	3.07		
		7	0.18	0.25	104	192	22	21	0.88	0.87		
		8	0.19	0.21	106	194	20	21	0.91	0.96		
		11	0.16	0.21	101	182	21	21	0.86	0.93		
		12	0.15	0.19	96	182	23	22	0.93	1.02		
		15	1.09	1.19	123	177	18	16	2.32	1.81		
		19	1.29	1.31	61	98	24	28	2.48	2.26		
		23	0.97	0.91	57	70	27	29	2.08	2.12		
		33	0.65	0.72	70	98	32	33	2.04	2.96		
		35	0.27	0.73	83	295	31	29	1.34	1.5		
		38	1.28	1.2	112	189	35	40	1.92	1.83		
		39	0.13	0.18	128	268	21	23	1.31	1.49		
		43	0.45	0.43	112	126	20	21	0.5	0.7		
		46	0.18	0.25	104	192	22	21	0.82	0.87		
		47	0.18	0.23	101	180	20	22	0.78	0.82		
		48	0.2	0.23	103	126	31	26	0.74	1.28		
	correccion de prolapso del 3°parpado	25	0.19	0.12	105	119	24	22	1.48	1.24		
		37	0.98	1.1	123	224	26	26	1.89	2.35		
	correccion de hernia umbilical	9	0.13	0.15	112	201	23	21	0.78	0.81		
		10	0.18	0.22	98	117	22	24	0.82	0.91		
		20	0.4	0.33	78	90	24	25	1.8	1.73		
		21	0.34	0.31	121	317	22	20	1.77	1.84		
		40	0.3	0.4	104	145	19	21	0.9	1.2		
		49	0.17	0.2	109	180	24	21	0.58	0.61		

cirugía de alto riesgo	correccion de fracturas	1	0.1	0.45	79	336	15	16	2.36	2.52
		27	0.42	0.76	103	312	23	22	0.93	1.02
		32	0.15	0.7	216	355	24	18	1.85	2
		34	0.32	0.34	65	280	38	21	2.32	1.78
		41	0.41	0.43	178	364	35	24	1.22	1.9
		50	0.23	0.26	87	259	36	28	2.04	2.81
	ovariohisterectomia	3	0.74	0.8	52	78	15	16	1.08	0.91
		4	0.07	0.14	64	173	18	19	0.95	1
		6	0.19	0.32	73	97	28	26	1.03	1.12
		13	0.44	0.64	93	105	29	28	1.15	0.99
		14	0.16	0.17	90	232	14	14	1.29	1.3
		16	1.11	1.16	76	160	16	17	1.57	1.34
		17	2.62	2.5	75	89	18	20	1.93	2.3
		18	0.34	0.37	56	81	24	26	2.11	2.14
		24	0.42	1.02	72	76	15	14	0.94	0.9
		26	0.36	0.41	101	216	26	28	0.97	1.12
		28	0.89	0.76	101	120	29	31	1.83	1.6
		42	1.12	1.18	108	188	18	21	2.2	2.69
		44	0.8	1.02	114	296	23	22	0.9	0.8
		45	0.52	1.03	77	100	16	15	0.84	0.79
	enucleación	5	0.19	0.13	67	84	22	27	0.96	1.01
	enterotomia y gastrotomia	29	0.53	0.42	72	192	26	22	1.59	1.33
		30	0.27	0.3	136	210	39	55	1.91	1.42
		36	0.12	0.17	112	231	17	16	1.74	2.45
		22	0.66	0.61	58	113	35	33	3.14	2.88
	corrección de traumatismo vesical	31	0.73	0.56	217	267	86	77	4.29	2.64

## ANEXO N°6

Tabla 3: PRUEBA T -STUDENT - UREA

TRATAMIENTO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Pre	50	25,12	10,836	1,532
Pos	50	24,56	10,282	1,454

## ANEXO N°7

Tabla 4: PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – ÚREA

	Prueba de Levene de igualdad de varianza		prueba t para la igualdad de medias						
			t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estandar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
	F	Sig.						Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	0,046	0,831	0,265	98	0,791	0,560	2,113	-3,632	4,752
No se asumen varianzas iguales			0,265	97,732	0,792	0,560	2,113	-3,632	4,752

## ANEXO N°8

Tabla 5: PRUEBA ANOVA - ÚREA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	7,840	1	7,840	,070	,791
Dentro de grupos	10933,600	98	111,567		
Total	10941,440	99			

## ANEXO N°9

Tabla 6: PRUEBA T -STUDENT - CREATININA

TRATAMIENTO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
pre	50	1,5210	,75378	,10660
pos	50	1,5588	,69908	,09886

## ANEXO N°10

Tabla 7: PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – CREATININA

	Prueba de Levene de igualdad de varianza		prueba t para la igualdad de medias						
			t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estandar	95% de intervalo de confianza de la	
	F	Sig						Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	0,014	0,907	-0.260	98	0.795	-0.03780	0.14539	-0.32632	0.25072
No se asumen varianzas iguales			-0.260	97.449	0.795	-0.03780	0.14539	-0.32634	0.25074

## ANEXO N°11

Tabla 8: PRUEBA ANOVA - CREATININA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,036	1	,036	,068	,795
Dentro de grupos	51,788	98	,528		
Total	51,823	99			

## ANEXO N°12

Tabla 9: PRUEBA T – STUDENT - GLUCOSA

TRATAMIENTO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
pre	50	98,70	34,273	4,847
pos	50	183,06	80,536	11,390

## ANEXO N°13

Tabla 10: PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – GLUCOSA

	Prueba de Levene de igualdad de varianza		prueba t para la igualdad de medias						
			t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estandar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
	F	Sig						Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	28.058	0.000	-6.815	98	0.000	-84.360	12.378	-108.924	-59.796
No se asumen varianzas iguales			-6.815	66.185	0.000	-84.360	12.378	-109.072	-59.648

## ANEXO N°14

Tabla 11: PRUEBA ANOVA – GLUCOSA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	177915,240	1	177915,240	46,448	,000
Dentro de grupos	375377,320	98	3830,381		
Total	553292,560	99			

## ANEXO N°15

Tabla 12: PRUEBA T – STUDENT - BILIRRUBINA

TRATAMIENTO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
pre	50	,4808	,46164	,06529
pos	50	,5566	,45390	,06419

## ANEXO N°16

Tabla 13 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – BILIRRUBINA

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
			t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estandar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
	F	Sig.						Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	0.102	0.750	-0.828	98	0.410	-0.07580	0.09156	-0.25749	0.10589
No se asumen varianzas iguales			-0.828	97.972	0.410	-0.07580	0.09156	-0.25749	0.10589

## ANEXO N°17

Tabla 14PRUEBA ANOVA – BILIRRUBINA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,144	1	,144	,685	,410
Dentro de grupos	20,537	98	,210		
Total	20,681	99			

## ANEXO N°18

Tabla 15PRUEBA T – STUDENT – ÚREA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO

C.MENORES	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PRE	24	23,79	4,452	,909
POST	24	23,83	5,113	1,044

## ANEXO N°19

*Tabla 16 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – ÚREA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO*

	Prueba de muestras independientes								
	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	0.253	0.617	-0.030	46	0.976	-0.042	1.384	-2.827	2.744
No se asumen varianzas iguales			-0.030	45.146	0.976	-0.042	1.384	-2.829	2.746

## ANEXO N°20

*Tabla 17 PRUEBA T – STUDENT – CREATININA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO*

C.MENORES	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PRE	24	1,3713	,68587	,14000
POST	24	1,4658	,69757	,14239

## ANEXO N°21

*Tabla 18 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – CREATININA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO*

	Prueba de muestras independientes								
	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	0.029	0.866	-0.474	46	0.638	-0.09458	0.19969	-0.49654	0.30737
No se asumen varianzas iguales			-0.474	45.987	0.638	-0.09458	0.19969	-0.49654	0.30737

## ANEXO N°22

*Tabla 19 PRUEBA T – STUDENT – GLUCOSA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO*

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PRE	24	99,71	18,998	3,878
POST	24	172,46	62,462	12,750

## ANEXO N°23

*Tabla 20 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – GLUCOSA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO*

	Prueba de muestras independientes								
	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	14.532	0.000	-5.459	46	0.000	-72.750	13.327	-99.575	-45.925
No se asumen varianzas iguales			-5.459	27.219	0.000	-72.750	13.327	-100.084	-45.416

## ANEXO N°24

*Tabla 21 PRUEBA T – STUDENT – BILIRRUBINA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO*

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PRE	24	,4221	,39216	,08005
POST	24	,4658	,39167	,07995

## ANEXO N°25

*Tabla 22 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – BILIRRUBINA DE CIRUGÍAS DE BAJO RIESGO*

	Prueba de muestras independientes								
	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	0.036	0.850	-0.387	46	0.701	-0.04375	0.11314	-0.27148	0.18398
No se asumen varianzas iguales			-0.387	46.000	0.701	-0.04375	0.11314	-0.27148	0.18398

## ANEXO N°26

*Tabla 23 PRUEBA T – STUDENT – ÚREA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO*

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PRE	26	26,35	14,444	2,833
POST	26	25,23	13,498	2,647

## ANEXO N°27

Tabla 24 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – ÚREA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO

	Prueba de muestras independientes								
	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	0.082	0.776	0.288	50	0.775	1.115	3.877	-6.672	8.903
No se asumen varianzas iguales			0.288	49.772	0.775	1.115	3.877	-6.673	8.904

## ANEXO N°28

Tabla 25 PRUEBA T – STUDENT – CREATININA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PRE	26	1,6592	,79966	,15683
POST	26	1,6446	,70302	,13787

## ANEXO N°29

Tabla 26 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – CREATININA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO

	Prueba de muestras independientes								
	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	0.019	0.892	0.070	50	0.944	0.01462	0.20882	-0.40480	0.43403
No se asumen varianzas iguales			0.070	49.193	0.944	0.01462	0.20882	-0.40497	0.43420

## ANEXO N°30

Tabla 27 PRUEBA T – STUDENT – GLUCOSA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO

Estadísticas de grupo				
C.MAYORES	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PRE	26	97,77	44,367	8,701
POST	26	192,85	94,424	18,518



### ANEXO N°31

*Tabla 28 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – GLUCOSA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO*

	Prueba de muestras independientes								
	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	19.708	0.000	-4.647	50	0.000	-95.077	20.460	-136.173	-53.981
No se asumen varianzas iguales			-4.647	35.526	0.000	-95.077	20.460	-136.592	-53.562

### ANEXO N°32

*Tabla 29 PRUEBA T – STUDENT – BILIRRUBINA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO*

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PRE	26	,5350	,51946	,10188
POST	26	,6404	,49745	,09756

### ANEXO N°33

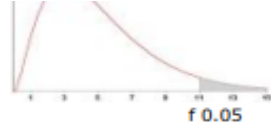
*Tabla 30 PRUEBA DE MUESTRAS INDEPENDIENTES – BILIRRUBINA DE CIRUGÍAS DE ALTO RIESGO*

	Prueba de muestras independientes								
	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	0.010	0.919	-0.747	50	0.458	-0.10538	0.14105	-0.38870	0.17793
No se asumen varianzas iguales			-0.747	49.907	0.458	-0.10538	0.14105	-0.38871	0.17794

# ANEXO N°34

## Valores Críticos De La Distribución F

área a la derecha del valor crítico = 0,05



g.d.l.	Grados de libertad del Numerador															g.d.l.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	236,8	238,9	240,5	241,9	243,0	243,9	244,7	245,4	245,9	1
2	18,513	19,000	19,164	19,247	19,296	19,330	19,353	19,371	19,385	19,396	19,405	19,413	19,419	19,424	19,429	2
3	10,128	9,552	9,277	9,117	9,013	8,941	8,887	8,845	8,812	8,786	8,763	8,745	8,729	8,715	8,703	3
4	7,709	6,944	6,591	6,388	6,256	6,163	6,094	6,041	5,999	5,964	5,936	5,912	5,891	5,873	5,858	4
5	6,608	5,786	5,409	5,192	5,050	4,950	4,876	4,818	4,772	4,735	4,704	4,678	4,655	4,636	4,619	5
6	5,987	5,143	4,757	4,534	4,387	4,284	4,207	4,147	4,099	4,060	4,027	4,000	3,976	3,956	3,938	6
7	5,591	4,737	4,347	4,120	3,972	3,866	3,787	3,726	3,677	3,637	3,603	3,575	3,550	3,529	3,511	7
8	5,318	4,459	4,066	3,838	3,687	3,581	3,500	3,438	3,388	3,347	3,313	3,284	3,259	3,237	3,218	8
9	5,117	4,256	3,863	3,633	3,482	3,374	3,293	3,230	3,179	3,137	3,102	3,073	3,048	3,025	3,006	9
10	4,965	4,103	3,708	3,478	3,326	3,217	3,135	3,072	3,020	2,978	2,943	2,913	2,887	2,865	2,845	10
11	4,844	3,982	3,587	3,357	3,204	3,095	3,012	2,948	2,896	2,854	2,818	2,788	2,761	2,739	2,719	11
12	4,747	3,885	3,490	3,259	3,106	2,996	2,913	2,849	2,796	2,753	2,717	2,687	2,660	2,637	2,617	12
13	4,667	3,806	3,411	3,179	3,025	2,915	2,832	2,767	2,714	2,671	2,635	2,604	2,577	2,554	2,533	13
14	4,600	3,739	3,344	3,112	2,958	2,848	2,764	2,699	2,646	2,602	2,565	2,534	2,507	2,484	2,463	14
15	4,543	3,682	3,287	3,056	2,901	2,790	2,707	2,641	2,588	2,544	2,507	2,475	2,448	2,424	2,403	15
16	4,494	3,634	3,239	3,007	2,852	2,741	2,657	2,591	2,538	2,494	2,456	2,425	2,397	2,373	2,352	16
17	4,451	3,592	3,197	2,965	2,810	2,699	2,614	2,548	2,494	2,450	2,413	2,381	2,353	2,329	2,308	17
18	4,414	3,555	3,160	2,928	2,773	2,661	2,577	2,510	2,456	2,412	2,374	2,342	2,314	2,290	2,269	18
19	4,381	3,522	3,127	2,895	2,740	2,628	2,544	2,477	2,423	2,378	2,340	2,308	2,280	2,256	2,234	19
20	4,351	3,493	3,098	2,866	2,711	2,599	2,514	2,447	2,393	2,348	2,310	2,278	2,250	2,225	2,203	20
21	4,325	3,467	3,072	2,840	2,685	2,573	2,488	2,420	2,366	2,321	2,283	2,250	2,222	2,197	2,176	21
22	4,301	3,443	3,049	2,817	2,661	2,549	2,464	2,397	2,342	2,297	2,259	2,226	2,198	2,173	2,151	22
23	4,279	3,422	3,028	2,796	2,640	2,528	2,442	2,375	2,320	2,275	2,236	2,204	2,175	2,150	2,128	23
24	4,260	3,403	3,009	2,776	2,621	2,508	2,423	2,355	2,300	2,255	2,216	2,183	2,155	2,130	2,108	24
25	4,242	3,385	2,991	2,759	2,603	2,490	2,405	2,337	2,282	2,236	2,198	2,165	2,136	2,111	2,089	25
26	4,225	3,369	2,975	2,743	2,587	2,474	2,388	2,321	2,265	2,220	2,181	2,148	2,119	2,094	2,072	26
27	4,210	3,354	2,960	2,728	2,572	2,459	2,373	2,305	2,250	2,204	2,166	2,132	2,103	2,078	2,056	27
28	4,196	3,340	2,947	2,714	2,558	2,445	2,359	2,291	2,236	2,190	2,151	2,118	2,089	2,064	2,041	28
29	4,183	3,328	2,934	2,701	2,545	2,432	2,346	2,278	2,223	2,177	2,138	2,104	2,075	2,050	2,027	29
30	4,171	3,316	2,922	2,690	2,534	2,421	2,334	2,266	2,211	2,165	2,126	2,092	2,063	2,037	2,015	30
31	4,160	3,305	2,911	2,679	2,523	2,409	2,323	2,255	2,199	2,153	2,114	2,080	2,051	2,026	2,003	31
32	4,149	3,295	2,901	2,668	2,512	2,399	2,313	2,244	2,189	2,142	2,103	2,070	2,040	2,015	1,992	32
33	4,139	3,285	2,892	2,659	2,503	2,389	2,303	2,235	2,179	2,133	2,093	2,060	2,030	2,004	1,982	33
34	4,130	3,276	2,883	2,650	2,494	2,380	2,294	2,225	2,170	2,123	2,084	2,050	2,021	1,995	1,972	34
35	4,121	3,267	2,874	2,641	2,485	2,372	2,285	2,217	2,161	2,114	2,075	2,041	2,012	1,986	1,963	35
40	4,085	3,232	2,839	2,606	2,449	2,336	2,249	2,180	2,124	2,077	2,038	2,003	1,974	1,948	1,924	40
60	4,001	3,150	2,758	2,525	2,368	2,254	2,167	2,097	2,040	1,993	1,952	1,917	1,887	1,860	1,836	60
80	3,960	3,111	2,719	2,486	2,329	2,214	2,126	2,056	1,999	1,951	1,910	1,875	1,845	1,817	1,793	80
90	3,947	3,098	2,706	2,473	2,316	2,201	2,113	2,043	1,986	1,938	1,897	1,861	1,830	1,803	1,779	90
100	3,936	3,087	2,696	2,463	2,305	2,191	2,103	2,032	1,975	1,927	1,886	1,850	1,819	1,792	1,768	100
120	3,920	3,072	2,680	2,447	2,290	2,175	2,087	2,016	1,959	1,910	1,869	1,834	1,803	1,775	1,750	120
inf.	3,841	2,996	2,605	2,372	2,214	2,099	2,010	1,938	1,880	1,831	1,789	1,752	1,720	1,692	1,666	inf.

**ANEXO N°35***Tabla 31 PRUEBA CHI – CUADRADO*

	POST CIRUGÍA	OBSERVADO	ESPERADO	CHI CUADRADO
ÚREA	BAJO RIESGO	23.83	24.56	0.841528355
	ALTO RIESGO	25.23	24.56	
CREATININA	BAJO RIESGO	1.4658	1.5588	0.919275332
	ALTO RIESGO	1.6446	1.5588	
GLUCOSA	BAJO RIESGO	172.46	183.06	0.286212047
	ALTO RIESGO	192.85	183.06	
BILIRRUBINA	BAJO RIESGO	0.4658	0.5566	0.868457925
	ALTO RIESGO	0.6404	0.5566	

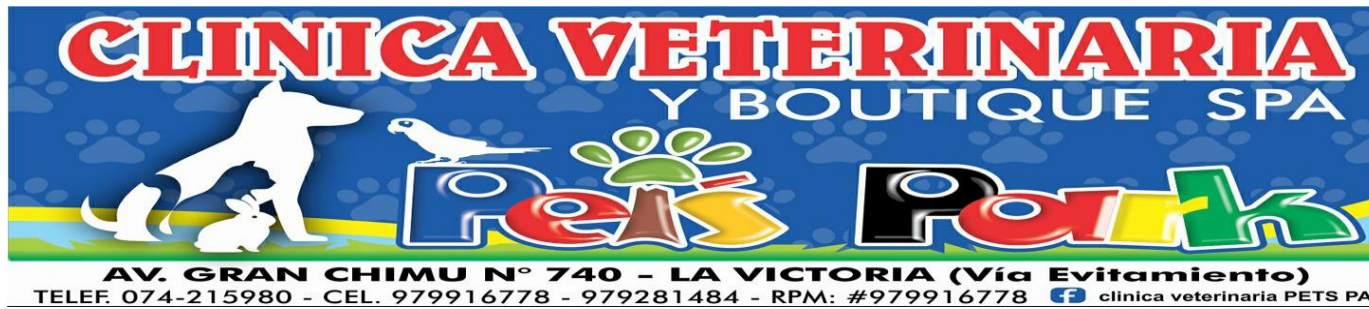
# ANEXO N°36: Valores Críticos De La Prueba Chi Cuadrado

P = Probabilidad de encontrar un valor mayor o igual que el chi cuadrado tabulado, v = Grados de Libertad

v/p	0,001	0,0025	0,005	0,01	0,025	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
1	10,8274	9,1404	7,8794	6,6349	5,0239	3,8415	2,7055	2,0722	1,6424	1,3233	1,0742	0,8735	0,7083	0,5707	0,4549
2	13,8150	11,9827	10,5965	9,2104	7,3778	5,9915	4,6052	3,7942	3,2189	2,7726	2,4079	2,0996	1,8326	1,5970	1,3863
3	16,2660	14,3202	12,8381	11,3449	9,3484	7,8147	6,2514	5,3170	4,6416	4,1083	3,6649	3,2831	2,9462	2,6430	2,3660
4	18,4662	16,4238	14,8602	13,2767	11,1433	9,4877	7,7794	6,7449	5,9886	5,3853	4,8784	4,4377	4,0446	3,6871	3,3567
5	20,5147	18,3854	16,7496	15,0863	12,8325	11,0705	9,2363	8,1152	7,2893	6,6257	6,0644	5,5731	5,1319	4,7278	4,3515
6	22,4575	20,2491	18,5475	16,8119	14,4494	12,5916	10,6446	9,4461	8,5581	7,8408	7,2311	6,6948	6,2108	5,7652	5,3481
7	24,3213	22,0402	20,2777	18,4753	16,0128	14,0671	12,0170	10,7479	9,8032	9,0371	8,3834	7,8061	7,2832	6,8000	6,3458
8	26,1239	23,7742	21,9549	20,0902	17,5345	15,5073	13,3616	12,0271	11,0301	10,2189	9,5245	8,9094	8,3505	7,8325	7,3441
9	27,8767	25,4625	23,5893	21,6660	19,0228	16,9190	14,6837	13,2880	12,2421	11,3887	10,6564	10,0060	9,4136	8,8632	8,3428
10	29,5879	27,1119	25,1881	23,2093	20,4832	18,3070	15,9872	14,5339	13,4420	12,5489	11,7807	11,0971	10,4732	9,8922	9,3418
11	31,2635	28,7291	26,7569	24,7250	21,9200	19,6752	17,2750	15,7671	14,6314	13,7007	12,8987	12,1836	11,5298	10,9199	10,3410
12	32,9092	30,3182	28,2997	26,2170	23,3367	21,0261	18,5493	16,9893	15,8120	14,8454	14,0111	13,2661	12,5838	11,9463	11,3403
13	34,5274	31,8830	29,8193	27,6882	24,7356	22,3620	19,8119	18,2020	16,9848	15,9839	15,1187	14,3451	13,6356	12,9717	12,3398
14	36,1239	33,4262	31,3194	29,1412	26,1189	23,6848	21,0641	19,4062	18,1508	17,1169	16,2221	15,4209	14,6853	13,9961	13,3393
15	37,6978	34,9494	32,8015	30,5780	27,4884	24,9958	22,3071	20,6030	19,3107	18,2451	17,3217	16,4940	15,7332	15,0197	14,3389
16	39,2518	36,4555	34,2671	31,9999	28,8453	26,2962	23,5418	21,7931	20,4651	19,3689	18,4179	17,5646	16,7795	16,0425	15,3385
17	40,7911	37,9462	35,7184	33,4087	30,1910	27,5871	24,7690	22,9770	21,6146	20,4887	19,5110	18,6330	17,8244	17,0646	16,3382
18	42,3119	39,4220	37,1564	34,8052	31,5264	28,8693	25,9894	24,1555	22,7595	21,6049	20,6014	19,6993	18,8679	18,0860	17,3379
19	43,8194	40,8847	38,5821	36,1908	32,8523	30,1435	27,2036	25,3289	23,9004	22,7178	21,6891	20,7638	19,9102	19,1069	18,3376
20	45,3142	42,3358	39,9969	37,5663	34,1696	31,4104	28,4120	26,4976	25,0375	23,8277	22,7745	21,8265	20,9514	20,1272	19,3374
21	46,7963	43,7749	41,4009	38,9322	35,4789	32,6706	29,6151	27,6620	26,1711	24,9348	23,8578	22,8876	21,9915	21,1470	20,3372
22	48,2676	45,2041	42,7957	40,2894	36,7807	33,9245	30,8133	28,8224	27,3015	26,0393	24,9390	23,9473	23,0307	22,1663	21,3370
23	49,7276	46,6231	44,1814	41,6383	38,0756	35,1725	32,0069	29,9792	28,4288	27,1413	26,0184	25,0055	24,0689	23,1852	22,3369
24	51,1790	48,0336	45,5584	42,9798	39,3641	36,4150	33,1962	31,1325	29,5533	28,2412	27,0960	26,0625	25,1064	24,2037	23,3367
25	52,6187	49,4351	46,9280	44,3140	40,6465	37,6525	34,3816	32,2825	30,6752	29,3388	28,1719	27,1183	26,1430	25,2218	24,3366
26	54,0511	50,8291	48,2898	45,6416	41,9231	38,8851	35,5632	33,4295	31,7946	30,4346	29,2463	28,1730	27,1789	26,2395	25,3365
27	55,4751	52,2152	49,6450	46,9628	43,1945	40,1133	36,7412	34,5736	32,9117	31,5284	30,3193	29,2266	28,2141	27,2569	26,3363
28	56,8918	53,5939	50,9936	48,2782	44,4608	41,3372	37,9159	35,7150	34,0266	32,6205	31,3909	30,2791	29,2486	28,2740	27,3362
29	58,3006	54,9662	52,3355	49,5878	45,7223	42,5569	39,0875	36,8538	35,1394	33,7109	32,4612	31,3308	30,2825	29,2908	28,3361

## ANEXO N°37

### Modelo de Ficha Clínica.



### FICHA CLINICA

FECHA:

N°:

#### I.- DATOS DEL PACIENTE.

ESPECIE:

NOMBRE:

RAZA:

EDAD:

SEXO:

PESO:

#### II.- INTERVENCION QUIRURGICA.

CIRUGIA A REALIZAR:

PROTOCOLO DE ANESTESIA:

- PRE – ANESTESICO:
- INDUCCIÓN:
- MANTENIMIENTO:

#### III.- PRUEBAS SANGUINEAS A REALIZAR.

PRE – CIRUGIA	POST – CIRUGIA	VALORES NORMALES
BILIRRUBINA TOTAL.		(0.1 – 0.61 mg/dl)
GLUCOSA.		(70 – 110 mg/dl)
UREA.		(20 – 40 mg/dl)
CREATININA.		(0.6 - 1.6 mg/dl)



## ANEXO N°38

### Procedimientos quirúrgicos y recolección de muestras.



FOTO N°1: Cirugía.



FOTO N°2: Traumatología.



FOTO N°3: Castración.

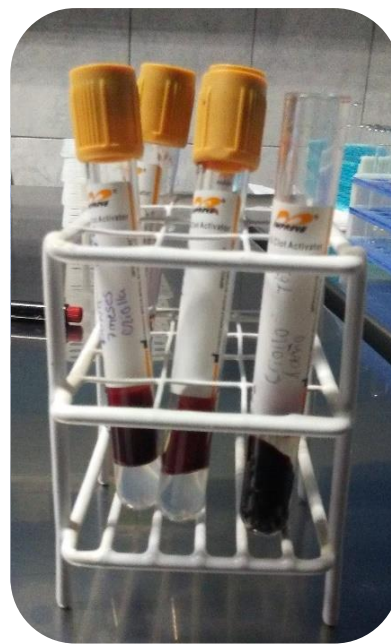


FOTO N°4: Muestras.

## ANEXO N°39

### Centrifugado de las muestras y materiales.

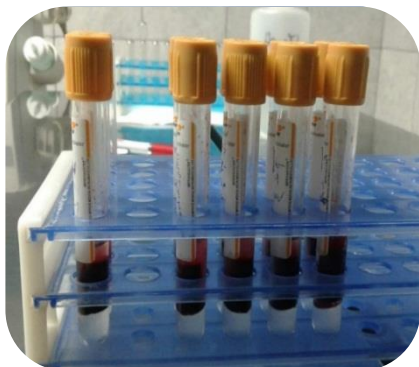


FOTO N°5: Muestras.



FOTO N°6: Centrífuga.



FOTO N°7: Centrifugado.

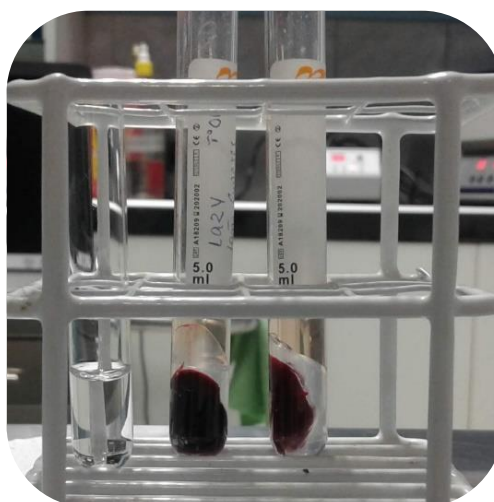


FOTO N°8: Muestras centrifugadas.



FOTO N°9: Materiales.

## ANEXO N°40

### Reactivos y equipos.



FOTO N°10: Calentador.



FOTO N°11: Reactivos.



FOTO N°12: Analizador de bioquímica semiautomático GenRui.



FOTO N°13: Procesamiento de muestras.



## ANEXO N°41

### Muestras Realizadas.

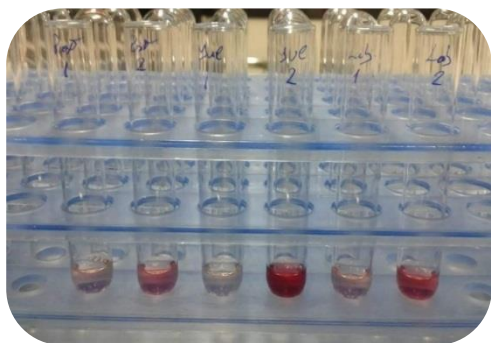


FOTO N°14: Muestras de glucosa.

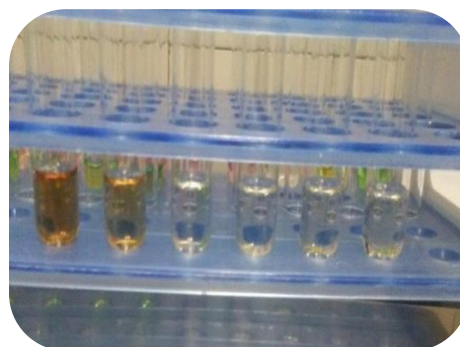


FOTO N°15: Muestras de bilirrubina.



FOTO N° 16: Muestras de creatinina.

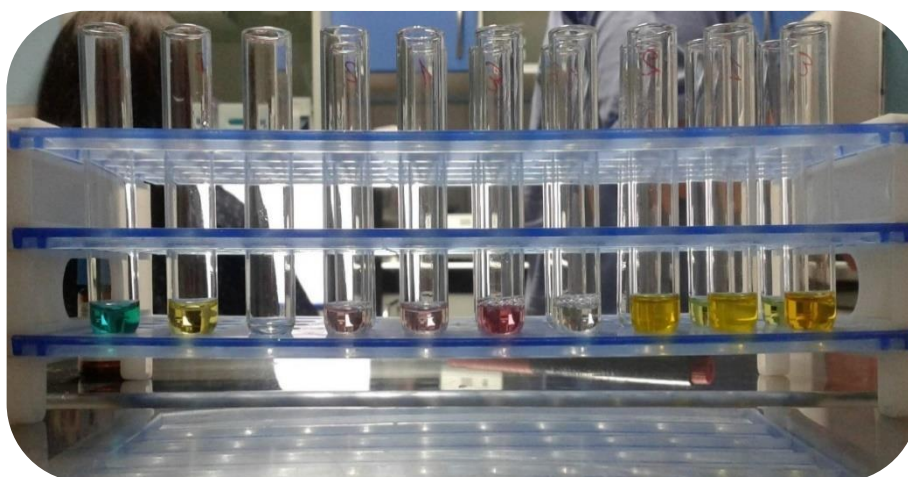


FOTO N°17: Muestras de urea, glucosa, bilirrubina y creatinina.